

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Arthrotec 50 mg / 0,2 mg tabletter med modifierad frisättning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett består av en magsaftresistent kärna innehållande 50 mg diklofenaknatrium. Runtom denna finns ett hölje av 200 mikrogram misoprostol.

#### Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 13 mg laktosmonohydrat.

Varje tablett innehåller 1,3 mg hydrogenerad ricinolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett med modifierad frisättning.

Vita eller nästan vita, runda, bikonvexa tabletter graverade "SEARLE" ovanför "1411" på den ena sidan och fyra "A" i ring på den andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Arthrotec är avsett för behandling av vuxna patienter som är i behov av det antiinflammatoriska läkemedlet diklofenak tillsammans med misoprostol.

Diklofenakkomponenten i Arthrotec är indicerad för symptomatisk behandling av artros och reumatoid artrit. Misoprostolkomponenten i Arthrotec är avsedd för patienter med ökad benägenhet för att utveckla NSAID-relaterade gastroduodenala ulcerationer.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Biverkningar kan minimeras genom att lägsta effektiva dos används under kortast möjliga behandlingstid som är nödvändig för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

##### *Vuxna*

1 tablett 2–3 gånger dagligen tillsammans med måltid.

##### *Äldre / nedsatt njurfunktion / nedsatt hjärtfunktion / nedsatt leverfunktion*

Det krävs ingen dosjustering hos äldre eller hos patienter med nedsatt leverfunktion eller lätt till måttlig njurinsufficiens eftersom farmakokinetiken inte förändras i någon kliniskt relevant utsträckning. Äldre patienter och patienter med njur-, hjärt- eller leverinsufficiens bör dock kontrolleras noga (se även avsnitt 4.4 och 4.8).

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt av Arthrotec hos barn under 18 år har inte dokumenterats.

### Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas hela utan att tuggas.

## **4.3 Kontraindikationer**

Arthrotec är kontraindicerat för:

- Patienter med aktiv gastrointestinal ulceration/blödning eller perforation eller andra aktiva blödningar t ex cerebrovaskulära blödningar.
- Gravida kvinnor och kvinnor som planerar graviditet (se avsnitt 4.6).
- Fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel (se avsnitt 4.4, 4.6 och 4.8).
- Patienter med känd överkänslighet mot diklofenak, acetylsalicylsyra, andra NSAID-preparat, misoprostol, andra prostaglandiner, eller annan substans i produkten.
- Patienter som fått symptom på astma, urtikaria eller akut rinit vid intag av acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida antiinflammatoriska medel.
- Behandling av peri-operativ smärta vid bypass-operation av kranskärl (CABG).
- Patienter med svår njur- och leversvikt.
- Etablerad kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV), ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Varningar

Samtidig användning av diklofenak/misoprostol med systemiska NSAIDs, inklusive selektiva cyklooxygenas-2 (COX-2) hämmare bör undvikas, förutom till patienter som behöver acetylsalicylsyra i låga doser – försiktighet rekommenderas i dessa fall med noggrann övervakning. Samtidig användning av en systemisk NSAID och ytterligare en systemisk NSAID kan öka frekvensen av gastrointestinal ulceration eller blödning.

### *Fertila kvinnor (se även avsnitt 4.3)*

Arthrotec får inte användas av fertila kvinnor såvida de inte använder ett effektivt preventivmedel och har informerats om riskerna med att ta läkemedlet vid graviditet (se avsnitt 4.6).

Det informeras i yttre förpackningen: "Ska inte användas av kvinnor i fertil ålder om de inte använder ett effektivt preventivmedel".

### Försiktighet

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och effekter på magtarmkanalen och hjärta/kärl nedan).

### *Nedsatt njur-/hjärt-/leverfunktion*

Hos patienter med nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion, liksom hos äldre, bör försiktighet iaktas eftersom användning av NSAIDs kan resultera i försämrad njurfunktion. Vid följande tillstånd bör Arthrotec enbart användas vid speciella omständigheter och med täta kliniska kontroller: framskriden leversjukdom, allvarlig dehydrering.

