

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ArthroComb 75 mg/20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 75 mg Diclofenac Natrium (25 mg Diclofenac-Natrium in magensaftresistenter Form, 50 mg Diclofenac-Natrium in retardierter Form) und 20 mg Omeprazol (in magensaftresistenter Form).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Gelatinehartkapsel der Größe 1, länglich mit opak rot rotbraunfarbigem Kapseloberteil und opak gelbem Kapselunterteil, gefüllt mit weißen bis gelblichen Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ArthroComb wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung von rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis und Spondylitis ankylosans bei erwachsenen Patienten mit einem Risiko für gastroduodenale Ulcera, die auf die Behandlung mit Diclofenac und Omeprazol ansprechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die Dosis beträgt eine Hartkapsel pro Tag (Diclofenac 75 mg/Omeprazol 20 mg).

Können die Symptome durch die einmal tägliche Gabe nicht kontrolliert werden, muss die Therapie auf ein oder mehrere alternative Produkte umgestellt werden. Patienten dürfen nicht mehr als eine ArthroComb-Hartkapsel pro Tag einnehmen, da dies zu einer Überdosierung von Omeprazol führen würde.

Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die Anwendung über den zur Symptomkontrolle erforderlichen kürzest möglichen Zeitraum erfolgt.

Die Behandlung ist fortzusetzen, um individuelle Therapieziele zu erreichen, in regelmäßigen Intervallen zu prüfen und abubrechen, wenn kein Nutzen ersichtlich ist.

Besondere Patientengruppen:

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist ArthroComb mit Vorsicht anzuwenden und die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2).

ArthroComb ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist ArthroComb mit Vorsicht anzuwenden und die Leberfunktion sorgfältig zu überwachen.

ArthroComb ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Störung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Ältere Patienten haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender Folgen von Nebenwirkungen. Wenn die Anwendung eines NSAR für erforderlich erachtet wird, ist die niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum anzuwenden. Der Patient ist während der NSAR Therapie regelmäßig auf gastrointestinale (GI) Blutungen zu untersuchen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche (≤ 18 Jahre)

Aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit ist ArthroComb für Kinder und Jugendliche nicht geeignet.

Art der Anwendung

ArthroComb ist unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen.

Es wird empfohlen ArthroComb mit den Mahlzeiten einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, substituierte Benzimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Bronchospasmen, Asthma, Urtikaria, Angioödem oder Rhinitis) nach der Einnahme von Ibuprofen, Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR in der Vergangenheit.
- Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).
- Im letzten Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Bestehende gastrointestinale Ulzera, Blutungen oder Perforation.
- Bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzerationen oder Blutungen).
- Gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR.
- Wie andere Protonenpumpenhemmer darf auch ArthroComb nicht zusammen mit Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

- Bekannte Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II–IV), ischämische Herzkrankheit, periphere Gefäßkrankheit und/oder zerebrovaskuläre Krankheit.
- ungeklärte Blutbildungsstörungen.
- zerebrovaskuläre Blutung oder andere Blutungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diclofenac (NSAR)

Für alle Patienten

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen, Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Wie bei anderen NSAR können allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen, auch dann auftreten, wenn das Arzneimittel zuvor noch nicht angewandt wurde. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom fortschreiten, einer schwerwiegenden allergischen Reaktion, die zum Herzinfarkt führen kann. Die Symptome solcher Reaktionen beim Vorstelligwerden des Patienten können unter anderem Brustkorbschmerzen sein, die im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion auf Diclofenac auftreten. Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme von ArthroComb muss die Behandlung abgebrochen werden. Medizinisch notwendige Maßnahmen müssen, entsprechend den Symptomen, durch qualifiziertes Fachpersonal eingeleitet werden.

ArthroComb kann aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften die Anzeichen und Symptome einer Infektion maskieren.

Die gleichzeitige Anwendung von ArthroComb mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte aufgrund fehlender Nachweise eines synergistischen Nutzens und der Möglichkeit von additiven Nebenwirkungen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten

Vorsicht ist angebracht aus grundsätzlichen medizinischen Gründen. Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2). Es wird empfohlen, dass bei älteren Patienten, die gebrechlich sind oder ein geringes Körpergewicht haben, die niedrigste wirksame Dosis angewendet wird.

Erkrankungen der Atemwege

Bei Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, geschwollener Nasenschleimhaut (z. B. Nasenpolypen), chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen oder chronischen Infekten des Atmungstraktes (besonders im Zusammenhang mit Symptomen wie sie bei einer allergischen Rhinitis auftreten) leiden, treten unerwünschte Reaktionen auf NSAR wie Verschlimmerung von Asthma (sogenanntes Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria häufiger auf als bei anderen Patienten. Deswegen wird empfohlen, bei solchen Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen (Notfallbereitschaft). Dies gilt auch für Patienten mit bekannten Allergien gegen andere Substanzen, die schon einmal Hautreaktionen, Juckreiz oder Urtikaria entwickelt haben.

Kardiovaskuläre, renale und hepatische Beeinträchtigung

Patienten mit signifikanten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Diclofenac behandelt werden.

Da die kardiovaskulären Risiken von Diclofenac mit der Dosis und der Dauer der Anwendung steigen können, sollte die niedrigste wirksame tägliche Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet werden. Es sollte regelmäßig überprüft werden, ob der Patient noch einer Symptomlinderung bedarf und wie er auf die Therapie anspricht.

Eine engmaschige medizinische Überwachung ist erforderlich, wenn Diclofenac bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angewendet wird, da sich ihr Zustand unter der Therapie mit Diclofenac verschlechtern könnte.

Wie bei anderen NSAR, können sich die Werte von Leberenzymen bei der Behandlung mit Diclofenac erhöhen. Als Vorsichtsmaßnahme ist daher bei einer länger andauernden oder wiederholten Behandlung mit Diclofenac eine regelmäßige Bestimmung der Leberfunktion angezeigt. Wenn abnorme Leberfunktionstests anhalten oder sich verschlechtern, wenn sich klinische Anzeichen oder Symptome einer Lebererkrankung entwickeln oder wenn andere Manifestationen auftreten (z. B. Eosinophilie, Hautausschlag), sollte die Anwendung von Diclofenac sofort abgebrochen werden. Hepatitis kann ohne prodromale Symptome auftreten. Vorsicht ist bei Patienten mit hepatischer Porphyrie angebracht, da dies einen Anfall auslösen kann.

