

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arthrotec Forte säädellysti vapauttavat tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokaisessa tabletissa on mahahapolle resistentti ydin, joka sisältää 75 mg diklofenaakkinatriumia. Ydintä ympäröi pintakerros, joka sisältää 200 mikrogrammaa misoprostolia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 19,5 mg laktoosimonohydraattia

Yksi tabletti sisältää 1,3 mg hydrattua risiiniöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”SEARLE” ja sen alapuolella ”1421” ja toisella puolella neljän A-kirjaimen muodostama tähtikuvio, joiden keskellä on merkintä ”75”.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Arthrotec Forte on tarkoitettu aikuisille potilaille, jotka tarvitsevat misoprostolia diklofenaakki-tulehduskipulääkkeen kanssa.

Arthrotec Forte -valmisteen sisältämää diklofenaakia käytetään nivelrikon ja nivelreuman oireenmukaisessa hoidossa. Lääkkeen sisältämää misoprostolia käytetään riskipotilailla tulehduskipulääkkeiden aiheuttamien maha- ja pohjukaissuolihaavojen profylaksiaan.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4).

##### *Aikuiset*

Yksi tabletti aterian yhteydessä kaksi kertaa vuorokaudessa.

##### *Iäkkäät / munuaisten, sydämen ja maksan vajaatoimintapotilaat*

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä eikä potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa tai lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, koska lääkeaineen farmakokinetiikka ei muutu kliinisesti merkittävällä tavalla. Iäkkäitä potilaita ja munuaisten, sydämen tai maksan vajaatoimintapotilaita on kuitenkin seurattava tarkasti (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8).

## *Pediatriset potilaat*

Arthrotec Forte -valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla.

### Antotapa

Tabletit niellään kokonaisena, niitä ei saa pureskella.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Arthrotec Forte -valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

- akuutti maha/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai perforaatio tai aktiivinen ruoansulatuskanavan verenvuoto tai jokin muu aktiivinen verenvuoto, esim. aivoverenvuoto
- raskaus tai raskauden suunnittelu (ks. kohta 4.6)
- jos nainen voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.4, 4.6 ja 4.8)
- tunnettu yliherkkyys diklofenaakille, asetyylisalisylihapolle, jollekin muulle tulehduskipulääkkeelle, misoprostolille, muille prostaglandiineille tai muille valmisteen sisältämille aineosille
- anamneesissa asetyylisalisylihapon tai jonkin muun tulehduskipulääkkeen aiheuttamat astmaoireet, urtikaria tai akuutti riniitti
- perioperatiivinen kipu sepelvaltimon ohitusleikkauksessa
- vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta
- kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II-IV), iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Varoitukset

Diklofenaakkia/misoprostolia ei pidä käyttää yhdessä systeemisesti käytettävien tulehduskipulääkkeiden kanssa mukaan lukien COX-2-spesifiset tulehduskipulääkkeet eli koksibit, paitsi jos potilas tarvitsee pieniä asetyylisalisylihapoannoksia, jolloin hoidossa pitää olla varovainen ja potilasta on seurattava tarkoin. Jonkin systeemisesti käytettävän tulehduskipulääkkeen ja toisen systeemisesti käytettävän tulehduskipulääkkeen samanaikainen käyttö saattaa lisätä maha-suolikanavan haavaumien ja verenvuotojen esiintymistiheyttä.

*Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi (katso myös kohta 4.3)*

Arthrotec Forte -valmistetta ei saa käyttää, ellei nainen käytä tehokasta ehkäisyä ja ellei hänelle ole kerrottu lääkkeen raskaudenaikaisen käytön riskeistä (ks. kohta 4.6).

Valmisteen ulkopakkauksessa sanotaan: ”Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa käyttää Arthrotec Forte -valmistetta ellei käytetä tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää”.

#### Varotoimenpiteet

Lääkkeen hättävää vaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruoansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

#### *Munuaisten/sydämen/maksan vajaatoiminta*

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on munuaisten, sydämen tai maksan vajaatoiminta, sekä iäkkäillä potilailla, koska tulehduskipulääkkeiden käyttö voi heikentää munuaistoimintaa. Arthrotec Forte -valmistetta saa käyttää seuraavissa tiloissa vain poikkeustapauksissa ja tarkassa kliinisessä seurannassa: pitkälle edennyt maksasairaus, vaikea-asteinen elimistön kuivumistila.

Laajassa tutkimuksessa, jossa potilaat saivat diklofenaakkia keskimäärin 18 kuukauden ajan, ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista todettiin 3,1 %:lla potilaista. ALAT- ja ASAT-arvot suurenevät yleensä 1–6 kuukauden kuluessa. Kliinisissä tutkimuksissa diklofenaakkia saaneilla potilailla on todettu hepatiittia ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen on ilmoitettu muita maksareaktioita, mukaan lukien keltaisuutta ja maksan vajaatoimintaa. Maksan toimintaa on seurattava säännöllisesti diklofenaakki/misoprostolihoitoa aikana. Jos diklofenaakki/misoprostolihoitoa annetaan potilaalle, jonka maksan toiminta on heikentynyt, potilaan huolellinen seuranta on tarpeen. Diklofenaakkihoito on lopetettava, jos poikkeavat maksa-arvot säilyvät ennallaan tai

huononevat tai jos potilaalla ilmenee maksasairauteen sopivia kliinisiä oireita ja löydöksiä tai jos potilaalla havaitaan systeemisiä oireita.