Förhöjda ALAT/ASAT-värden observerades hos 3,1 % av patienterna i en stor studie där patienter behandlades med diklofenak under i genomsnitt 18 månader. Förhöjningen av ALAT/ASAT sker vanligen inom 1-6 månader. I kliniska studier har hepatit observerats hos patienter som behandlas med diklofenak och efter marknadsföring har andra leverreaktioner rapporterats, inklusive gulsot och leversvikt. Leverfunktion ska kontrolleras regelbundet vid diklofenak/misoprostolbehandling. Noggranna kontroller krävs om diklofenak/misoprostol används vid nedsatt leverfunktion. Diklofenakbehandlingen ska avbrytas om onormala levervärden kvarstår eller förvärras, om kliniska tecken och symptom på leversjukdom utvecklas

eller om systemiska manifestationer uppkommer.

Diklofenaks metaboliter elimineras huvudsakligen via njurarna (se avsnitt 5.2). Det saknas studier som visar i vilken omfattning metaboliterna eventuellt ackumuleras hos patienter med nedsatt njurfunktion. Som med andra NSAIDs, vars metaboliter utsöndras via njurarna, bör patienter med signifikant nedsatt njurfunktion noggrant övervakas.

I sällsynta fall kan NSAIDs, inklusive diklofenak/misoprostol, orsaka interstitiell nefrit, glomerulit, papillär nekros och nefrotiskt syndrom. NSAIDs hämmar syntesen av renala prostaglandiner som är delaktiga i upprätthållandet av den renala perfusionen hos patienter med minskad renal genomblödning och blodvolym. Hos dessa patienter kan behandling med NSAIDs utlösa en njurinsufficiens, vanligtvis reversibel om NSAID-behandlingen avbryts. Patienter med kongestiv hjärtsvikt, levercirrhos, njursjukdom inklusive nefrotiskt syndrom samt äldre, bör kontrolleras noggrant under behandling med NSAIDs, då de löper störst risk att drabbas av denna reaktion.

Adekvata kontroller och information krävs för patienter med hypertension och/eller mild till måttlig hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Liksom för alla NSAID-preparat kan diklofenak/misoprostol utlösa hypertoni eller förvärra existerande hypertoni, vilket i båda fallen kan bidra till den ökade incidensen av kardiovaskulära händelser. NSAID-preparat, inklusive diklofenak/misoprostol, bör användas med försiktighet hos patienter med hypertoni. Blodtrycket ska kontrolleras noga i samband med insättning av behandling med diklofenak/misoprostol och under hela behandlingsperioden.

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus och rökning) ska endast behandlas med diklofenak efter noggrant övervägande. Eftersom de kardiovaskulära riskerna med diklofenak kan öka med dos och exponeringstid, ska kortast möjliga behandlingstid och lägsta effektiva dygnsdos användas. Patientens behov av symtomlindring och svar på behandlingen ska utvärderas med jämna mellanrum.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av diklofenak, särskilt i höga doser (150 mg dagligen) och vid långtidsbehandling, kan medföra en liten ökad risk för allvarliga arteriella trombotiska händelser (t ex hjärtinfarkt eller stroke).

Läkare och patienter bör vara uppmärksamma på utvecklingen av sådana händelser, även hos patienter utan tidigare kardiovaskulära symtom. Patienterna ska informeras om tecken och/eller symtom på allvarlig kardiovaskulär toxicitet samt informeras om vad de ska göra ifall detta inträffar (se avsnitt 4.3).

#### *Blod/mage-tarm*

NSAIDs, inklusive diklofenak/misoprostol, kan orsaka allvarliga gastrointestinala (GI) biverkningar som inflammation, blödning, ulceration samt perforation av magsäcken, tunntarmen eller tjocktarmen vilket kan vara fatalt. Behandlingen ska avbrytas om GI-blödning eller ulceration uppstår hos patienter som behandlas med diklofenak/misoprostol. Dessa händelser kan inträffa när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller hos patienter med allvarlig GI-händelse i anamnesen.

De patienter som har störst risk för gastrointestinala komplikationer av NSAIDs är patienter som behandlas med högre doser, äldre patienter, patienter med hjärt/kärlsjukdomar, patienter som samtidigt behandlas med acetylsalicylsyra, kortikosteroider, selektiva serotoninåterupptagshämmare, patienter som konsumerar alkohol, patienter med anamnes på eller aktiva gastrointestinala sjukdomar som ulceration, GI-blödning eller inflammatoriska tillstånd.