Da Flüssigkeitsretention und Ödeme in Verbindung mit einer NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac, berichtet wurden, ist besondere Vorsicht angezeigt bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, Hypertonie in der Anamnese, älteren Patienten, Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Diuretika oder Arzneimitteln, die eine erhebliche Auswirkung auf die Nierenfunktion haben können und bei Patienten mit erheblichem extrazellulärem Volumenmangel jeglicher Ursache, z. B. vor oder nach einer größeren Operation (siehe Abschnitt 4.3). Eine Überwachung der Nierenfunktion wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, wenn Diclofenac in solchen Fällen angewendet wird. Ein Abbruch der Therapie führt üblicherweise zu einer Wiederherstellung des Zustands vor Behandlungsbeginn.

Die Anwendung von NSAR kann zu einer dosisabhängigen Reduktion der Prostaglandinbildung und Nierenversagen führen. Das höchste Risiko besteht bei Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz oder Leberfunktionsstörungen, bei Einnahme von Diuretika sowie im höheren Lebensalter. Die Nierenfunktion solcher Patienten sollte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei einer länger andauernden Behandlung mit Diclofenac ist die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen.

Bei Patienten, die mit Tenofovirdisoproxilfumerat behandelt wurden und Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung aufwiesen, wurden Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Behandlung mit hohen oder wiederholten Dosen von Nicht-steroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln (NSAR) gemeldet. Wenn Tenofovirdisoproxilfumerat gemeinsam mit NSAR angewendet wird, ist die Nierenfunktion entsprechend zu überwachen.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen:

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter Herzinsuffizienz (NYHA Klasse I) in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten zeigen durchgehend, dass die Anwendung von Diclofenac, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und im Rahmen der Langzeitbehandlung, mit einem erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8).

Patienten mit signifikanten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) dürfen nur nach sorgfältiger Abwägung mit Diclofenac behandelt werden.

Da die kardiovaskulären Risiken von Diclofenac mit Dosis und der Dauer der Behandlung ansteigen können, ist der kürzest mögliche Zeitraum und die niedrigste mögliche Tagesdosis, die zur Linderung der Symptome führt, zu wählen. Die Notwendigkeit der symptomatischen Linderung und das Ansprechen auf die Therapie des Patientens ist regelmäßig zu evaluieren.

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforation

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome oder schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf. Normalerweise haben diese Ereignisse schwerwiegendere Folgen bei älteren Patienten. Wenn gastrointestinale Blutungen bei Patienten, die Diclofenac einnehmen, auftreten, ist das Arzneimittel abzusetzen.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Ältere Patienten zeigen eine erhöhte Häufigkeit an unerwünschten Wirkungen bei NSAR, besonders gastrointestinale Blutungen und Perforation, auch mit letalem Ausgang.

Um das Risiko einer gastrointestinalen Toxizität bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere bei Komplikationen mit Hämorrhagie und Perforation und bei älteren Patienten zu reduzieren, ist die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis zu beginnen und aufrechtzuerhalten.

Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, insbesondere im höheren Alter, sind jegliche ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen), insbesondere am Anfang der Therapie, zu melden. Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. systemische Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Auch bei Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn) ist eine sorgfältige Überwachung und Vorsicht angeraten, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

NSAR, einschließlich Diclofenac, können mit einem erhöhten Risiko für ein Anastomosenleck des Gastrointestinaltrakts assoziiert sein. Bei Anwendung von Diclofenac nach einem operativen Eingriff im Gastrointestinaltrakt werden eine engmaschige medizinische Überwachung sowie besondere Vorsicht empfohlen

Wie bei allen NSAR sollte Diclofenac bei Patienten mit Symptomen, die auf eine gastrointestinale Erkrankung hindeuten oder mit gastrointestinalen Ulzera, Blutungen oder Perforation in der Anamnese nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Eine engmaschige medizinische Überwachung ist zwingend erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftreten. Bei ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Anwendung von ArthroComb abgebrochen werden.

Haematological Effects

Wie andere NSAR kann auch Diclofenac temporär die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Die Anwendung von ArthroComb wird nur für Kurzzeitbehandlungen empfohlen. Bei länger dauernder Behandlung mit Diclofenac wird, wie auch bei anderen NSAR, eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes empfohlen.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Bei Patienten mit folgenden Erkrankungen sollte Diclofenac nur nach einer strengen Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen:

- angeborene Störung des Porphyrin-Metabolismus (z. B. akute periodische Porphyrie),
- systemischer Lupus Erythematoses (SLE) und Mischkollagenose. Es besteht ein erhöhtes Risiko einer aseptischen Meningitis (siehe Abschnitt 4.8).

Besondere medizinische Überwachung ist in folgenden Fällen notwendig:

- bei Patienten bei sofortiger Anwendung nach schweren chirurgischen Eingriffen,
- bei Patienten mit respiratorischen oder allergischen Erkrankungen,
- bei Patienten, die auf andere Wirkstoffe allergisch reagieren,
- bei Patienten mit einem erhöhten Infektionsrisiko.

Weitere Informationen

Bei langfristiger Anwendung von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht mit einer höheren Dosis des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Die ständige Anwendung von Analgetika, besonders die Kombination mehrerer analgetischer Arzneimittel, kann im Allgemeinen zu einer permanenten Nierenschädigung mit einem verbundenen Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Neuropathie) führen.

Alkohol verstärkt die Nebenwirkungen von NSAIDs, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt und das zentrale Nervensystem betreffen.

Omeprazol

Sofern beunruhigende Symptome (z. B. signifikanter unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Schluckstörungen, Bluterbrechen oder Teerstuhl) auftreten und der Verdacht auf ein Magengeschwür besteht oder ein Magengeschwür existiert, sollte eine Malignität ausgeschlossen werden, da die Behandlung Symptome mildern und die Diagnose verzögern kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir und Protonenpumpenhemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidbar beurteilt wird, wird eine engmaschige, klinische Überwachung empfohlen (z. B. der Virusbelastung) in Kombination mit einer Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg mit 100 mg Ritonavir; 20 mg Omeprazol sollten nicht überschritten werden.