Diklofenaakin metaboliitit eliminoituvat ensisijaisesti munuaisten kautta (ks. kohta 5.2). Ei ole tutkittu, missä määrin metaboliitit voivat kertyä elimistöön munuaisten vajaatoimintapotilailla. Kuten muillakin tulehduskipulääkkeillä, joiden metaboliitit erittyvät munuaisten kautta, merkittävää munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava tavanomaista tarkemmin.

Joissakin harvinaisissa tapauksissa tulehduskipulääkkeet, myös diklofenaakki/misoprostoli, voivat aiheuttaa interstitiaalisen nefriitin, glomeruliitin, papillanekroosin tai nefroottisen syndrooman. Tulehduskipulääkkeet estävät munuaisten prostaglandiinisynteesin, joka tukee munuaisperfuusion säilymistä potilailla, joilla munuaisten verenvirtaus ja verimäärä ovat vähentyneet. Tulehduskipulääkkeen antaminen tällaisille potilaille voi joututtaa selvää munuaisten dekompensoitua, jota tyypillisesti seuraa paluu hoitoa edeltäneeseen tilaan, kun tulehduskipulääkitys lopetetaan. Tällaisen reaktion riski on suurin potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, maksakirroosi, nefroottinen syndrooma, selvä munuaissairaus, sekä iäkkäillä. Tällaisia potilaita on seurattava tarkoin tulehduskipulääkityksen aikana.

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön ja turvotuksia, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti potilaita, jotka sairastavat verenpainetauti ja/tai lievää tai keskivaikeaa kongestiivista sydämen vajaatoimintaa.

Kaikkien muidenkin tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien) tavoin myös diklofenaakki/misoprostolin käyttö voi aiheuttaa verenpainetaudin ilmenemisen ensimmäistä kertaa tai pahentaa potilaalla jo olevaa verenpainetauti. Kumpikin näistä voi myötävaikuttaa sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantumisen lisääntymiseen. Tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien) mukaan lukien diklofenaakki/misoprostolin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on verenpainetauti. Verenpainetta on seurattava tarkoin diklofenaakki/misoprostolihoitoa aloittaessa ja koko hoidon ajan.

Diklofenaakkia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, joilla on merkittäviä kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi). Koska diklofenaakkiin liittyvät kardiovaskulaariset riskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai hoidon pituutta lisätään, on aina käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta ja lyhimmän mahdollisen ajan. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella erityisesti suurten diklofenaakkiannosten (150 mg/vrk) käyttöön ja pitkäkestoiseen käyttöön voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski.

Lääkärin ja potilaan tulee tarkkailla edellä mainittujen tapahtumien mahdollista kehittymistä, vaikka aiempia kardiovaskulaarisia oireita ei olisi ollutkaan. Potilaalle on kerrottava, millaisia merkkejä ja/tai oireita vakava kardiovaskulaarinen toksisuus aiheuttaa ja miten toimia, jos niitä ilmenee (ks. kohta 4.3).

#### *Veri / ruoansulatuskanava*

Tulehduskipulääkkeet, myös diklofenaakki/misoprostoli, voivat aiheuttaa vakavia ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia, mukaan lukien mahdollisesti hengenvaarallisen mahalaukun, ohutsuolen ja paksusuolen tulehduksen, verenvuodon, haavauman ja perforaation. Jos diklofenaakki/misoprostolia saavalla potilaalla ilmenee ruoansulatuskanavan verenvuoto tai haavauma, hoito on lopetettava. Tällaisia tapahtumia voi ilmetä koska tahansa hoidon aikana joko varoitusoireiden kanssa tai ilman niitä. Niitä voi ilmetä myös potilailla, joilla on aiemmin ollut vakavia ruoansulatuskanavan tapahtumia.

Tämän tyyppisten tulehduskipulääkkeiden aiheuttamien ruoansulatuskanavan komplikaatioiden riski on suurin potilailla, joita hoidetaan suurilla annoksilla, iäkkäillä, sydänsairautta sairastaville, samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa, kortikosteroideja, selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä käyttävillä potilailla, alkoholia käyttävillä potilailla sekä potilailla, joilla on aiemmin ollut tai on parhaillaan ruoansulatuskanavan sairaus, kuten haavauma, ruoansulatuskanavan verenvuoto tai tulehdustila.

Siksi varovaisuutta on noudatettava diklofenaakin/misoprostolin käytössä tällaisille potilaille ja hoito on aloitettava pienimmällä mahdollisella annoksella (ks. kohta 4.3).

Tulehduskipulääkkeisiin, myös diklofenaakkiin, saattaa liittyä suurentunut maha-suolikanavan anastomoosinvuodon riski. Huolellista seuranta ja varovaisuutta suositellaan, kun diklofenaakkia käytetään maha-suolikanavan kirurgian jälkeen.