Försiktighet rekommenderas därför vid behandling med diklofenak/misoprostol av dessa patienter. Behandlingen bör inledas med lägsta möjliga dos (se avsnitt 4.3).

NSAID-preparat, inräknat diklofenak, kan vara förknippade med en ökad risk för gastrointestinalt anastomosläckage. Noggrann medicinsk övervakning och försiktighet rekommenderas vid användning av diklofenak efter gastrointestinal kirurgi.

Patienter med anamnes på gastrointestinala biverkningar, särskilt äldre patienter, ska informeras om att vara uppmärksamma på ovanliga symtom från buken (framför allt gastrointestinala blödningar), särskilt i början av behandlingen och att om sådana uppträder ta kontakt med sjukvården. Försiktighet bör iakttagas för patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för ulcerationer eller blödningar, såsom orala kortikosteroider, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller trombocythämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av NSAID-preparat, såsom Arthrotec, och orala antikoagulantia ökar risken för blödningar i och utanför magtarmkanalen och ska ges med försiktighet. Orala antikoagulantia inkluderar antikoagulantia av warfarin-/kumarintyp och nya orala antikoagulantia (t.ex. apixaban, dabigatran, rivaroxaban). Antikoagulation/INR ska övervakas hos patienter som tar antikoagulantia av warfarin-/kumarintyp (se avsnitt 4.5).

Arthrotec kan i likhet med andra NSAIDs minska trombocyttaggregationen och förlänga blödningstiden. Extra noggrann övervakning rekommenderas vid hematopoetiska störningar, vid tillstånd med koagulationsdefekt eller hos patienter med cerebrovaskulär blödning i anamnesen.

Försiktighet bör iakttagas hos patienter som lider av ulcerös kolit eller Crohn's sjukdom, eftersom dessa tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Försiktighet bör iakttagas vid behandling av äldre patienter och patienter som behandlas med kortikosteroider, andra NSAIDs eller antikoagulantia (se avsnitt 4.5).

#### *Hudreaktioner*

Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i samband med NSAID, inklusive diklofenak/misoprostol behandling (se avsnitt 4.8). Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen, då majoriteten av dessa fall uppkommit under första behandlingsmånaden. Behandling med diklofenak/misoprostol ska avbrytas vid första tecken på hudutslag, slemhinneskada eller annat tecken på överkänslighet.

#### *Överkänslighet*

NSAIDs kan utlösa bronkospasm hos patienter som har eller har haft bronkialastma eller allergisk sjukdom.

Liksom för andra NSAID-preparat kan allergiska reaktioner, inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, i sällsynta fall också inträffa med diklofenak utan tidigare exponering för läkemedlet. Överkänslighetsreaktioner kan även utvecklas till Kounis syndrom, en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt. Symtom på sådana reaktioner kan t.ex. vara bröstsmärta i samband med en allergisk reaktion mot diklofenak.

#### *Långtidsbehandling*

Alla patienter som erhåller långtidsbehandling med NSAIDs bör som förebyggande åtgärd följas med avseende på t ex njur- och leverfunktion samt blodstatus. Vid långtids behandling med höga doser analgetika/antiinflammatoriska medel kan huvudvärk uppstå. Behandla inte sådan huvudvärk med högre doser av läkemedlet.

- Arthrotec kan maskera feber och därmed en underliggande infektion.

#### Information om hjälpämnen

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

Arthrotec innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett. Patienter som äter natriumfattig kost kan informeras om att detta läkemedel är näst intill ”natriumfritt”.

Arthrotec innehåller också hydrogenerad ricinolja som kan ge magbesvär och diarré.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

NSAIDs kan försämra den natriuretiska effekten av diuretika beroende på hämning av den intrarenala prostaglandinsyntesen. Samtidig behandling med kaliumsparande diuretika kan åtföljas av ökade serumkaliumnivåer, följaktligen bör serumkalium kontrolleras.

Beroende på effekten på renala prostaglandiner kan NSAID som diklofenak öka ciklosporins nefrotoxicitet. När det ges tillsammans med ciklosporin fördubblas den systemiska exponeringen för diklofenak. Det är klokt att börja med den lägsta dosen Arthrotec och övervaka noga avseende tecken på toxicitet.

Det finns en potentiellt ökad risk för nefrotoxicitet när NSAIDs ges samtidigt med takrolimus.