Wie alle säurehemmenden Arzneimittel kann Omeprazol die Resorption von Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Dies sollte bei Patienten mit verringertem Speicherwert oder Risikofaktoren für eine reduzierte Resorption von Vitamin B₁₂ unter Langzeittherapie beachtet werden.

Omeprazol ist ein CYP2C19-Hemmer. Zu Beginn oder Ende der Behandlung mit Omeprazol sollte die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Substanzen, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, berücksichtigt werden. Eine Wechselwirkung wurde zwischen Clopidogrel und Omeprazol beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist ungewiss. Sicherheitshalber sollte von einer gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol und Clopidogrel abgeraten werden.

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr, mit PPIs wie Omeprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfungszuständen, Tetanie, Delirium, Krampfanfällen, Schwindelgefühl und ventrikulären Arrhythmien können auftreten. Diese können sich schleichend entwickeln und dadurch übersehen werden. Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPIs. Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPIs mit Digoxin oder anderen Arzneistoffen einnehmen, welche Hypomagnesiämie hervorrufen können (z. B. Diuretika), sollte der Arzt vor und periodisch während der Behandlung mit PPI eine Überwachung der Magnesiumwerte in Betracht ziehen.

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Omeprazol wurde selten bzw. sehr selten über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, berichtet.

Protonenpumpeninhibitoren, besonders wenn sie in einer hohen Dosis und über eine längere Zeit (> 1 Jahr) angewendet werden, können das Risiko von Hüft-, Handgelenks- und Wirbelsäulenfrakturen, insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren, mäßig erhöhen. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Protonenpumpeninhibitoren das Risiko von Frakturen möglicherweise um 10-40 % erhöhen, wobei diese Erhöhung des Risikos teilweise auch durch andere Risikofaktoren bedingt sein kann. Patienten mit Osteoporoserisiko sollten entsprechend der gültigen klinischen Leitlinien behandelt werden und Vitamin D und Kalzium in ausreichendem Maße erhalten.

Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE)

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLE assoziiert. Falls Läsionen, insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen, auftreten, und falls dies von einer Arthralgie begleitet ist,

sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und das medizinische Fachpersonal sollte erwägen, ArthroComb abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

Eine Behandlung mit Protonenpumpenhemmern kann zu einem leicht erhöhten Risiko für Infektionen des Magen-Darm-Trakts führen, z. B. durch *Salmonella* und *Campylobacter* (siehe Abschnitt 5.1).

Wie bei allen Langzeitbehandlungen, insbesondere wenn ein Behandlungszeitraum von 1 Jahr überschritten wird, sollten die Patienten regelmäßig überwacht werden.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Omeprazol mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrinspiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

ArthroComb enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d.h. es ist nahezu natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diclofenac (NSAR)

Mifamurtid

Mifamurtid und NSAR in hohen Dosen werden aufgrund des Risikos der reduzierten Wirksamkeit von Mifamurtid nicht gleichzeitig angewendet.

Andere Analgetika einschließlich Cyclooxygenase-2-selektive Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehreren NSAR (einschließlich Acetylsalicylsäure) sollte vermieden werden, da hierdurch das Risiko von Nebenwirkungen erhöht werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika und antihypertensive Wirkstoffe

Die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac mit Diuretika oder antihypertensiven Wirkstoffen (z. B. Beta-Blocker, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten) kann die antihypertensive Wirkung abschwächen. Deshalb sollte die Kombination nur mit Vorsicht angewendet werden und bei den Patienten, insbesondere bei älteren Patienten, sollte der Blutdruck regelmäßig überwacht werden. Die Patienten sollten zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patienten, die aufgrund der Einnahme von Diuretika und ACE-Hemmern ein erhöhtes Risiko für Nierentoxizität haben. Die gleichzeitige Anwendung mit kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Daher sollte der Serumkaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden.

Herzwirksame Glykoside

NSAR können eine Herzinsuffizienz verschlechtern, die GFR (Glomeruläre Filtrationsrate) verringern und den Glykosid-Plasmalevel erhöhen.

Lithium

Es kann zu einer verminderten Elimination von Lithium kommen. Die Kontrolle des Serumspiegels wird daher empfohlen.

Ciclosporin

Diclofenac kann das Risiko von Nierentoxizität durch Ciclosporin aufgrund der Wirkung auf renale Prostaglandine erhöhen. Die Dosierung von Diclofenac sollte daher niedriger sein als bei Patienten, die kein Ciclosporin einnehmen.

Mifepriston

NSAR sollten nach einer Mifepriston Anwendung 8-12 Tage lang nicht angewendet werden, da NSAR die Wirkung von Mifepriston verringern können.

Kortikosteroide

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer

Vorsicht ist geboten, da die gleichzeitige Verabreichung das Blutungsrisiko erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4). Klinische Untersuchungen scheinen zwar nicht darauf hinzuweisen, dass Diclofenac die Wirkung von Antikoagulanzen beeinflusst, es gibt jedoch Berichte über ein erhöhtes Risiko für Blutungen bei Patienten, die gleichzeitig Diclofenac und Antikoagulanzen erhalten. Daher wird eine engmaschige Überwachung dieser Patienten empfohlen.

Thrombozytenaggregationshemmer, erhöhtes Risiko von Blutungen, besonders gastrointestinaler Natur.

Chinolon-Antibiotika

Tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass NSAR das Risiko für Krampfanfälle durch Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Patienten, die Chinolon-Antibiotika und NSAR einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Zidovudin

Gleichzeitige Einnahme von Zidovudin und NSAR erhöht das Risiko für hämatologische Toxizität. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatoeme bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig Zidovudin und Ibuprofen einnehmen.

Colestipol und Colestyramin

Diese Wirkstoffe können eine Verzögerung oder eine Abnahme der Diclofenac-Resorption herbeiführen. Daher wird empfohlen, Diclofenac mindestens 1 Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach Anwendung von Colestipol/Colestyramin anzuwenden.