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodoista) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa. Potilaita on varoitettava muista lääkkeistä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten suun kautta otettavista kortikosteroideista, selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä ja verihiutaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5). Tulehduskipulääkkeiden, Arthrotec Forte mukaan lukien, samanaikainen käyttö suun kautta otettavien antikoagulanttien kanssa lisää ruoansulatuskanavan ja muita verenvuotoja, joten sen käytössä pitää olla varovainen. Suun kautta otettavia antikoagulantteja ovat varfariini tai kumariinityyppiset antikoagulantit sekä uudentyypiset suun kautta otettavat antikoagulantit (esim. apiksabaani, dabigatraani, rivaroksabaani). Varfariinia tai kumariinityyppistä antikoagulanttia käyttävien potilaiden veren hyytymistä/INR-arvoa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

Arthrotec Forte, kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, saattaa vähentää verihiutaleiden aggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa. Erityistä valvontaa suositellaan verisolujen muodostumishäiriöissä, tiloissa, joissa veren hyytyminen on puutteellista, ja potilailla, joilla on aiemmin ollut aivoverenvuoto.

Varovaisuutta on noudatettava haavaisessa paksusuolitulehduksessa ja Crohnin taudissa, sillä sairauden oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan iäkkäitä potilaita ja potilaita, jotka saavat kortikosteroideja, muita tulehduskipulääkkeitä tai antikoagulantteja (ks. kohta 4.5).

#### *Ihoreaktiot*

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä liittyen tulehduskipulääkkeiden, myös diklofenaakin/misoprostolin, käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat alttiimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Diklofenaakin/misoprostolin käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

#### *Yliherkkyys*

Tulehduskipulääkkeet voivat edistää bronkospasmeja potilailla, joilla on tai on ollut keuhkoastma tai allerginen sairaus.

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin allergisia reaktioita, myös anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita, voi ilmetä harvoissa tapauksissa myös diklofenaakin käytön yhteydessä ilman aiempaa altistumista lääkkeelle.

Yliherkkyysreaktiot voivat myös edetä Kounisin oireyhtymäksi. Tämä on vakava allerginen reaktio, joka voi johtaa sydäninfarktiin. Tällaisen reaktion oireena voi olla rintakipu diklofenaakin aiheuttaman allergisen reaktion yhteydessä.

#### *Pitkäaikaishoito*

Kaikkia pitkäaikaista tulehduskipulääkitystä (eli NSAIDeja) saavia potilaita on seurattava varotoimena (esim. munuaisten ja maksan toimintakokeiden ja veren kuvan avulla). Jos kipu-/tulehduslääkkeitä käytetään suurina annoksina pitkään, potilaalla voi ilmetä hoidon aikana päänsärkyä, jota ei saa hoitaa suurentamalla lääkevalmisteen annosta.

- Arthrotec Forte voi peittää kuumeen ja siten taustalla olevan infektion

#### *Laktoosi-sisältö*

- Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosigalaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### *Natrium-sisältö*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti. Potilaille, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, voidaan sanoa, että tämä lääkevalmiste on ”natriumiton”.

#### *Hydrattu risiiniöljy*

Arthrotec Forte sisältää myös hydrattua risiiniöljyä, joka saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien natriureettista tehoa, koska ne estävät prostaglandiiniinien synteesiä munuaisissa. Samanaikaiseen hoitoon kaliumia säästävillä diureeteilla saattaa liittyä kohonneita seerumin kaliumpitoisuuksia, joten seerumin kaliumia on seurattava hoidon aikana.

Koska tulehduskipulääkkeet, kuten diklofenaakki, vaikuttavat munuaisten prostaglandiineihin, ne saattavat lisätä siklosporiinin munuaistoksisuutta. Samanaikaisessa käytössä siklosporiinin kanssa diklofenaakin systeeminen altistus kaksinkertaistuu. Hoito on syytä aloittaa pienimmällä Arthrotec Forte -annoksella ja seurata toksisuuden oireita tarkoin.

Tulehduskipulääkkeiden anto takrolimuusin kanssa voi suurentaa munuaistoksisuuden riskiä.

Plasman litiumin ja digoksiinin vakaan tilan pitoisuudet saattavat suurentua ja ketokonatsolin pitoisuus pienentyä.

Diklofenaakilla tehdyt farmakodynaamiset tutkimukset ovat osoittaneet, että se ei potentoi oraalisten diabeteslääkkeiden eikä antikoagulanttien vaikutusta. Koska yhteisvaikutuksia on kuitenkin ilmoitettu muilla tulehduskipulääkkeillä, suositellaan näissä tapauksissa varovaisuutta ja riittävää seurantaa (ks. maininta verihutaleiden aggregaatiosta kohdassa 4.4).

Vähentyneen verihutaleiden aggregaation vuoksi varovaisuutta suositellaan myös käytettäessä Arthrotec Forte -valmistetta yhdessä antikoagulanttien kanssa. Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien (esim. varfariini; verihutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet, esim. asetyylisalisyylihappo) ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien vaikutuksia ja siten lisätä ruoansulatuskanavan verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.4).

Kun diklofenaakia annettiin asetyylisalisyylihapon kanssa, diklofenaakin proteiineihin sitoutuminen väheni, vaikka vapaan diklofenaakin puhdistuma ei muuttunut. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin diklofenaakin/misoprostolin ja asetyylisalisyylihapon samanaikaista käyttöä ei kuitenkaan yleisesti suositella, koska ruoansulatuskanavan haittavaikutusten riski voi lisääntyä.