Plasmanivåer av litium- och digoxin vid steady-state kan öka och ketokonazolnivåerna kan minska.

Farmakodynamiska studier med diklofenak har inte visat någon förstärkning av orala hypoglykemika och antikoagulantia. Eftersom interaktioner emellertid har rapporterats för andra NSAIDs, rekommenderas ändå försiktighet och adekvat kontroll (se uppgift om trombocyttaggregation under avsnitt 4.4).

På grund av minskad trombocyttaggregation rekommenderas också försiktighet vid bruk av Arthrotec tillsammans med antikoagulantia. NSAIDs kan förstärka effekten av antikoagulantia, som warfarin, trombocyttaggregationshämmande medel, som acetylsalicylsyra, samt serotoninåterupptagshämmare (SSRIs) vilket kan leda till en ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

När diklofenak administrerades tillsammans med acetylsalicylsyra minskade proteinbindningen av diklofenak. Clearance av fritt diklofenak påverkades dock inte. Den kliniska signifikansen av denna interaktion är inte känd, men liksom för andra NSAID-preparat rekommenderas i allmänhet inte samtidig administrering av diklofenak/misoprostol och acetylsalicylsyra på grund av den potentiella risken för ökade gastrointestinala biverkningar.

Fall av hypo- och hyperglykemi har rapporterats när diklofenak använts tillsammans med antidiabetika.

Försiktighet rekommenderas när metotrexat ges samtidigt med NSAIDs, då NSAIDs eventuellt kan öka toxiciteten genom förhöjda plasmanivåer av metotrexat, särskilt hos patienter som får höga doser metotrexat. Försiktighet ska iaktas om dosintervallet med NSAIDs och metotrexat är kortare än 24 timmar eftersom plasmanivåer av metotrexat kan öka och leda till ökad toxicitet.

Samtidig användning av andra NSAIDs eller kortikosteroider med Arthrotec kan öka frekvensen av gastrointestinal ulceration eller blödningar, samt öka frekvensen av biverkningar generellt.

Blodtryckssänkande medel inklusive diuretika, ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister och betablockerare: NSAIDs kan försämra effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande medel, inklusive ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister och betablockerare.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (t ex uttorkade patienter eller hos äldre med nedsatt njurfunktion) när ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister och/eller diuretika kombineras med COX hämmare, kan försvaga njurfunktion ytterligare och kan då öka en risk för akut njurinsufficiens, som är vanligtvis reversibel. Interaktionsrisken bör övervägas för patienter som samtidigt behandlas med diklofenak/misoprostol samt ACE-hämmare eller en angiotensin II-antagonist och/eller diuretika.

Antacida kan fördröja absorptionen av diklofenak. Antacida innehållande magnesium har visats förvärra misoprostol-orsakad diarré.

Djurdata tyder på att NSAIDs kan öka risken för krampanfall i samband med behandling med antibiotika av kinolon-typ. Patienter som tar NSAIDs och kinoloner kan löpa en ökad risk att få krampanfall.

NSAIDs bör inte användas under 8–12 dagar efter intag av mifepriston, då NSAIDs kan minska effekten av mifepriston.

Försiktighet rekommenderas om diklofenak skrivs ut samtidigt som svaga CYP2C9-hämmare (t.ex. sulfapyrazon och vorikonazol), då detta kan leda till signifikant ökning av maximal plasmakoncentration och exponering för diklofenak på grund av hämmad nedbrytning av diklofenak. Försiktighet rekommenderas också när diklofenak skrivs ut samtidigt som måttliga CYP2C9-hämmare (t.ex. flukonazol, mikonazol och amiodaron). Samtidig administrering av diklofenak och dessa måttliga CYP2C9-hämmare har inte studerats men förväntas leda till kraftigare interaktion.

Vorikonazol ökade  $C_{max}$  och AUC för diklofenak (engångsdos om 50 mg) med 114 % respektive 78 %.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste informeras om risken för teratogenicitet före behandling med diklofenak-misoprostol. Behandlingen får inte sättas in förrän graviditet har uteslutits, och kvinnorna ska ges fullständig information om vikten av att använda en fullgod preventivmetod medan behandlingen pågår. Vid misstanke om graviditet måste behandlingen omedelbart avbrytas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8).