Starke CYP2C9-Inhibitoren

Vorsicht wird empfohlen bei gleichzeitiger Anwendung von Diclofenac und starken CYP2C9-Inhibitoren (z. B. Sulfinpyrazon und Voriconazol), da es dabei infolge der Hemmung des Diclofenac-Stoffwechsels zu

einem ausgeprägten Anstieg der Spitzenplasmakonzentrationen und der Exposition gegenüber Diclofenac kommen könnte.

Probenecid

Arzneimittel, die Probenecid enthalten, können die Ausscheidung von Diclofenac verzögern.

Antidiabetika

Klinische Studien haben gezeigt, dass Diclofenac gleichzeitig mit oralen Antidiabetika angewendet werden kann, ohne deren klinische Wirkung zu beeinflussen. Vereinzelt wurde jedoch über hypo- und hyperglykämische Effekte während der Anwendung von Diclofenac berichtet, die eine Anpassung der Antidiabetika-Dosierung nötig machten. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie als Vorsichtsmaßnahme eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Omeprazol

Wirkungen von Omeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

Wirkstoffe mit pH-Wert abhängiger Resorption

Die während der Behandlung mit Omeprazol verminderte intragastrische Azidität kann die Resorption von Wirkstoffen mit einer Magen-pH-Wert abhängigen Resorption herauf- oder herabsetzen.

Nelfinavir, Atazanavir

Bei gleichzeitiger Anwendung von Omeprazol sind die Plasmaspiegel von Nelfinavir und Atazanavir verringert.

Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) verringerte die mittlere Nelfinavir-Exposition um ca. 40 %, und die mittlere Exposition des pharmakologisch aktiven Metaboliten M8 war um ca. 75-90 % verringert. An dieser Interaktion ist möglicherweise auch eine Hemmung von CYP2C19 beteiligt.

Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol und Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg führte bei gesunden Probanden zu einer Verringerung der Atazanavir Exposition um 75 %. Eine Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg konnte die Auswirkung von Omeprazol auf die Atazanavir-Exposition nicht kompensieren. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (20 mg einmal täglich) und Atazanavir 400 mg/Ritonavir 100 mg führte bei gesunden Probanden zu einer Verringerung der Atazanavir-Exposition um ca. 30 % im Vergleich zu Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich.

Clopidogrel

In einer klinischen Cross-Over Studie wurde Clopidogrel (300 mg Initialdosis gefolgt von 75 mg/Tag) allein und mit Omeprazol (80 mg zur selben Zeit wie Clopidogrel) über 5 Tage angewendet. Die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel wurde um 46 % (Tag 1) und 42 % (Tag 5) verringert, wenn Clopidogrel und Omeprazol zusammen verabreicht wurden. Die mittlere Hemmung der Plättchenaggregation (inhibition of platelet aggregation, IPA) wurde um 47 % (24 Stunden) und 30 % (Tag 5) vermindert, wenn Clopidogrel und Omeprazol zusammen angewendet wurden. In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass die Anwendung von Clopidogrel und Omeprazol zu verschiedenen Zeitpunkten ihre Interaktion, die wahrscheinlich durch den hemmenden Effekt von Omeprazol auf CYP2C19 verursacht wird, nicht verhinderte. Bezüglich der klinischen Bedeutung dieser PK/PD-

Interaktion in Bezug auf bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse sind bei Beobachtungs- und klinischen Studien widersprüchliche Daten berichtet worden. Zur Sicherheit soll von der gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol und Clopidogrel abgesehen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Wirkstoffe

Die Absorption von Posaconazol, Erlotinib, Ketoconazol und Itraconazol ist signifikant verringert und daher kann die klinische Wirksamkeit beeinträchtigt sein. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Erlotinib sollte vermieden werden.

Wirkstoffe, die durch CYP2C19 metabolisiert werden

Omeprazol ist ein moderater Hemmer von CYP2C19, des Enzyms, durch das Omeprazol hauptsächlich verstoffwechselt wird. Folglich kann der Metabolismus von gleichzeitig angewendeten Wirkstoffen, die ebenfalls über CYP2C19 verstoffwechselt werden, verringert und die systemische Exposition dieser Substanzen erhöht sein. Beispiele für derartige Wirkstoffe sind R-Warfarin und andere Vitamin-K-Antagonisten, Cilostazol, Diazepam und Phenytoin.

Cilostazol

Omeprazol, das gesunden Probanden in einer Cross-Over-Studie in einer Dosis von 40 mg gegeben wurde, erhöhte C_{\max} und AUC von Cilostazol um 18 % bzw. 26 % und die eines seiner aktiven Metaboliten um 29 % bzw. 69 %.

Unbekannter Mechanismus

Saquinavir

Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol und Saquinavir/Ritonavir führte bei Patienten mit einer HIV-Infektion zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Saquinavir um bis zu ca. 70 % bei guter Verträglichkeit.

Wirkungen anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Omeprazol

Hemmer von CYP2C19 und/oder CYP3A4

Da Omeprazol durch CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert wird, können Wirkstoffe, für die bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 hemmen (wie z. B. Clarithromycin und Voriconazol), durch Erniedrigung der Stoffwechselrate von Omeprazol zu erhöhten Serumspiegeln von Omeprazol führen. Die gleichzeitige Behandlung mit Voriconazol führte zu einer mehr als doppelt so hohen Omeprazol-Exposition. Da hohe Dosen von Omeprazol gut vertragen wurden, ist eine Anpassung der Omeprazol-Dosis nicht generell erforderlich. Dennoch sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und wenn eine Langzeittherapie indiziert ist, eine Anpassung der Dosis in Erwägung gezogen werden.

Induktoren von CYP2C19 und/oder CYP3A4

Wirkstoffe, für die bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide induzieren (wie z. B. Rifampicin und Johanniskraut) können durch Erhöhung der Stoffwechselrate von Omeprazol zu einer erniedrigten Omeprazol-Konzentration im Serum führen.

ArthroComb 75 mg/20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Digoxin

Bei gleichzeitiger Behandlung mit ArthroComb und Digoxin erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Digoxin. Über eine Digoxin-Toxizität wurde selten berichtet. Die Anwendung von Diclofenac und

Omeprazol sollte bei älteren Patienten jedoch mit Vorsicht erfolgen. Die Digoxin Spiegel sollten dann verstärkt therapeutisch überwacht werden.