Hypo- ja hyperglykemiatapauksia on raportoitu, kun diklofenaakki on yhdistetty diabeteslääkkeisiin.

Varovaisuus on tarpeen käytettäessä metotreksaattia samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa, koska nämä saattavat suurentaa metotreksaatin pitoisuutta plasmassa, etenkin suuria metotreksaattiannoksia saavilla potilailla, ja siten lisätä sen toksisuutta.

Muiden tulehduskipulääkkeiden tai kortikosteroidien käyttö samanaikaisesti Arthrotec Forte -valmisteen kanssa saattaa lisätä ruoansulatuskanavan haavaumien tai verenvuotojen tai yleensä haittavaikutusten esiintymistiheyttä.

Verenpainetta alentavat lääkkeet, kuten diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja beetasalpaajat: tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden tehoa, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja beetasalpaajat mukaan lukien.

Syklo-oksigenaasin estäjän samanaikainen anto ACE:n estäjän tai angiotensiini II -reseptorin salpaajan ja/tai diureetin kanssa potilaalle, jonka munuaistoiminta on heikentynyt (esim. kuivuneet potilaat ja iäkkäät potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt), saattaa heikentää munuaistoimintaa entisestään ja aiheuttaa esimerkiksi akuutin munuaisten vajaatoiminnan, joka on yleensä korjaantuva. Näiden yhteisvaikutusten mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilas saa samanaikaisesti diklofenaakkiä/misoprostolia ja ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa ja/tai diureettia.

Antasidit saattavat hidastaa diklofenaakin imeytymistä. Magnesiumia sisältävien antasidien on osoitettu pahentavan misoprostoliin liittyvää ripulia.

Eläintutkimusten tulosten mukaan tulehduskipulääkkeet saattavat suurentaa kinoloniantibiootteihin liittyvää konvulsioiden riskiä. Näiden riski voi siis olla suurentunut potilailla, jotka käyttävät sekä tulehduskipulääkkeitä että kinoloneja.

Tulehduskipulääkkeitä ei saa käyttää 8–12 päivään mifepristonin annon jälkeen, koska tulehduskipulääkkeet voivat vähentää mifepristonin vaikutusta.

Diklofenaakin määräämisessä samanaikaiseen käyttöön heikkojen CYP2C9:n estäjien (kuten sulfinpyratsonin ja vorikonatsolin) kanssa suositellaan varovaisuutta, sillä sen seurauksena plasman huippupitoisuudet ja altistus diklofenaakille saattavat suurentua merkittävästi, koska diklofenaakin metabolia estyy. Diklofenaakin määräämisessä samanaikaiseen käyttöön kohtalaisten CYP2C9:n estäjien (kuten flukonatsolin, mikonatsolin ja amiodaronin) kanssa suositellaan myös varovaisuutta. Diklofenaakin samanaikaista antamista näiden kohtalaisten CYP2C9:n estäjien kanssa ei ole tutkittu, mutta sen oletetaan aiheuttavan tavanomaista voimakkaamman yhteisvaikutuksen.

Vorikonatsoli suurensi diklofenaakin (50 mg:n kerta-annos)  $C_{max}$ -arvoa 114 % ja AUC-arvoa 78 %.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on kerrottava teratogeenisuuden riskistä ennen diklofenaakki-misoprostolihoitoa. Hoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin raskaus on poissuljettu ja naiselle on perusteellisesti selvitetty riittävän raskaudenehkäisyn tärkeys hoidon aikana. Jos raskautta epäillään, hoito on lopetettava heti (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8).

##### Raskaus

Arthrotec Forte on kontraindisoitu raskaana olevilla ja raskautta suunnittelevilla naisilla.

##### *Misoprostoli:*

Misoprostoli aiheuttaa kohdun supistelua ja siihen on yhdistetty keskenmeno, ennenaikainen synnytys, sikiökuolema ja sikiön epämuodostumia. Epämuodostumien riski oli ilmoitusten mukaan noin 3 kertaa suurempi raskauksissa, joissa tapahtui misoprostolialtistus ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna verrokkiryhmään, jossa epämuodostumien ilmaantuvuus oli 2 %. Erityisesti syntymää edeltävään misoprostolialtistukseen on liitetty Möbiuksen oireyhtymä (synnynnäinen kasvohalvaus, joka johtaa hypomimiaan; imemiseen, nielemiseen ja silmänliikkeisiin liittyviin ongelmiin, joihin voi liittyä raajapuutoksia); amnionkourouma (raajan epämuodostumia/puuttumisia, erityisesti kampuajalka, synnynnäinen toisen käden tai molempien käsien puuttuminen, oligodaktylia, suulakihalkio ym.) ja keskushermoston poikkeavuudet (aivojen ja kallon anomaliat, kuten anenkefalia, hydrokefalus, aivojen hypoplasia, hermostoputken sulkeutumishäiriö). Muitakin defektejä, mukaan lukien artrogrypoosi, on havaittu.