##### Graviditet

Arthrotec är kontraindicerat till gravida kvinnor och till kvinnor som planerar graviditet.

##### *Misoprostol:*

Misoprostol framkallar uteruskontraktioner och är associerat med missfall, prematur födsel, fosterdöd och fostermissbildningar. En ungefär tre gånger högre risk för missbildningar rapporterades för graviditeter exponerade för misoprostol under den första trimestern, i jämförelse med en kontrollgrupp där incidensen var 2 %. I synnerhet har prenatal exponering för misoprostol associerats med Möbius syndrom (medfödd ansiktsförlamning som leder till hypomimi, svårigheter att suga och svälja och utföra ögonrörelser, med eller utan extremitetsmissbildning), amnionbandsyndrom (extremitetsmissbildningar/amputationer, i synnerhet klumpfot, akiri, oligodaktyli, gomspalt bland annat) och missbildningar i centrala nervsystemet (cerebrala och kranieella missbildningar som anencefali, hydrocefalus, cerebellär hypoplasi, neuralrörsdefekter). Andra defekter såsom artrogypos har observerats.

##### *Följaktligen:*

- Kvinnor ska informeras om risken för teratogenicitet.
- Om patienten vill fullfölja sin graviditet efter exponering för misoprostol in utero ska graviditeten följas noggrant med ultraljudsundersökningar med särskild uppmärksamhet på fostrets extremiteter och huvud.

##### *Diklofenak:*

En hämning av prostaglandinsyntesen kan inverka negativt på graviditeten och/eller embryo-/fosterutveckling. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för hjärtmissbildning och gastroschis efter användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Administrering av prostaglandinsyntes-hämmare till djur har visats resultera i ökade förluster före och efter implantation samt embryo-/fosterdöd. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Under andra och tredje trimestern av graviditeten kan NSAIDs utsätta fostret för:

- nedsatt njurfunktion, vilket kan leda till njursvikt och oligohydramnios. Sådana effekter kan

- uppträda kort efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibla vid utsättande.
- dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta

- fostret för:
  - kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
  - nedsatt njurfunktion (se ovan).
- modern och fostret vid graviditetens slut för:
  - ökad blödningstid beroende på en anti-aggregerande effekt, som kan förekomma redan vid mycket låga doser.
  - hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

### Amning

Hos modern metaboliseras misoprostol snabbt till misoprostolsyra som är biologiskt aktivt och som utsöndras i bröstmjolk. Diklofenak utsöndras i bröstmjolk i mycket små mängder. Generellt sett är potentiell påverkan på spädbarn som exponerats för misoprostol och dess metaboliter via amning okänd. Dock är diarré en känd biverkan av misoprostol och kan förekomma hos spädbarn till ammande mödrar. Arthrotec ska därför inte ges till ammande mödrar.

### Fertilitet

Baserat på verkningsmekanismen kan NSAID, däribland diklofenak/misoprostol, fördröja eller förhindra att äggblåsorna rupturerar, vilket har satts i samband med reversibel infertilitet hos en del kvinnor. Man bör överväga att sätta ut NSAID-preparat såsom diklofenak/misoprostol hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller genomgår fertilitetsutredning.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patienter som under NSAID-behandling besväras av yrsel eller andra CNS-störningar bör avstå från att köra bil eller använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Förekomsten av biverkningar rapporterade i kontrollerade kliniska studier med Arthrotec hos fler än 2000 patienter är redovisade i tabellen nedan. Dessutom har biverkningar identifierats efter lansering och frekvensen för vissa biverkningar kan inte beräknas från tillgängliga data. Gastrointestinala biverkningar är de vanligast rapporterade. I allmänhet var biverkningsprofilen för diklofenak/misoprostol hos patienter 65 år och äldre (556 personer) likartad den hos yngre patienter (1 564 personer). Den enda kliniskt relevanta skillnaden var att patienter som var 65 år och äldre verkade vara mindre toleranta mot gastrointestinala effekter av diklofenak/misoprostol när detta gavs tre gånger per dag.