Methotrexat

Die gleichzeitige Anwendung mit Protonenpumpenhemmern und/oder Diclofenac kann bei manchen Patienten zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat führen. Bei hochdosierter Anwendung von Methotrexat muss möglicherweise ein vorübergehendes Absetzen von ArthroComb in Betracht gezogen werden.

Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Anwendung von ArthroComb wurde über eine Erhöhung der Serumspiegel von Tacrolimus berichtet. Die Tacrolimus-Konzentrationen sowie die Nierenfunktion (Kreatinin Clearance) sollten verstärkt kontrolliert und die Tacrolimus-Dosis sollte gegebenenfalls angepasst werden.

Phenytoin

Es wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Phenytoin während der ersten zwei Wochen nach Beginn der Behandlung zu kontrollieren, da mit einem Anstieg der Phenytoinkonzentration zu rechnen ist. Wenn eine Dosisanpassung von Phenytoin vorgenommen wurde, sollte nach dem Ende der Behandlung eine Kontrolle sowie eine weitere Dosisanpassung erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Diclofenac

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für eine kardiovaskuläre Missbildung stieg von weniger als 1 % auf etwa 1,5 % an. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt. Bei Tieren wurde gezeigt, dass die Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt.

Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von ArthroComb ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit darf Diclofenac während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Diclofenac von einer Frau eingenommen wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters eingenommen wird, muss die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Diclofenac ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und

einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. ArthroComb sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie)
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann (siehe oben)

Die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann
- Hemmung der Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges

Daher ist ArthroComb während des dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Wie andere NSAR kann auch Diclofenac in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen. Um unerwünschte Auswirkungen auf den Säugling auszuschließen, darf Diclofenac in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Anwendung von Diclofenac kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, ist das Absetzen von ArthroComb in Betracht zu ziehen.

Omeprazol

Schwangerschaft

Die Ergebnisse von drei prospektiven epidemiologischen Studien (mehr als 1000 Fälle, in denen es zu einer Exposition gekommen war) haben keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen von Omeprazol auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen ergeben. Omeprazol kann während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Omeprazol wird in die Muttermilch abgegeben, aber ein Einfluss auf das Kind ist bei Anwendung therapeutischer Dosen unwahrscheinlich.

Fertilität

Studien an Tieren mit einer racemischen Mischung von Omeprazol zeigen keinen Effekt im Hinblick auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit, Erschöpfung, Sehstörungen, Vertigo, Schläfrigkeit oder andere zentralnervöse Störungen können nach der Einnahme von NSAR auftreten. Schwindel und Sehstörungen können nach der Einnahme von Omeprazol auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die hiervon betroffen sind, dürfen nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen. Dieser Effekt verstärkt sich in Verbindung mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Diclofenac

Wenn schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, sollte ArthroComb abgesetzt werden.

Die folgenden Nebenwirkungen sind vor allem dosisabhängig und variieren zwischen den Patienten.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Magengeschwüre, Perforation oder gastrointestinale Blutungen, in manchen Fällen letal, können auftreten, besonders bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Flatulenzen, Obstipation, Dyspepsie, abdominale Schmerzen, Meläna, Bluterbrechen, Stomatitis ulcerosa, Verschlimmerung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) wurden nach der Einnahme berichtet. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Ödeme, Hypertension und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen übereinstimmend auf ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (beispielsweise Herzinfarkt oder Schlaganfall) hin, das mit der Anwendung von Diclofenac assoziiert ist, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Nebenwirkungen von Diclofenac aus klinischen Studien und epidemiologischen Daten sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Systemorganklassen (SOC)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Verschlimmerung von infektionsbedingten Entzündungen (z. B. Entstehung einer nekrotisierenden Faszitis) in Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR wurden beschrieben. Dies hängt möglicherweise mit dem Wirkmechanismus von NSAR zusammen. Wenn während der Anwendung von Diclofenac erstmals Anzeichen einer Infektion auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich einen Arzt oder medizinisch Hilfe aufzusuchen. Es muss festgestellt werden, ob eine anti-infektiöse/antibiotische Therapie angezeigt ist.	Sehr selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie, Thrombozytopenie, Anämie (einschließlich hämolytischer und aplastischer Anämie), Agranulozytose, Myelosuppression. Anfängliche Symptome können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeähnliche Symptome, schwere Erschöpfung, Nasenbluten und Blutungen auf der Haut.	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Hypersensitivität, anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hypotonie, Tachykardie und Schock). Wenn eines dieser Symptome auftritt – möglicherweise auch bei der ersten Anwendung des Arzneimittels – sollte sofort medizinische Hilfe aufgesucht werden.	Selten
	Angioödem (einschließlich Gesichtsoedem)	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Desorientiertheit, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, psychotische Störung, Alpträume, Agitiertheit	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Störungen des ZNS wie Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit	Häufig
	Somnolenz	Selten

MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Systemorganklassen (SOC)		
	Gedächtnisstörungen, Parästhesien, aseptische Meningitis (insbesondere bei Patienten mit bestehenden Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematodes, Mischkollagenose) mit Symptomen wie Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Desorientierung. Verwirrtheit, Halluzinationen, Unwohlsein, Müdigkeit und Benommenheit, Störung der Geschmacksempfindung, Zittern, Krämpfe, Angstgefühl, Schlaganfall	Sehr selten
	Optikusneuritis (Sehnerventzündung)	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Sehstörung, Verschwommensehen, Doppeltsehen	Sehr selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Häufig
	Hörstörungen, Tinnitus	Sehr selten
Herzkrankungen	Palpitationen, Brustschmerzen, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt	Sehr selten
	Kounis-Syndrom	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, Vaskulitis	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Reaktion der Atemwege mit Beeinträchtigung von Asthma, verschlimmertem Asthma, Bronchospasmen oder Atemnot	Selten
	Alveolitis, pulmonale Eosinophilie, Pneumonitis	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Blähungen, Inappetenz	Häufig
	Gastritis, gastrointestinale Blutungen, Hämatemesis, blutiger Durchfall, Meläna, gastrointestinale Ulzera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch). Patienten sollten angewiesen werden, das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn relativ starke Schmerzen im Oberbauch, Meläna oder Hämatemesis auftreten.	Selten