##### *Edellä esitetyn vuoksi*

- naisille on kerrottava teratogeenisuuden riskistä
- raskautta on seurattava tarkoin kaikukuvauksella, jossa kiinnitetään erityistä huomiota raajoihin ja päähän, siinä tapauksessa, että potilas haluaa jatkaa raskauttaan raskaudenaikaisen misoprostolialtistuksen jälkeenkin.

##### *Diklofenaakki:*

Prostaglandiinisynteesin estyminen saattaa vaikuttaa raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen haitallisesti. Tiedot epidemiologisista tutkimuksista viittaavat siihen, että prostaglandiinisynteesin estäjien käyttö varhaisraskauden aikana lisää keskenmenon ja sydämen epämuodostumien ja gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Prostaglandiinisynteesin estäjien on osoitettu lisäävän eläimillä alkioiden menetyksiä ennen kiinnittymistä ja kiinnittymisen jälkeen ja alkio-sikiökuolleisuutta.

Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesin estäjää on annettu organogeneesin aikana.

Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttö toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana voi altistaa sikiön:

- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen. Nämä vaikutukset voivat ilmentyä heti hoidon alussa ja ovat tavallisesti palautuvia, kun hoito lopetetaan.
- toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen hoidon jälkeen on lisäksi raportoitu valtimotiehyen kuroumaa, joka useimmiten korjautui hoidon lopettamisen jälkeen.

Prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana voi altistaa

- sikiön:
  - sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen kurouma / sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
  - munuaisten toimintahäiriölle (ks. edellä)
- äidin ja vastasyntyneen raskauden loppuvaiheessa:
  - verihäiriöiden aggregaation estolle ja mahdolliselle vuotoajan pitenemiselle, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin.
  - kohdun supisteluun heikentymiselle, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

#### Imetys

Misoprostoli metaboloituu nopeasti äidin elimistössä biologisesti aktiiviseksi misoprostolihapoksi, joka kulkeutuu äidinmaitoon. Diklofenaakki kulkeutuu hyvin pieninä määrinä äidinmaitoon. Yleisesti ei ole tiedossa misoprostolin tai sen metaboliiteille altistumisen mahdollisia vaikutuksia imettävälle lapselle. Ripuli on kuitenkin misoprostolin tunnettu haittavaikutus ja saattaa ilmetä imettävän äidin lapsella. Tästä syystä Arthrotec Forte -valmistetta ei pidä antaa imettävälle äidille.

#### Hedelmällisyys

Tulehduskipulääkkeiden, diklofenaakki/misoprostoli mukaan lukien, käyttö saattaa vaikutusmekanismin perusteella hidastaa tai estää munarakkulojen puhkeamista, mihin on joillakin naisilla liittynyt korjautuvaa hedelmättömyyttä. Jos naisella on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jos nainen käy lapsettomuustutkimuksissa, tulehduskipulääkkeiden, diklofenaakki/misoprostoli mukaan lukien, käytön lopettamista pitää harkita.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Autolla ajamista ja koneiden käyttöä olisi vältettävä, jos tulehduskipulääkkeet aiheuttavat potilaalle heitehuimausta tai muita keskushermostohäiriöitä. Arthrotec Forte -valmistella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Seuraavassa taulukossa on lueteltu niiden haittavaikutusten esiintymistiheydet, joita ilmeni kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa Arthrotec -valmistetta annettiin yli 2 000 potilaalle. Lisäksi myyntiluvan saamisen jälkeen on havaittu haittavaikutuksia ja joidenkin haittavaikutusten yleisyyttä ei pystytä arvioimaan, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin. Yleisimmin havaitut haittavaikutukset ovat ruoansulatuskanavaan liittyviä. Diklofenaakin/misoprostolin haittavaikutusprofiili 65-vuotiailla ja vanhemmilla potilailla (556 tutkittavaa) oli yleensä samankaltainen kuin nuoremmilla potilailla (1 564 tutkittavaa). Ainoa kliinisesti oleellinen ero oli, että 65-vuotiaat ja vanhemmat potilaat vaikuttivat sietävän huonommin kolme kertaa päivässä annetun diklofenaakin/misoprostolin ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia.

#### Yhteenveto haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset (≥1/100)	Melko harvinaiset	Harvinaiset (≥1/10 000)	Hyvin harvinaiset	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto)
-----------------	---------------	------------------	-------------------	-------------------------	-------------------	---