### Lista över biverkningar i tabellform

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga (>1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Vaginal infektion			

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga (>1/10)	Vanliga ( $\geq 1/100$ , <1/10)	Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ , <1/100)	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, leukopeni			Aplastisk anemi, agranulocytos, hemolytisk anemi, hämmad trombocyt-aggregation
Immunsystems-sjukdomar			Överkänslighetsreaktioner	Anafylaktisk reaktion		
Metabolism och nutrition			Minskad aptit			Vätskeretention
Psykiatriska sjukdomar		Sömnlöshet	Depression, oro	Mardrömmar		Psykos, desorientering, förändrat humör, irritation
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel	Cerebrovaskulär sjukdom, somnolens, tremor, parestesier			Aseptisk meningit <sup>1</sup> , krampanfall, försämrat minne, dysgeusi
Ögon			Dimsyn			Försämrad syn
Sjukdomar i öron och balansorgan			Tinnitus			
Hjärtsjukdomar			Hjärtsvikt, hjärtinfarkt, palpitationer			Kounis syndrom
Vaskulära sjukdomar			Hypertoni	Hypotoni		Chock, vaskulit
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar			Dyspné	Pneumonit		Astma
Magtarmkanalen	Magsmärtor, diarré <sup>2</sup> , illamående, dyspepsi	Gastrit, kräkningar, flatulens, uppstötningar, förstoppning, peptiskt ulcus, gastro-intestinal inflammation, gastrointestinalt sår, duodenit, esofagit	Stomatit, melena, munsår, muntorrhet, gastro-intestinal blödning <sup>3</sup>	Pankreatit, hematemes, kolit, esofagus-sjukdom, glossit		Gastrointestinal perforation <sup>3</sup> , Crohns sjukdom, tungödem
Lever och gallvägar				Hepatit, ikterus	Leversvikt	Fulminant hepatit
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		Utslag, pruritus	Purpura, urtikaria	Angioödem, bullösa hudutslag, fotosensitivitetsreaktioner, alopeci		Erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolis <sup>4</sup> , Stevens-Johnsons syndrom <sup>4</sup> , exfoliativ dermatit <sup>4</sup> , Henoch-Schönleins purpura, slemhinneutslag, vesikulära utslag, DRESS



Klassificering av organsystem	Mycket vanliga (>1/10)	Vanliga ( $\geq 1/100$ , <1/10)	Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ , <1/100)	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Njur- och urinvägs-sjukdomar						Njursvikt, akut njursvikt, renal papilläer nekros, tubulointerstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, proteinuri, hematuri, glomerulonefrit, glomerulonefrit minimal lesion, glomerulonefrit membranös, nedsatt njurfunktion
Tillstånd under graviditet, puerperiet och perinatalet						Fosterdöd, ofullständig abort, prematur födsel, anafylaktoid reaktion vid graviditet, kvarhållen placenta eller membran, onormala uterus-sammandragningar
Sjukdomar i fortplantnings-system och bröst			Menorragi, methorrhagi, vaginal-blödningar, postmenopausala blödningar, menstruations-rubbningar	Smärtor i bröstet, dysmenorré		Uterin blödning, uterin spasm, infertilitet (nedsatt fertilitet hos kvinnor)
Medfödda och/eller genetiska störningar		Foster-missbildningar				
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administrerings-ställe			Bröstsmärta, ansiktsödem, ödem <sup>5</sup> , feber, frossa, trötthet			Inflammation
Utredningar		Ökning av alaninamino-transferas, ökning av alkaliskt fosfat i blodet, sänkning av erytrocyt-volymfraction	Förhöjt bilirubin, ökning av aspartat-amino-transferas			
Skador, förgiftningar och behandlings-komplikationer						Uterusruptur, uterusperforation

<sup>1</sup> Symptom på aseptisk meningit (stel nacke, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller nedsatt medvetandegrad) har rapporterats vid behandling med NSAIDs. Patienter med autoimmun sjukdom (t ex SLE och andra bindvävsjukdomar) tycks vara mer mottagliga.

<sup>2</sup> Diarréer är oftast milda till måttliga och övergående, och kan minskas genom att Arthrotec tas i samband med måltid

samt genom att undvika användning av antacida innehållande övervägande magnesium.

<sup>3</sup> Gastrointestinal perforation eller blödning kan ibland vara fatal, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.4).

<sup>4</sup> I mycket sällsynta fall har allvarliga hudreaktioner, i vissa fall med fatal utgång, rapporterats (se avsnitt 4.4).