MedDRA Systemorganklassen (SOC)	Nebenwirkungen	Häufigkeit
	Colitis (einschließlich hämorrhagischer Colitis und Verschlimmerung von Colitis oder Morbus Crohn), Obstipation, Stomatitis (einschließlich ulzerativer Stomatitis), Glossitis, Ösophagusläsionen, diaphragmaartige intestinale Strikturen, Pankreatitis	Sehr selten
	Ischämische Colitis	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Serumtransaminasen	Häufig
	Gelbsucht, Leberfunktionsstörung, Hepatitis	Selten
	Fulminante Hepatitis, Lebernekrose, Leberversagen	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Häufig
	Urtikaria	Selten
	Bullöse Hautreaktionen, Ekzeme, Erythema, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Haarausfall, exfoliative Dermatitis, Photosensibilisierung, Purpura, allergische Purpura, Pruritus	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierentoxizität in verschiedenen Ausprägungen, einschließlich interstitielle Nephritis, Proteinurie, Papillennekrose, nephrotisches Syndrom, akutes Nierenversagen, Veränderungen des Urins (z. B. Hämaturie)	Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme, besonders bei Patienten mit Hypertonie oder eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4)	Selten

Omeprazol

Die häufigsten Nebenwirkungen (1-10 % der Patienten) sind Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen und Übelkeit/Erbrechen.

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Omeprazol wurde selten bzw. sehr selten über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, berichtet.

Die folgenden Arzneimittelnebenwirkungen sind im klinischen Studienprogramm zu Omeprazol und nach der Markteinführung festgestellt oder vermutet worden. Keine dieser Nebenwirkungen war dosisbezogen.

Die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen (SOC) klassifiziert.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Systemorganklassen		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie, Thrombozytopenie	Selten
	Agranulozytose, Panzytopenie	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktion/Schock	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyponatriämie	Selten
	Hypomagnesiämie, schwere Hypomagnesiämie kann zu Hypokalzämie führen, Hypomagnesiämie kann auch mit Hypokaliämie verbunden sein	Häufigkeit nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Gelegentlich
	Erregungszustände, Verwirrtheit, Depressionen	Selten
	Aggressivität, Halluzinationen	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Schwindel, Parästhesien, Schläfrigkeit	Gelegentlich
	Geschmacksveränderungen	Selten
Augenerkrankungen	Verschwommensehen	Selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchospasmen	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Häufig
	Mundtrockenheit, Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidiasis	Selten
	mikroskopische Kolitis	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Leberenzymwerte	Gelegentlich
	Hepatitis mit und ohne Gelbsucht	Selten
	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Dermatitis, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria	Gelegentlich

MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Systemorganklassen		
	Haarausfall, Photosensibilität, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Selten
	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Sehr selten
	Subakuter kutaner Lupus erythematodes I (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Interstitielle Nephritis	Selten
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule	Gelegentlich
	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen	Selten
	Muskelschwäche	Sehr selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gynäkomastie	Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein, periphere Ödeme	Gelegentlich
	Vermehrtes Schwitzen	Selten

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Diclofenac

Symptome:

Es gibt kein charakteristisches klinisches Bild im Zusammenhang mit einer Überdosierung von Diclofenac. Eine Überdosierung kann Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, gastrointestinale Blutungen, vereinzelt Durchfall, Desorientierung, Erregung, Koma, Benommenheit, Schwindel, Tinnitus, Bewusstlosigkeit und gelegentlich Krämpfe (bei Kindern auch myoklonische Krämpfe) auslösen. In Fällen von schwerer Vergiftung sind auch akutes

Nierenversagen und Leberschäden möglich. Weiters können Hypotonie, Atemdepression und Zyanose auftreten.

Therapiemaßnahmen:

Es gibt kein spezifisches Antidot.

Die Behandlung einer akuten Vergiftung mit NSAR besteht im Wesentlichen aus unterstützenden Maßnahmen und einer symptomatischen Behandlung. Unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung sollten bei Komplikationen wie Hypotonie, Nierenversagen, Krämpfen, Magen-Darm-Störung und Atemdepression angewendet werden.

Innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme einer potenziell toxischen Menge sollte die Therapie mit Aktivkohle in Erwägung gezogen werden. Alternativ sollte bei Erwachsenen auch eine Magenspülung innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme einer potenziell lebensbedrohlichen Überdosis in Betracht gezogen werden.

Eine gute Urinabgabe sollte gewährleistet sein.

Die Nieren- und Leberfunktion ist engmaschig zu überwachen.

Patienten sind nach der Einnahme einer potenziell toxischen Menge für mindestens vier Stunden engmaschig zu überwachen.

Häufige oder anhaltende Krampfanfälle können mit intravenösem Diazepam oder Phenobarbital behandelt werden.

Basierend auf dem klinischen Zustand des Patienten sind gegebenenfalls weitere Maßnahmen angezeigt. Spezifische Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämo-perfusion sind für die Elimination von NSAR wegen ihrer hohen Proteinbindung und des extensiven Metabolismus wahrscheinlich nicht hilfreich.

Omeprazol

Es liegen begrenzte Informationen zu den Wirkungen einer Überdosierung mit Omeprazol bei Menschen vor. In der Literatur sind Dosen von bis zu 560 mg beschrieben worden und es gibt gelegentliche Berichte, nach denen orale Einzeldosen von bis zu 2400 mg Omeprazol erreicht wurden (dem 120fachen der üblichen empfohlenen klinischen Dosierung). Es ist über Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Bauchschmerzen, Durchfall und Kopfschmerzen berichtet worden. Apathie, Depression und Verwirrung sind in Einzelfällen beschrieben worden.

