

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arthrotec 50 mg / 0,2 mg säädellysti vapauttavat tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokaisessa tabletissa on mahahapolle resistentti ydin, joka sisältää 50 mg diklofenaakkinatriumia. Ydintä ympäröi pintakerros, joka sisältää 200 mikrogrammaa misoprostolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 13 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä neljän A-kirjaimen muodostama tähtikuvio ja toisella puolella ”Searle 1411”.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

Arthrotec-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 2–3 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 merkittäväällä tavalla. Iäkkäitä potilaita ja munuaisten, sydämen tai maksan vajaatoimintapotilaita on kuitenkin seurattava tarkasti (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8).

## *Pediatriset potilaat*

Arthrotec-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-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, asetyylisalisyylihapolle, jollekin muulle tulehduskipulääkkeelle, misoprostolille, muille prostaglandiineille tai muille valmisteen sisältämille aineosille
- anamneesissa asetyylisalisyylihapon 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

Diklofenaakia/misoprostolia ei pidä käyttää yhdessä systeemisesti käytettävien tulehduskipulääkkeiden kanssa mukaan lukien COX-2-spesifiset tulehduskipulääkkeet eli koksibit, paitsi jos potilas tarvitsee pieniä asetyylisalisyylihappoannoksia, 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-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-valmistetta ellei käytetä tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää.”.

#### Varotoimenpiteet

Lääkkeen haittavaikutuksia 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-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/misoprostolihoiton 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 jouduttaa 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 diklofenaakia/misoprostolia saavalla potilaalla ilmenee ruoansulatuskanavan verenvuoto tai haavauma, hoito on lopetettava. Tällaisia tapahtumia voi ilmetä koska tahansa hoidon aikana joko varoitussoireiden kanssa tai ilman niitä. Niitä voi ilmetä myös potilailla, joilla on aiemmin ollut vakavia ruoansulatuskanavan tapahtumia.

Tämäntyyppisten 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 diklofenaakiin, saattaa liittyä suurentunut maha-suolikanavan anastomoosinvuodon riski. Huolellista seuranta ja varovaisuutta suositellaan, kun diklofenaakia 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 verihituleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5). Tulehduskipulääkkeiden, Arthrotec 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 kumariinityypiset antikoagulantit sekä uudentyyppiset suun kautta otettavat antikoagulantit (esim. apiksabaani, dabigatraani, rivaroksabaani). Varfariinia tai kumariinityypistä antikoagulanttia käyttävien potilaiden veren hyytymistä/INR-arvoa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

Arthrotec, kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, saattaa vähentää verihituleiden 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. Yliherkkyysoireet 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 voi peittää kuumeen ja siten taustalla olevan infektion.

### Tietoa apuaineista

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

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

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien natriureettista tehoa, koska ne estävät prostaglandiinin 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-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 verihituleiden aggregaatiosta kohdassa 4.4).

Vähentyneen verihituleiden aggregaation vuoksi varovaisuutta suositellaan myös käytettäessä Arthrotec-valmistetta yhdessä antikoagulanttien kanssa. Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien (esim. varfariini; verihituleiden 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. Varovaisuutta on noudatettava, jos tulehduskipulääkkeen ja metotreksaatin annosteluväli on lyhyempi kuin 24 tuntia, koska metotreksaatin toksisuus saattaa lisääntyä sen plasmapitoisuuden suurenessa.

Muiden tulehduskipulääkkeiden tai kortikosteroidien käyttö samanaikaisesti Arthrotec-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 diklofenaakia/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 konvulsoiden 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 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); amnionkurouma (raajan epämuodostumia/puuttumisia, erityisesti kampurajalka, 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.

#### Prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen.

#### Prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihituleiden aggregaation estoon ja mahdolliseen vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistelun heikentymiseen, 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-valmistetta ei pidä antaa imettävälle äidille.

## Hedelmällisyys

Tulehduskipulääkkeiden, diklofenaakki/misoprostoli mukaan lukien, käyttö saattaa vaikutusmekanismin perusteella hidastaa tai estää munarakkuloiden 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.

### 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 ( $\geq 1/10$ )	Yleiset ( $\geq 1/100$ ja $< 1/10$ )	Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ja $< 1/100$ )	Harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1\,000$ )	Hyvin harvinaiset ( $< 1/10,000$ )	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto 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, sydämentykytytys			Kounisin oireyhtymä
<i>Verisuonisto</i>			Hypertensio	Hypotensio		Sokki, verisuonitulehdus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			Hengenahdistus	Keuhkotulehdus		Astma
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Vatsakipu, ripuli <sup>2</sup> , pahoinvointi, dyspepsia	Gastriitti, oksentelu, ilmavaivat, röyhtäily, ummetus, peptinen haava, ruoansulatuskanavan tulehdus, ruoansulatuskanavan haava, pohjukais-suoli-tulehdus, esofagiitti	Suutulehdus, veriulosteet, suun haavauma, suun kuivuus, ruoansulatuskanavan verenvuoto <sup>3</sup>	Haimatulehdus, verioksentelu, 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 kudokset</i>		Ihottuma, kutina	Purppura, nokkosihottuma	Angioedeema, rakkulainen ihoreaktio, valoherkkyysreaktio, alopesia		Erythema multiforme, toksinen 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, tubulointerstitiaalinen nefriitti, nefroottinen oireyhtymä, proteiinivirtsaisuus, verivirtsaisuus, glomerulonefriitti, vähämuutoksinen glomerulonefriitti, membraanoinen glomerulonefriitti, munuaisten vajaatoiminta
<i>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</i>						Sikiökuolema, epätäydellinen keskenmeno, syntyminen keskosenä, raskauden anafylaktoidinen oireyhtymä, kohtuun jäänyt istukka tai kalvo, epänormaali kohdun supistelu
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Runsas kuukautiset, metrorragia, emätinverenvuoto, emätinverenvuoto menopaussin jälkeen, kuukautishäiriö	Rintarauhaskipu, kuukautiskivut		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 kohoaminen, veren AFOS-arvojen kohoaminen, hematokriitti-arvojen lasku	Veren bilirubiinin kohoaminen, 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 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/yliherkkyystyypisiä 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 lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon 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-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

Tulehduskipulääkkeiden yliannostuksesta seuraavan akuutin myrkytyksen hoito on elintoimintoja ylläpitävää ja oireenmukaista. Jos lääke on otettu äskettäin, sen imeytymistä kannattaa vähentää oksennuttamalla, mahahuuhtelulla tai antamalla lääkehiiltä.

Diureesin tehostamisesta saattaa olla hyötyä, koska diklofenaakin ja misoprostolin metaboliitit erittyvät virtsaan, edellyttäen, ettei potilaalle kehity diklofenaakin yliannoksen seurauksena munuaisten vajaatoimintaa. Erityisistä toimenpiteistä, kuten hemodialyysistä tai hemoperfuusiosta, ei todennäköisesti 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 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 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-tabletissa 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 tyhjiin 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  $T_{max}$ -arvo pitenee 4 tuntiin. Plasmapitoisuuskuvaajan alle jäävä pinta-ala (AUC) on annoksesta riippuvainen annosvälillä 25–150 mg. Diklofenaakin vakaan tilan imeytyminen vähenee annettaessa Arthrotec-tabletteja ruokailun yhteydessä,  $C_{max}$ -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 -entsyymin 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 sappien metaboliittien glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina. Noin 65 % annoksesta erittyy virtsaan ja 35 % sappinesteeseen. 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,  $t_{1/2}$  (eliminaation puoliintumisaika),  $C_{max}$ - ja AUC-arvot suurenevät 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-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 bioekvivalenssi osoittaa AUC-arvojen avulla. Ruoka vähensi diklofenaakin imeytymisnopeutta ja imeytyneen lääkeaineen määrää sekä Arthrotec-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 ja diklofenaakki 75 mg/misoprostoli 200 mikrog (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-valmisteen kerta-annoksen ja pelkän misoprostolin välillä. Vakaassa tilassa ruoka pienentää misoprostolin  $C_{max}$ -arvoa Arthrotec-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 terapeuttiseen annokseen verrattuna. Tämä E-sarjan prostaglandiineille tyypillinen vaikutus normalisoituu, kun lääkkeen käyttö lopetetaan.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Maissitärkkelys  
Povidoni K-30  
Magnesiumstearaatti  
Metakryylihappo kopolymeeri C  
Natriumhydroksidi  
Talkki  
Trietyylisitraatti  
Krospovidoni  
Piidioksidi, vedetön, kolloidinen  
Risiiniöljy, hydrattu

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaukset alumiinia.  
Pakkauskoot: 20 ja 100 säädellysti vapauttavaa 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**

11571

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

*Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.9.1994*

*Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 7.5.2009*

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.4.2021

## 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.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 13 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett med modifierad frisättning.

Vita eller nästan vita, runda, bikonvexa tabletter graverade fyra "A" omkring "75" på den ena sidan och "Searle 1411" 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).



## *Pediatrik population*

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

## Administreringsätt

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 oeg 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 hjärtsjukdomar, 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 Forte 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".

### **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. sulfpyrazon 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 artrogrypos 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 tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- nedsatt njurfunktion, vilket kan leda till njursvikt och oligohydramnios.

Modern och fostret kan vid graviditetens slut utsättas 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 ( $\geq 1/100$ , <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)
<i>Infektioner och infestationer</i>			Vaginal infektion			
<i>Blodet och lymfsystemet</i>			Trombocytopeni, leukopeni			Aplastisk anemi, agranulocytos, hemolytisk anemi, hämmad trombocyt-aggregation
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighetsreaktioner	Anafylaktisk reaktion		
<i>Metabolism och nutrition</i>			Minskad aptit			Vätskeretention
<i>Psykiska störningar</i>		Sömlöshet	Depression, oro	Mardrömmar		Psykos, desorientering, förändrat humör, irritation
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Huvudvärk, yrsel	Cerebro-vaskulär sjukdom, somnolens, tremor, parestesier			Aseptisk meningit <sup>1</sup> , krampanfall, försämrat minne, dysgeusi
<i>Ögon</i>			Dimsyn			Försämrad syn
<i>Öron och balansorgan</i>			Tinnitus			
<i>Hjärtat</i>			Hjärtsvikt, hjärtinfarkt, palpitationer			Kounis syndrom
<i>Blodkärl</i>			Hypertoni	Hypotoni		Chock, vaskulit
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			Dyspné	Pneumonit		Astma
<i>Magtarm-kanalen</i>	Magsmärta, 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
<i>Lever och gallvägar</i>				Hepatit, ikterus	Lever-svikt	Fulminant hepatit
<i>Hud och subkutan</i>		Utslag, pruritus	Purpura,	Angioödem,		Erythema

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)
<i>vävnad</i>			urtikaria	bullösa hudutslag, fotosensitivitetsreaktioner, alopeci		multiforme, toxisk epidermal nekrolys <sup>4</sup> , Stevens-Johnsons syndrom <sup>4</sup> , exfoliativ dermatit <sup>4</sup> , Henoch-Schönleins purpura, slemhinneutslag, vesikulära utslag, DRESS
<i>Njurar och urinvägar</i>						Njursvikt, akut njursvikt, renal papillär nekros, tubulointerstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, proteinuri, hematuri, glomerulonefrit, glomerulonefrit minimal lesion, glomerulonefrit membranös, nedsatt njurfunktion
<i>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</i>						Fosterdöd, ofullständig abort, prematur födsel, anafylaktoid reaktion vid graviditet, kvarhållen placenta eller membran, onormala uterus-sammandragningar
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			Menorragi, methrorrhagi, vaginalblödningar, postmenopausala	Smärtor i bröstet, dysmenorré		Uterin blödning, uterin spasm, infertilitet (nedsatt fertilitet hos kvinnor)



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)
			blödningar, menstruationsrubbingar			
<i>Medfödda och/eller genetiska störningar</i>		Fostermissbildningar				
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>			Bröstmärta, ansiktsödem, ödem <sup>5</sup> , feber, frossa, trötthet			Inflammation
<i>Undersökningar</i>		Ökning av alaninaminotransferas, ökning av alkaliskt fosfat i blodet, sänkning av erytrocytvolymfraction	Förhöjt bilirubin, ökning av aspartataminotransferas			
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>						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, blandad bindvävssjukdomar) 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 hypertoni 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 företagens 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, buksmärtor, diarré, feber, hjärtklappning, hypotoni eller bradykardi.

### Behandling

Behandling av akut förgiftning med NSAIDs består huvudsakligen av symptomatiska och understödjande åtgärder. Det är tillrådligt att vidtaga åtgärder för att minska absorptionen av nyligen intaget läkemedel genom att framkalla kräkningar, magsköljning eller medicinskt kol.

Forcerad diures kan vara till nytta eftersom diklofenak- och misoprostolmetaboliter utsöndras i urinen (under förutsättning att patienten inte utvecklar njursvikt vid diklofenaköverdosering). Särskilda åtgärder såsom hemodialys eller hemoperfusion påskyndar sannolikt inte 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 frånsett en liten sänkning av  $C_{max}$  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  $T_{max}$  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,  $C_{max}$  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 moderssubstanten 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  $t_{1/2}$  (halveringstid),  $C_{max}$  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  
Trietylцитrat  
Krospovidon  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Hydrerad 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 innehåller**

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**

1.4.2021