	(≥1/10)	ja <1/10)	(≥1/1 000 ja <1/100)	ja <1/1 000)	(<1/10,000)	ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<i>Infektiot</i>			Emätininfektio			
<i>Veri ja imukudos</i>			Trombosytopenia, leukopenia			Aplastinen anemia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia, verihiutaleiden aggregaation estyminen
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>			Vähentynyt ruokahalu			Nesteen kertyminen
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Unettomuus	Masennus, ahdistus	Painajaiset		Psykoottinen häiriö, desorientaatio, mielialan muutokset, ärtyisyys
<i>Hermosto</i>		Päänsärky, heitehuimaus	Aivohalvaus, uneliaisuus, vapina, parestesia			Aseptinen meningiitti <sup>1</sup> , kouristuskohtaukset, muistin heikentyminen, makuhäiriö
<i>Silmät</i>			Näkökyvyn sumentuminen			Näkökyvyn heikentyminen
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			Korvien soiminen			
<i>Sydän</i>			Sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, sydämentykytys			Kounisin oireyhtymä
<i>Verisuonisto</i>			Hypertensio	Hypotensio		Sokki, verisuonitulehdus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			Hengenahdistus	Keuhko-tulehdus		Astma
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Vatsakipu, ripuli <sup>2</sup> , pahoinvointi, dyspepsia	Gastriitti, oksentelu, ilmavaivat, röyhtäily, ummetus, peptinen haava, ruoansulatuskanavan tulehdus, ruoansulatuskanavan haava, pohjukaissuolitulehdus, esofagiitti	Suutulehdus, veriulosteet, suun haavauma, suun kuivuus, ruoansulatuskanavan verenvuoto <sup>3</sup>	Haimatulehdus, veri oksentelu, koliitti, ruokatorven häiriö, kielitulehdus		Ruoansulatuskanavan perforaatio <sup>3</sup> , Crohnin tauti, kielen turvotus
<i>Maksa ja sappi</i>				Hepatiitti, keltaisuus	Maksan vajaatoiminta	Fulminantti hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen</i>		Ihottuma, kutina	Purppura, nokkosihottuma	Angioedeema, rakkulainen		Erythema multiforme, toksinen



<i>kudos</i>				ihoreaktio, valoherk- kyysreaktio, alopesia		epidermaalinen nekrolyysi <sup>4</sup> , Stevens- Johnsonin oireyhtymä <sup>4</sup> , eksfoliatiivinen dermatiitti <sup>4</sup> , Henoch- Schönleinin purppura, mukokutaaninen ihottuma, vesikulaarinen ihottuma, DRESS- oireyhtymä
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>						Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta, papillanekroosi, tubulointerstiaalinen nefriitti, nefroottinen oireyhtymä, proteiinivirtsaisuus, verivirtsaisuus, glomerulonefriitti, vähämuutoksinen glomerulonefriitti, membranootinen glomerulonefriitti, munuaisten vajaatoiminta
<i>Raskauteen, synnytykseen ja perinataali- kauteen liittyvät haitat</i>						Sikiökuolema, epätäydellinen keskenmeno, syntyminen keskosena, raskauden anafylaktoidinen oireyhtymä, kohtuun jäänyt istukka tai kalvo, epänormaali kohdun supistelu
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Runsas kuukautiset, metrorragia, emätinverenvuoto, emätinverenvuoto menopausin jälkeen, kuukautishäiriö	Rinta- rauhaskipu, kuukautis- kivut		Kohtuverenvuoto, kohtuspasmi, hedelmättömyys (vähentynyt hedelmällisyys naisilla)
<i>Synnyttäiset ja perinnölliset/ geneettiset häiriöt</i>		Sikiön epämuodostumat				
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			Rintakipu, kasvojen turvotus, turvotus <sup>5</sup> , kuume, vilunväristykset, väsymys			Tulehdus
<i>Tutkimukset</i>		Veren ALAT- arvojen	Veren bilirubiinin kohoaminen,			

		kohoaminen, veren AFOS-arvojen kohoaminen, hematokriitti-arvojen lasku	ASAT-arvojen kohoaminen			
<i>Vammat ja myrkytykset</i>						Kohdun repeämä. kohdun perforaatio

<sup>1</sup> Aseptisen meningiitin oireita (niskajäykkyys, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, kuume tai tajunnan heikentyminen) on ilmoitettu tulehduskipulääkityksen (eli NSAIDien) aikana. Potilaat, joilla on autoimmuunisairaus (esim. punahukka, sekamuotoinen sidekudostauti), näyttävät olevan alttiimpia.

<sup>2</sup> Ripuli on yleensä lievää tai kohtalaista ja ohimenevää, ja se voidaan minimoida ottamalla Arthrotec Forte ruoan kanssa ja välttämällä pääasiassa magnesiumia sisältävien antasidien käyttöä.

<sup>3</sup> Ruoansulatuskanavan perforaatio tai ruoansulatuskanavan verenvuoto voivat joskus olla hengenvaarallisia, erityisesti iäkkäille (ks. kohta 4.4).

<sup>4</sup> Vakavia ihoreaktioita, joista osa on hengenvaarallisia, on ilmoitettu hyvin harvoin (ks. kohta 4.4).

<sup>5</sup> Erityisesti potilailla, joilla on korkea verenpaine tai heikentynyt munuaistoiminta (ks. kohta 4.4).

Turvallisuustietoja kerätään myyntiluvan myöntämisen jälkeen spontaanin haittavaikutusten seurantajärjestelmän kautta, josta ei ole mahdollista saada tarkkoja ja/tai luotettavia vertailukelpoisia lukuja. Siksi ei ole mahdollista ilmoittaa näiden haittavaikutusten lääketieteellisesti merkityksellisiä *esiintymistiheyksiä*.

Myyntiluvan haltijalle on myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa *ilmoitettu suhteessa eniten* ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia (noin 45 % kaikista ilmoitetuista tapauksista yhtymän turvallisuustietokannassa) ja seuraavaksi eniten ihon/yliherkkyyssyypisiä haittavaikutuksia. Tämä on yhdenmukaista tulehduskipulääkkeiden tunnetun haittavaikutusprofiilin kanssa.