Die im Zusammenhang mit einer Überdosierung mit Omeprazol beschriebenen Symptome waren vorübergehend und es wurde nicht über schwerwiegende Folgen berichtet. Die Eliminationsrate war bei erhöhten Dosen unverändert (Kinetik erster Ordnung). Falls eine Behandlung erforderlich ist, erfolgt diese symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen, ATC-Code: M01AB55 (Diclofenac, Kombinationen)

Diclofenac

Diclofenac ist ein nicht-steroidales anti-rheumatisches Arzneimittel (NSAR), von dem in üblichen experimentellen Tiermodellen zu Entzündungen gezeigt wurde, dass es seine Wirkung durch Hemmung der Prostaglandinsynthese ausübt. Beim Menschen reduziert Diclofenac Schmerzen, Schwellungen und Fieber im Zusammenhang mit Entzündungen. Diclofenac hemmt auch die durch ADP und Kollagen induzierte Blutplättchenaggregation

Omeprazol

Wirkmechanismus

Omeprazol, ein racemisches Gemisch aus zwei Enantiomeren, vermindert die Sekretion von Magensäure über einen hochgradig zielgerichteten Wirkmechanismus. Es ist ein spezifischer Hemmer der Protonenpumpe in der Parietalzelle. Es wirkt schnell und kontrolliert bei einer einmal täglichen Gabe die Beschwerden durch reversible Hemmung der Sekretion von Magensäure.

Omeprazol ist eine schwache Base und wird im stark sauren Milieu der intrazellulären Canaliculi in der Parietalzelle, wo es das Enzym H^+K^+ -ATPase - die Protonenpumpe - hemmt, konzentriert und in die aktive Form umgewandelt. Diese Wirkung auf den letzten Schritt der Magensäurebildung ist dosisabhängig und sorgt stimulusunabhängig für eine hochgradig wirksame Hemmung sowohl der basalen als auch der stimulierbaren Säuresekretion.

Pharmakodynamische Wirkungen

Alle beobachteten pharmakodynamischen Wirkungen können mit der Wirkung von Omeprazol auf die Säuresekretion erklärt werden.

Wirkungen auf die Magensäuresekretion

Die orale Gabe von Omeprazol einmal täglich bewirkt eine schnelle und effektive Hemmung der Magensäuresekretion am Tag und in der Nacht, wobei die maximale Wirkung innerhalb von vier Behandlungstagen erreicht wird. Mit 20 mg Omeprazol wird bei Patienten mit Ulcus duodeni eine mittlere Reduktion der intragastrischen Azidität von mindestens 80 % über 24 Stunden aufrechterhalten, wobei die durchschnittliche maximale Pentagastrin-stimulierte Säureproduktion 24 Stunden nach der Anwendung um 70 % vermindert ist.

Durch die orale Gabe von 20 mg Omeprazol wird bei Patienten mit Ulcus duodeni während eines Zeitraums von 24 Stunden für durchschnittlich 17 Stunden ein pH-Wert von ≥ 3 im Magen aufrechterhalten.

Als Folge der verringerten Säuresekretion und der intragastrischen Azidität reduziert/normalisiert Omeprazol dosisabhängig die Säure Exposition der Speiseröhre bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit.

Die Hemmung der Säuresekretion steht in Beziehung zur Fläche unter der Plasma Konzentrationszeitkurve (AUC) von Omeprazol und nicht zur tatsächlichen Plasmakonzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Während der Therapie mit Omeprazol wurde keine Tachyphylaxie beobachtet.

Andere mit der Säurehemmung verbundene Wirkungen

Während der Langzeitbehandlung wurden Magendrüsensystemen mit etwas erhöhter Häufigkeit gemeldet. Diese Veränderungen sind eine physiologische Folge der ausgeprägten Hemmung der Säuresekretion; sie sind gutartig und scheinen reversibel zu sein.

Ein verringerter Säuregrad im Magen erhöht, unabhängig von den möglichen Ursachen (einschließlich Protonenpumpenhemmer), die Anzahl der Bakterien im Magen, die normalerweise den Magen-Darm-Trakt besiedeln. Eine Therapie mit säurereduzierenden Substanzen kann das Risiko für Magen-Darm-Infektionen, wie z. B. mit *Salmonella* und *Campylobacter*, leicht erhöhen.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

Bei einigen Patienten (sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen) ist während der Langzeitbehandlung mit Omeprazol eine erhöhte Zahl an ECL-Zellen beobachtet worden, die möglicherweise mit erhöhten Serumgastrinwerten in Zusammenhang steht. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Befund keine klinische Signifikanz hat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Diclofenac

Diclofenac-Natrium wird schnell vom Darm resorbiert und unterliegt einem deutlichen First-pass-Effekt. Therapeutische Plasmakonzentrationen werden innerhalb von ½ Stunden nach Einnahme von Diclofenac erreicht. Die Plasmaproteinbindung des Wirkstoffes beträgt 99.7 %, die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1-2 Stunden. Ungefähr 60 % der eingenommenen Dosis wird über die Nieren in Form von Metaboliten und weniger als 1 % in unveränderter Form ausgeschieden. Die Restmenge wird in metabolisierter Form über die Galle ausgeschieden.

Nach der zügigen Passage des Magens gewährleistet die magensaftresistente Pelletkomponente eine schnelle Verfügbarkeit des Wirkstoffs im Blutkreislauf. Die Retardpellets sorgen für eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes, so dass eine einmal tägliche Gabe in der Regel ausreicht.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Von Diclofenac ist bekannt, dass die Ausscheidung hauptsächlich über die Nieren erfolgt, was bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion das Risiko von toxischen Reaktionen auf ArthroComb erhöht.

Omeprazol

Resorption

Omeprazol und Omeprazol-Magnesium sind säureempfindlich und werden deshalb oral als magensaftresistentes Granulat in Kapseln oder Tabletten angewendet. Omeprazol wird schnell resorbiert, wobei maximale Plasmaspiegel 1-2 Stunden nach der Anwendung erreicht werden. Die Resorption findet im Dünndarm statt und ist normalerweise innerhalb von 3-6 Stunden abgeschlossen. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit. Die systemische Verfügbarkeit (Bioverfügbarkeit) einer oralen Einzeldosis von Omeprazol beträgt ca. 40 %. Nach wiederholter, einmal täglicher Anwendung steigt die Bioverfügbarkeit auf ca. 60 % an.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt bei gesunden Probanden ca. 0,3 l/kg Körpergewicht. Omeprazol wird zu 97 % an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

Omeprazol wird vollständig durch das Cytochrom P 450 System (CYP) metabolisiert. Der Großteil des Stoffwechsels von Omeprazol ist von dem polymorphen CYP2C19 abhängig, das für die Bildung von Hydroxyomeprazol, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist. Der verbleibende Teil ist abhängig von einer anderen spezifischen Isoform, CYP3A4, die für die Bildung von Omeprazolsulfon verantwortlich ist. Aufgrund der hohen Affinität von Omeprazol zu CYP2C19 besteht die Möglichkeit einer kompetitiven Hemmung und metabolischen Wirkstoff-Wirkstoff-Interaktion mit anderen Substraten von CYP2C19. Aufgrund der niedrigen Affinität zu CYP3A4 hat Omeprazol jedoch kein Potenzial zur Hemmung des Metabolismus anderer CYP3A4 Substrate. Zusätzlich fehlt Omeprazol eine Hemmwirkung auf die Haupt-CYP-Enzyme.