<sup>5</sup> Särskilt hos patienter med hypotoni eller nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Eftersom precisa och/eller tillförlitliga beräkningsmetoder saknas tillåter inte systemet med spontana biverkningsrapporter där data efter lansering samlas en medicinskt meningsfull *frekvensberäkning* av biverkningar.

Med hänsyn till *den relativa rapporteringsfrekvensen* av biverkningar sedda efter lansering var biverkningar från magtarmkanalen de vanligast förekommande (de utgjorde ca 45 % av alla fallrapporter i företagets databas) följt av hud/överkänslighetsreaktioner. Detta överensstämmer med den kända biverkningsprofilen för NSAID-preparat.

### **Beskrivning av utvalda biverkningar**

Kliniska prövningar och epidemiologiska data visar genomgående på en ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) i samband med diklofenakbehandling, särskilt vid höga doser (150 mg dagligen) och långtidsbehandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Den toxiska dosen av Arthrotec har inte fastställts och det finns mycket liten erfarenhet av överdosering. Intensifiering av de farmakologiska effekterna kan uppträda vid överdosering.

### Symtom

Kliniska tecken som kan tyda på överdosering av diklofenak är gastrointestinala besvär, förvirring, dåsighet, huvudvärk, yrsel, desorientering, excitation, koma, tinnitus, svimning eller krampanfall. I händelse av betydande förgiftning finns risk för akut njursvikt och leverskada.

Kliniska tecken som kan tyda på överdosering av misoprostol är sedering, tremor, kramper, dyspné, buksmärter, diarré, feber, hjärtklappning, hypotoni eller bradykardi.

### Behandling

Patienter ska behandlas med symtomatisk och understödande vård efter överdosering med Arthrotec. Det finns inga specifika antidoter. Användning av medicinskt kol som första linjens behandling, kan bidra till att minska absorptionen av Arthrotec. Vid överdosering ska njurfunktionen övervakas. Särskilda åtgärder såsom hemodialys eller hemoperfusion bidrar sannolikt inte till att påskynda elimineringen av diklofenak och misoprostol med tanke på den höga proteinbindningen och omfattande metabolismen.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, ATC-kod: M01AB55

Arthrotec är ett antiinflammatoriskt läkemedel (NSAID) som har symptomatisk effekt vid behandling av artrittillstånd.

Denna effekt beror på förekomsten av diklofenak som visats ha anti-inflammatoriska och analgetiska egenskaper.

Arthrotec innehåller också den gastroduodenalt mukosaskyddande komponenten misoprostol som är en syntetisk prostaglandin E<sub>1</sub>-analog som stimulerar produktionen av flera mukosaskyddande komponenter.

Arthrotec Forte givet två gånger dagligen ger 200 mikrogram mindre misoprostol jämfört med Arthrotec givet tre gånger dagligen, men samma dagliga dos diklofenak (150 mg). Arthrotec Forte kan ge ett bättre terapeutiskt förhållande mellan substanserna för vissa patienter.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska profilen för diklofenaknatrium och misoprostol efter oral engångs- eller flerdos-administrering av Arthrotec är likvärdig med de profiler som uppvisas när preparaten ges var för sig. Det finns inga farmakokinetiska interaktioner mellan de två komponenterna fränsett en liten sänkning av C<sub>max</sub> för diklofenaknatrium vid samtidig administrering med misoprostol.

Diklofenaknatrium absorberas fullständigt i mag-tarmkanalen efter peroral tillförsel på fastande mage. Endast 50 % av den absorberade dosen är systemiskt tillgänglig beroende på första passage-metabolismen. Vid engångsdos under fasteförhållanden uppnås maximala plasmanivåer efter 2 timmar (variation 1-4 timmar). Efter intag av föda ökar T<sub>max</sub> för diklofenak till 4 timmar. Areal under plasmakoncentrationskurvan (AUC) är dosrelaterad inom området 25 mg–150 mg. Vid administrering av Arthrotec med tillsammans med föda reduceras absorptionen av diklofenak vid steady-state, C<sub>max</sub> och AUC reduceras med ca 40 % respektive 20 %.

Den slutliga halveringstiden för diklofenaknatrium är cirka 2 timmar. Clearance och distributionsvolym är cirka 350 ml/minut respektive 550 ml/kg. Mer än 99 % av diklofenaknatrium är reversibelt bundet till humant plasmaalbumin. Det har visats att detta inte är åldersberoende. Diklofenak metaboliseras främst via cytokrom P450 CYP2C9 i levern. Patienter som man vet eller misstänker är långsamma CYP2C9-metaboliserare baserat på tidigare anamnes/erfarenhet av andra CYP2C9-substrat ska ges diklofenak med försiktighet, eftersom de redan kan ha onormalt höga plasmanivåer på grund av försämrad metabol clearance.

Diklofenaknatrium elimineras genom metabolism och därefter genom urin- och gallutsöndring av metaboliternas glukoronid och sulfatkonjugat. Cirka 65 % av dosen utsöndras i urinen och 35 % i gallan. Mindre än 1 % av modersubstansen utsöndras oförändrad.

Misoprostol absorberas snabbt och nästan fullständigt och genomgår snabb metabolism till sin aktiva metabolit, misoprostolsyra, som elimineras med en halveringstid på cirka 30 minuter. Man har inte funnit någon ackumulering av misoprostolsyra i flerdosstudier och plasma steady-state uppnåddes inom 2 dagar. Misoprostolsyrans serum-proteinbindning är mindre än 90 %. Cirka 73 % av given dosen utsöndras i urin, huvudsakligen som biologiskt inaktiva metaboliter. Hos patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens ökade t<sub>1/2</sub> (halveringstid), C<sub>max</sub> och AUC jämfört med kontroller, men det fanns ingen klar korrelation mellan graden av njurinsufficiens och AUC. Hos 4 av 6 patienter med total njurinsufficiens var AUC ungefär fördubblad.

Endos- och flerdosstudier har utförts där man jämfört Arthrotec farmakokinetik med komponenterna diklofenak (75 mg) och misoprostol (200 mikrogram) givna var för sig. Bioekvivalens mellan de två metoderna att tillföra diklofenak är påvisbar för AUC och för absorptionshastighet ( $C_{max}/AUC$ ). I steady-state jämförelser under fastande förhållanden är bioekvivalens påvisad beträffande AUC. Föda reducerar hastigheten och omfattningen av absorptionen av diklofenak för både Arthrotec och samtidigt administrerad diklofenak. Trots praktiskt taget identiska medelvärden på AUC hos icke-fastande, fastställdes ej statistisk steady-state bioekvivalens. Detta beror emellertid på den breda variationskoefficienten i dessa studier pga stora inter-individuella olikheter i absorptionstid och den omfattande första passage-metabolismen som förekommer med diklofenak.

Bioekvivalens uttryckt som AUC (0–24 timmar) är påvisbar när man jämför steady-state farmakokinetiken av diklofenak 75 mg / misoprostol 200 mikrogram givet två gånger dagligen med diklofenak 50 mg / misoprostol 200 mikrogram givet tre gånger dagligen. Båda regimer tillför en total daglig dos på 150 mg diklofenak.

Med hänsyn tagen till administreringsväg av misoprostol, påvisades bioekvivalens efter en enstaka dos Arthrotec eller misoprostol enbart. Under steady-state-förhållanden minskar föda misoprostols  $C_{max}$  efter intag av Arthrotec och försenar absorptionen en aning, men AUC är jämförbar.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Tillägg av misoprostol i djurstudier med samadministrering ökade inte diklofenaks toxiska effekter. Kombinationen visade sig varken vara teratogen eller mutagen. De individuella komponenterna ger inte belägg för carcinogen potential.

Flerfaldigt högre dos misoprostol än rekommenderat har hos djur föranlett hyperplasi av ventrikelslemhinnan. Detta karaktäristiska svar på E-prostaglandiner återgår till det normala vid utsättning av substansen.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa  
Majsstärkelse  
Povidon K-30  
Magnesiumstearat

Metylakrylsyra copolymer C  
Natriumhydroxid  
Talk  
Trietylcitrat  
Krospovidon  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Hydrogenerad ricinolja

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

#### **6.4 Särskilda förvaringsaningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminiumblister.

Förpackningsstorlekar: 20 och 100 tabletter med modifierad frisättning

Eventuellt kommer inte alla förpackningar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE**

Pfizer Oy  
Datagränden 4  
00330 Helsingfors

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11571

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE / FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

*Datum för första godkännande: 26.9.1994*

*Datum för senaste förnyat godkännande: 7.5.2009*

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

6.2.2023