#### **Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus**

Kliinisen tutkimustiedon ja epidemiologisen tiedon perusteella erityisesti suurten diklofenaakkiannosten (150 mg/vrk) käyttöön ja pitkäaikaiseen käyttöön voi liittyä kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Arthrotec Forte -valmisteen toksista annosta ei ole määritetty ja yliannostuksesta on vähäistä kokemusta. Yliannostuksessa farmakologiset vaikutukset saattavat voimistua.

#### Oireet

Diklofenaakkiyliannoksen mahdollisesti osoittavia kliinisiä oireita ovat ruoansulatusvaivat, sekavuus, uneliaisuus, päänsärky, huimaus, desorientaatio, kiihtymys, kooma, tinnitus, pyörtyminen tai kouristukset. Jos kyseessä on merkittävä myrkytys, akuutti munuaisten vajaatoiminta ja maksavauriot ovat mahdollisia. Misoprostoliyliannoksen mahdollisesti osoittavia kliinisiä oireita ovat sedaatio, vapina, kouristukset, hengenahdistus, vatsakipu, ripuli, kuume, sydämentykytys, hypotensio tai bradykardia.

#### Hoito

Potilaiden hoito Arthrotec Forte -valmisteen yliannostuksen jälkeen tulee olla elintoimintoja ylläpitävää ja oireenmukaista. Spesifisiä antidootteja ei ole. Lääkehiilen käyttö ensilinjan hoitona saattaa auttaa vähentämään Arthrotec Forte -valmisteen imeytymistä. Munuaisten toimintaa tulee tarkkailla yliannostustapauksessa. Erityisistä toimenpiteistä, kuten hemodialyysistä tai hemoperfuusiosta, ei ole hyötyä diklofenaakin ja misoprostolin eliminaation tehostamisessa, sillä ne sitoutuvat voimakkaasti proteiineihin ja metaboloituvat laajasti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet (ATC-koodi): M01AB55.

Arthrotec Forte on tulehduskipulääke (eli NSAID), joka on tehokas niveltulehdustilojen merkkien ja oireiden hoidossa.

Lääkkeen vaikutus perustuu diklofenaakkiin, jolla on osoitettu olevan anti-inflammatorisia ja analgeettisia ominaisuuksia.

Arthrotec Forte sisältää myös mahalaukun ja pohjukaissuolen limakalvoa suojaavaa misoprostolia. Tämä on synteettinen prostaglandiini-E<sub>1</sub>-analogi, joka voimistaa useita mahalaukun ja pohjukaissuolen limakalvon eheyttä ylläpitäviä tekijöitä.

Kun Arthrotec Forte -tablettiannos on 1 tabletti 2 kertaa vuorokaudessa, saadaan 200 mikrogrammaa vähemmän misoprostolia kuin Arthrotec-tablettiannoksesta 1 tabletti 3 kertaa vuorokaudessa. Diklofenaakin vuorokausiannos on kuitenkin sama (150 mg). Arthrotec Forte saattaa olla tietyille potilaille terapeuttisesti parempi vaihtoehto.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annetun kerta-annoksen tai toistuvan annon jälkeen diklofenaakkinatriumin ja misoprostolin farmakokineettiset profiilit Arthrotec Forte -tabletitissa ovat samankaltaiset kuin jos lääkeaineet annosteltaisiin erillisinä tabletteina. Lääkeaineiden välillä ei ole farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, lukuun ottamatta vähäistä diklofenaakkinatriumin C<sub>max</sub>-arvon laskua samanaikaisessa annossa misoprostolin kanssa.

Suun kautta otettu diklofenaakkinatrium imeytyy ruoansulatuskanavasta täydellisesti tyhjään mahaan otettuna. Ensikierron metaboliasta johtuen systeemiseen verenkiertoon siirtyy vain 50 % imeytyneestä lääkeannoksesta. Paaston jälkeisen kerta-annoksen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2 tunnissa (vaihtelu 1–4 tuntia). Ruokailun jälkeen diklofenaakin T<sub>max</sub>-arvo pitenee 4 tuntiin. Plasmapitoisuuskuvaajan alle jäävä pinta-ala (AUC) on annoksesta riippuvainen annosvälillä 25–150 mg. Diklofenaakin vakaan tilan imeytyminen vähenee annettaessa Arthrotec Forte -tabletteja ruokailun yhteydessä, C<sub>max</sub>-arvo ja AUC-arvo vähenevät keskimäärin 40 % ja 20 %.

Diklofenaakkinatriumin terminaalinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia. Puhdistuma on noin 350 ml/min ja jakautumistilavuus noin 550 ml/kg. Yli 99 % lääkeaineesta on ihmisellä reversiibelisti sitoutunut plasman albumiiniin, sitoutumisaste ei ole riippuvainen iästä. Diklofenaakin metabolia tapahtuu pääasiassa maksan sytokromi P450 CYP2C9 -entsyymien välityksellä. Jos muiden CYP2C9:n substraattien aiemman käytön perusteella potilaan tiedetään tai epäillään olevan hidas CYP2C9-metaboloija, niiden käytössä diklofenaakin kanssa pitää olla varovainen, koska niiden pitoisuus plasmassa saattaa olla poikkeavan suuri metabolisen puhdistuman vähenemisen seurauksena.

Diklofenaakkinatrium eliminoituu metaboloitumalla ja erittymällä virtsaan ja sappeen metaboliittien glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina. Noin 65 % annoksesta erittyy virtsaan ja 35 % sappineesteeseen. Alle 1 % kanta-aineesta erittyy muuttumattomana.

Misoprostoli imeytyy nopeasti ja laajasti. Se metaboloituu nopeasti aktiiviseksi metaboliitiksi, misoprostolihapoksi, jonka eliminoitumisen puoliintumisaika on noin 30 minuuttia. Tutkimuksissa ei todettu misoprostolihapon kumuloitumista toistuvilla annoksilla, ja plasman vakaa tila saavutettiin 2 päivässä. Misoprostolihappo sitoutuu seerumin proteiineihin alle 90-prosenttisesti. Noin 73 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan, pääosin biologisesti inaktiivina metaboliitteina. Potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, t<sub>1/2</sub> (eliminaation

puoliintumisaika),  $C_{\max}$ - ja AUC-arvot suurenivat kontrolliryhmään verrattuna, mutta selvää korrelaatiota munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen ja AUC-arvon välillä ei havaittu. Potilailla, joilla oli täydellinen munuaisten vajaatoiminta, AUC-arvo oli suunnilleen kaksinkertaistunut neljällä potilaalla kuudesta.

Arthrotec Forte -valmisteen farmakokinetiikkaa on verrattu erikseen annosteltujen diklofenaakin (75 mg) ja misoprostolin (200 mikrog) farmakokinetiikkaan sekä kerta-annostutkimuksissa että toistuvien annosten. Näiden kahden diklofenaakin antotavan osoitettiin olevan bioekvivalentteja AUC:n ja imeytymisnopeuden ( $C_{\max}/AUC$ ) suhteen. Kun antotapoja verrattiin toisiinsa vakaassa tilassa paasto-olosuhteissa, voitiin lääkkeiden bioekvivalenttisuus osoittaa AUC-arvojen avulla. Ruoka vähensi diklofenaakin imeytymisnopeutta ja imeytyneen lääkeaineen määrää sekä Arthrotec Forte -valmisteesta että erikseen annetusta diklofenaakista. Bioekvivalenssia ei pystytty osoittamaan tilastollisesti, vaikka AUC-arvojen keskiarvot olivat käytännöllisesti katsoen identtiset vakaassa tilassa, kun lääke otettiin ruokailun yhteydessä. Tämä johtuu kuitenkin tutkimustulosten suuresta keskihajonnasta suhteessa keskiarvoon: diklofenaakin imeytymisaika ja ensikierron metabolian laajuus vaihtelivat suuresti eri yksilöiden välillä.

Lääkkeiden bioekvivalenssi voitiin osoittaa AUC-arvoina (0–24 h), kun verrattiin vakaan tilan -farmakokinetiikkaa Arthrotec Forte -valmisteen (1 x 2) ja diklofenaakki 50 mg / misoprostoli 200 mikrog -yhdistelmän (1 x 3) välillä: molemmilla antotavoilla diklofenaakin kokonaisvuorokausiannos on 150 mg.

Mitä tulee misoprostolin annosteluun, bioekvivalenssi on osoitettu Arthrotec Forte -valmisteen kerta-annoksen ja pelkän misoprostolin välillä. Vakaassa tilassa ruoka pienentää misoprostolin  $C_{\max}$ -arvoa Arthrotec Forte -valmisteen annon jälkeen ja viivästyttää hieman imeytymistä, mutta AUC on ekvivalentti.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Misoprostolin lisääminen lääkitykseen ei lisännyt diklofenaakin toksisia vaikutuksia eläinkokeissa, joissa lääkeaineet annettiin samanaikaisesti. Yhdistelmä ei osoittautunut teratogeeniseksi eikä mutageeniseksi. Kummallakaan lääkeaineella ei havaittu viitteitä karsinogeenisuudesta.

Misoprostoli on eläinkokeissa aiheuttanut mahan limakalvon hyperplasiaa annoksilla, jotka olivat moninkertaisia suositeltavaan terapeutiseen annokseen verrattuna. Tämä E-sarjan prostaglandiineille tyypillinen vaikutus normaalistuu, kun lääkkeen käyttö lopetetaan.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Arthrotec Forte sisältää:

*Ydin:*

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Maissitärkkelys  
Povidoni K-30  
Magnesiumstearaatti

*Päällyste:*

Metyyliakryylihapo kopolymeeri tyyppi C  
Natriumhydroksidi  
Talkki  
Trietyylisitraatti  
Hypromelloosi  
Krospovidoni  
Hydrattu risiiniöljy  
Kolloidinen piidioksidi  
Mikrokiteinen selluloosa

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Arthrotec Forte -tabletit on pakattu kylmäpuristettuihin alumiinisiin läpipainoliuskoihin. Pakkauskoot: 10, 20, 30, 60, 90, 100 ja 140 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

12480

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

*Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.2.1997*  
*Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.1.2007*

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.2.2023