Ungefähr 3 % der kaukasischen und 15-20 % der asiatischen Bevölkerung haben kein funktionstüchtiges CYP2C19 Enzym und sind daher so genannte poor metabolisers (langsame Verstoffwechsler). Bei diesen Personen wird der Metabolismus von Omeprazol wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher oraler Anwendung von 20 mg Omeprazol war die durchschnittliche AUC bei poor metabolisers ungefähr 5- bis 10-mal höher als bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19 Enzym (extensive metabolisers). Die durchschnittlichen Peak-Plasmakonzentrationen waren ebenfalls 3- bis 5-mal höher. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Omeprazol.

Elimination

Die Plasma-Eliminations-Halbwertszeit von Omeprazol beträgt normalerweise weniger als eine Stunde, sowohl nach Einmalgabe als auch nach wiederholter oraler täglicher Einmalgabe. Omeprazol wird ohne Tendenz zur Akkumulation bei einer einmal täglichen Anwendung innerhalb des Dosierungsintervalls vollständig aus dem Plasma eliminiert. Fast 80 % der oralen Omeprazol-Dosis werden als Metabolite über den Urin ausgeschieden, der Rest mit dem Stuhl, vornehmlich bedingt durch Gallensekretion.

Die AUC von Omeprazol nimmt mit wiederholter Anwendung zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt nach Mehrfachgabe zu einer nicht linearen Dosis-AUC-Beziehung. Diese Abhängigkeit von der Zeit und der Dosis beruht auf einer Reduzierung des First-pass-Metabolismus und der systemischen Clearance, was wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Omeprazol und/oder seine Metaboliten (z. B. das Sulfon) bewirkt wird.

Es wurde kein Metabolit gefunden, der eine Wirkung auf die Sekretion von Magensäure hat.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Der Metabolismus von Omeprazol ist bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung beeinträchtigt, was zu einer Erhöhung der AUC führt. Es gibt keinen Hinweis auf eine Akkumulation von Omeprazol bei einer einmal täglichen Gabe.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Pharmakokinetik von Omeprazol, einschließlich der systemischen Bioverfügbarkeit und der Eliminationsrate, unverändert.

Ältere Menschen

Die Stoffwechselrate von Omeprazol ist bei älteren Personen (75-79 Jahre) etwas verringert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Diclofenac

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential zeigen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen, die über jene in den anderen Abschnitten dieser Fachinformation bereits beschriebenen hinausgehen. In Tierstudien trat chronische Toxizität von Diclofenac hauptsächlich in Form von Läsionen und Ulzera im Gastrointestinaltrakt auf. In einer zweijährigen Toxizitätsstudie wurde bei mit Diclofenac behandelten Ratten ein dosisabhängiger Anstieg der Inzidenz von Herzthrombosen beobachtet.

In experimentellen Tierstudien zur Reproduktionstoxizität, bewirkte Diclofenac bei Kaninchen eine Hemmung der Ovulation sowie bei Ratten eine Beeinträchtigung der Implantation und der frühen embryologischen Entwicklung. Die Trächtigkeitsdauer und der Geburt wurden durch Diclofenac verlängert. Das embryotoxische Potential von Diclofenac wurde in drei Tierarten untersucht (Ratte, Maus, Kaninchen). Fetaler Tod und Wachstumsverzögerung traten bei für die Muttertiere toxischen Dosen auf. Basierend auf den vorhandenen Daten wird Diclofenac als nicht-tetratogen eingestuft. Dosen unterhalb jener für die Muttertiere toxischen Dosen hatten keinen Einfluss auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen.

Diclofenac stellt ein Risiko für die aquatische Umwelt dar (siehe Abschnitt 6.6).

Omeprazol

In lebenslangen Studien an Ratten, die mit Omeprazol behandelt wurden, wurden gastrische ECL-Zell-Hyperplasien und Karzinoide beobachtet. Diese Veränderungen sind das Ergebnis einer andauernden ausgeprägten Hypergastrinämie infolge der Säurehemmung. Nach einer Therapie mit H₂-Rezeptor-Antagonisten, Protonenpumpenhemmern und nach einer teilweisen Fundektomie wurden vergleichbare Befunde erhoben. Somit sind diese Veränderungen nicht auf eine direkte Wirkung einzelner Wirkstoffe zurückzuführen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Mikrokristalline Cellulose
Povidon K 25
hochdisperses Siliciumdioxid
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Typ A, neutralisiert mit (6 mol%) Natriumhydroxid
Propylenglykol
Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A)
Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B)
Mannitol
schweres, basisches Magnesiumcarbonat
Hyprolose (75-150 mPas/5 % sol.)
Natriumdodecylsulfat
Hypromellose (6 mPas)
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30 % (Ph. Eur.)
Polysorbat 80
Triethylcitrat
Talkum

Kapselhülle:

Titandioxid (E 171)
Eisenoxid rot (E 172)
Eisenoxid gelb (E 172)
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

HDPE Flasche/Blister: 4 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch

HDPE Flasche: 1 Monat

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

HDPE Flasche/Blister: Nicht über 30 °C aufbewahren.

HDPE Flasche: Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer HDPE Flasche mit einem Originalitäts-Schraubverschluss aus Polypropylen mit integriertem Trockenmittel.

Originalpackung mit 30 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

oPA-Aluminium-PVC/Aluminium Blister

Originalpackung mit 10, 20, 30, 50, 60, 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel stellt ein Risiko für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 5.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 137599

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. April 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.03.2022

10. STAND DER INFORMATION

09/2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig