

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Arthrotec 75 mg/0,2 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sastoji se od želučanootporne jezgre koja sadrži 75 mg diklofenaknatrija, okružene vanjskom ovojnicom koja sadrži 0,2 mg mizoprostola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 19,5 mg laktoze hidrata, 1,3 mg hidrogeniranog ricinusovog ulja.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem.

Bijela do gotovo bijela, okrugla, bikonveksna tableta promjera oko 11 mm s utisnutom oznakom „SEARLE“ preko „1421“ na jednoj strani i četiri slova „A“ koja omeđuju oznaku „75“ u sredini na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Arthrotec je namijenjen odraslim bolesnicima kojima je potreban nesteroidni protuupalni lijek diklofenak zajedno s mizoprostolom.

Diklofenak kao sastavnica lijeka Arthrotec je indiciran za simptomatsko liječenje osteoartritisa i reumatoidnog artritisa. Mizoprostol kao sastavnica lijeka Arthrotec je indiciran u bolesnika kod kojih postoji posebna potreba za profilaksom želučanih i duodenalnih ulceracija koje uzrokuju nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Nuspojave se mogu smanjiti uporabom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremenskog razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4).

Odrasli

Jedna tableta s hranom, dvaput na dan.

Stariji bolesnici/ oštećenje funkcije bubrega, srca i jetre

U starijih osoba ili bolesnika s oštećenjem jetre ili blagim do umjerenim oštećenjem bubrega nije potrebno prilagođavati dozu jer promjena farmakokinetike nije od kliničkog značaja. No, starije bolesnike i bolesnike s oštećenjima srca, bubrega i jetre potrebno je pomno nadzirati (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Arthrotec u djece u dobi do 18 godina nisu ustanovljene.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tablete treba progutati cijele, a ne žvakati. Uzimaju se s hranom.

4.3 Kontraindikacije

Arthrotec je kontraindiciran:

- u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na diklofenak, acetilsalicilatnu kiselinu, druge nesteroidne protuupalne lijekove, mizoprostol, druge prostaglandine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika s aktivnim peptičkim ulkusom/krvarenjem ili perforacijom ili bolesnika koji imaju aktivno gastrointestinalno krvarenje ili druga aktivna krvarenja, npr. cerebrovaskularna krvarenja.
- u trudnica ili žena koje planiraju trudnoću ili kod kojih trudnoća nije isključena jer mizoprostol pojačava tonus maternice što može uzrokovati djelomičnu ili potpunu ekpulziju produkta koncepcije (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 4.8).
- u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 4.8).
- u bolesnika kod kojih acetilsalicilatna kiselina ili drugi nesteroidni protuupalni lijekovi pospješuju napadaje astme, urtikariju ili akutni rinitis.
- za liječenje perioperativne boli kod operacije ugradnje aortokoronarne prenosnice (engl. coronary artery bypass surgery, CABG).
- u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega ili jetre.
- u bolesnika s potvrđenim kongestivnim zatajenjem srca (NYHA stupanj II-IV), ishemijskom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja

Treba izbjegavati primjenu diklofenaka/mizoprostola istodobno sa sistemskim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući inhibitore ciklooksigenaze 2, osim u bolesnika koji trebaju nisku dozu acetilsalicilatne kiseline – u takvih bolesnika savjetuje se oprez i pomni nadzor. Istodobna primjena dvaju sistemskih nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati učestalost gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja.

- *Primjena u žena u reproduktivnoj dobi (vidjeti i dio 4.3)*

Arthrotec se ne smije primjenjivati u žena reproduktivne dobi dok trudnoća nije isključena, te je pacijentice potrebno savjetovati o važnosti adekvatne kontracepcije dok uzimaju terapiju. Ako se sumnja na trudnoću, liječenje Arthrotecom se mora prekinuti. (vidjeti dio 4.3, 4.6 i 4.8).

Mjere opreza

Nuspojave se mogu smanjiti primjenom najniže djelotvorne doze i to tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog kako bi se simptomi stavili pod kontrolu (vidjeti dio 4.2 i informacije o gastrointestinalnim i kardiovaskularnim rizicima u nastavku).

- *Oštećenje funkcije bubrega, srca ili jetre*

U bolesnika s oštećenjima bubrežne, srčane ili jetrene funkcije te u starijih bolesnika potreban je oprez jer primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može narušiti bubrežnu funkciju. U slučaju uznapredovale bolesti jetre ili teške dehidracije Arthrotec treba primjenjivati samo u iznimnim okolnostima i uz poman klinički nadzor.

U velikom kliničkom ispitivanju u kojem su bolesnici primali diklofenak tijekom srednjeg razdoblja od 18 mjeseci, povišene vrijednosti ALT-a/AST-a primijećene su u 3,1% bolesnika. Do povišenja vrijednosti

ALT-a/AST-a obično dolazi unutar 1-6 mjeseci. U kliničkim je ispitivanjima u bolesnika koji su primali diklofenak zabilježen hepatitis, a u razdoblju nakon stavljanja u promet prijavljene su druge jetrene reakcije, uključujući žuticu i zatajenje jetre. Tijekom liječenja diklofenakom/mizoprostolom potrebno je periodički kontrolirati jetrenu funkciju. Ako se diklofenak/mizoprostol primjenjuje u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, potreban je poman nadzor. Liječenje diklofenakom treba prekinuti ako odstupanja u testovima jetrene funkcije potraju ili se pogoršaju, ili ako se razviju klinički znakovi i simptomi koji upućuju na bolest jetre, ili ako nastupe sistemske manifestacije.

Metaboliti diklofenaka primarno se izlučuju putem bubrega (vidjeti dio 5.2.). Nije ispitano u kojoj se mjeri metaboliti mogu akumulirati u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Kao i kod drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova čiji se metaboliti izlučuju putem bubrega, bolesnike sa znatno oštećenom bubrežnom funkcijom potrebno je pažljivije nadzirati.

U rijetkim slučajevima nesteroidni protuupalni lijekovi, uključujući diklofenak/mizoprostol, mogu uzrokovati intersticijski nefritis, glomerulitis, papilarnu nekrozu i nefrotski sindrom. Nesteroidni protuupalni lijekovi inhibiraju sintezu prostaglandina u bubrežima, a oni pomažu održati bubrežnu perfuziju u bolesnika kod kojih je smanjen protok krvi kroz bubrege i volumen krvi. U ovih bolesnika primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može potaknuti manifestnu insuficijenciju bubrega koja se obično povlači na početno stanje nakon prekida primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova. Najviši rizik imaju bolesnici s kongestivnim zatajenjem srca, cirozom jetre, nefrotskim sindromom, manifestnom bolešću bubrega i starije osobe. Takve je bolesnike potrebno pažljivo nadzirati tijekom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Potreban je odgovarajući nadzor i savjetovanje bolesnika s hipertenzijom i/ili blagim do umjerenim kongestivnim zatajenjem srca u anamnezi jer su uz primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova prijavljeni retencija tekućine i edemi.

Kao i svi nesteroidni protuupalni lijekovi, diklofenak/mizoprostol može dovesti do pojave hipertenzije ili pogoršanja postojeće hipertenzije, što može pridonijeti povećanoj incidenciji kardiovaskularnih događaja. Nesteroidne protuupalne lijekove, uključujući diklofenak/mizoprostol, treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s hipertenzijom. Potrebno je pažljivo pratiti krvni tlak prilikom započinjanja liječenja ovim lijekom, kao i tijekom terapije.

Bolesnici sa značajnim čimbenicima rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus, pušenje) smiju se liječiti diklofenakom tek nakon pažljivog razmatranja. S obzirom da se kardiovaskularni rizici kod primjene diklofenaka mogu povećati s dozom i trajanjem izloženosti, potrebno je primjenjivati najmanju moguću učinkovitu dozu i uz najkraće moguće moguće trajanje. U bolesnika se periodično mora ponovno procijeniti je li potrebno ublažavanje simptoma te odgovor na terapiju.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju na to da primjena diklofenaka, osobito dugotrajna i u visokim dozama (150 mg dnevno), može biti povezana s malo povišenim rizikom od ozbiljnih arterijskih trombotskih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar).

Liječnici i bolesnici trebaju pripaziti na razvoj takvih događaja, čak i ako prethodno nisu imali kardiovaskularne simptome. Bolesnike treba informirati o znakovima i/ili simptomima ozbiljne kardiovaskularne toksičnosti i koracima koje trebaju poduzeti ako se oni pojave (vidjeti dio 4.3.).

- *Krvožilni sustav/Probavni sustav*

Nesteroidni protuupalni lijekovi, uključujući diklofenak/mizoprostol, mogu izazvati ozbiljne gastrointestinalne nuspojave uključujući upalu, krvarenje i perforaciju želuca, tankog ili debelog crijeva koje mogu biti smrtonosne. Kada se gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija pojave u bolesnika koji primaju diklofenak/mizoprostol, liječenje treba obustaviti. Ovi događaji mogu se pojaviti bilo kada tijekom liječenja, uz upozoravajuće simptome ili bez njih ili u bolesnika s ozbiljnim gastrointestinalnim događajima u anamnezi.

U bolesnika liječenih nesteroidnim protuupalnim lijekovima, koji su primali mizoprostol, javilo se gastrointestinalno krvarenje, ulceracija i perforacija. Liječnici i bolesnici trebaju biti na oprezu zbog ulceracija, čak i u odsustvu gastrointestinalnih simptoma, a prema potrebi, prije primjene trebaju se napraviti endoskopija i biopsija kako bi se uvjerilo da ne postoji maligna bolest u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Ove i sve druge pretrage koje liječnik smatra potrebnima, treba ponoviti u odgovarajućim vremenskim razmacima u svrhu praćenja.

Simptomatski odgovori na mizoprostol ne isključuju prisutnost želučanog malignog tumora.

Mizoprostol treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa stanjima kod kojih postoji predispozicija na proljev, kao što je upalna bolest crijeva. Da bi se rizik od proljeva sveo na najmanju moguću mjeru, mizoprostol treba uzimati s hranom, a antacide koji sadrže magnezij treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Mizoprostol treba s oprezom primjenjivati u bolesnika kod kojih bi dehidracija bila opasna. Ove bolesnike treba pažljivo nadzirati.

Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da mizoprostol ne uzrokuje hipotenziju pri dozama učinkovitim kod zacjeljivanja čira na želucu i dvanaesniku. Međutim, mizoprostol treba koristiti s oprezom kod bolesti u kojima hipotenzija može potaknuti ozbiljne komplikacije, npr. cerebrovaskularna bolest, koronarna bolest ili teška bolest perifernih krvnih žila, uključujući hipertenziju.

Najveći rizik za razvoj ovih gastrointestinalnih komplikacija kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova imaju bolesnici koji primaju visoke doze, starije osobe, bolesnici s kardiovaskularnim bolestima, bolesnici koji istodobno uzimaju kortikosteroide, antitrombocitne lijekove (poput acetilsalicilatne kiseline), selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, bolesnici koji konzumiraju alkohol ili bolesnici s prethodnim ili aktivnim gastrointestinalnim bolestima kao što su ulceracije, gastrointestinalno krvarenje ili upalna stanja.

Stoga u tih bolesnika diklofenak/mizoprostol treba primjenjivati uz oprez, a liječenje treba započeti najnižom dostupnom dozom (vidjeti dio 4.3).

NSAIL-ovi, uključujući diklofenak, mogu biti povezani s povećanim rizikom od gastrointestinalnog curenja iz anastomoze. Preporučuje se pomni medicinski nadzor i oprez pri primjeni diklofenaka nakon gastrointestinalnog kirurškog zahvata.

Bolesnici koji u anamnezi imaju gastrointestinalnu toksičnost, osobito ako su starije dobi, trebaju prijaviti bilo kakve neuobičajene abdominalne simptome (osobito gastrointestinalno krvarenje), osobito u početnoj fazi liječenja. Savjetuje se oprez pri liječenju bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, primjerice oralne kortikosteroide, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina ili antitrombotike poput acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući Arthrotec, s oralnim antikoagulansima povećava rizik od gastrointestinalnog krvarenja i krvarenja izvan gastrointestinalnog trakta pa je potreban oprez. Oralni antikoagulansi obuhvaćaju varfarin/kumarinske antikoagulanse i nove oralne antikoagulanse (primjerice apiksaban, dabigatran, rivaroksaban). Potrebno je pratiti parametre koagulacije/INR u bolesnika koji uzimaju varfarin/kumarinske antikoagulanse (vidjeti dio 4.5).

Kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, Arthrotec može smanjiti agregaciju trombocita i produljiti vrijeme krvarenja. Dodatan nadzor preporučuje se kod hematopoetskih poremećaja ili bolesti s nedostatnom koagulacijom ili u bolesnika s cerebrovaskularnim krvarenjem u anamnezi.

Oprez je potreban u bolesnika s ulceroznim kolitisom ili Crohnovom bolešću jer se ta stanja mogu pogoršati (vidjeti dio 4.8).

Oprez je potreban u starijih bolesnika i bolesnika koji se liječe kortikosteroidima, drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili antikoagulansima (vidjeti dio 4.5).

- *Kožne reakcije*

Ozbiljne kožne reakcije, ponekad i smrtonosne, uključujući lijekom uzrokovane reakcije s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, zabilježene su vrlo rijetko kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući diklofenak/mizoprostol (vidjeti dio 4.8). Čini se da je rizik od tih događaja najveći u ranoj fazi liječenja; u većini slučajeva događaj nastupa unutar prvog mjeseca liječenja. Primjenu diklofenaka/mizoprostola potrebno je prekinuti kod prve pojave kožnog osipa, lezije sluznice ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

- *Preosjetljivost*

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu pospješiti bronhospazam u bolesnika koji boluju ili su bolovali od bronhalne astme ili alergijske bolesti.

Kao i s drugim NSAIL-ovima, uključujući diklofenak, alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, također se mogu javiti u rijetkim slučajevima i bez ranije izloženosti lijeku. Reakcije preosjetljivosti mogu se razviti u Kounisov sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može dovesti do infarkta miokarda. Simptomi takvih reakcija mogu uključivati bol u prsištu koja se javlja u vezi s alergijskom reakcijom na diklofenak.

- *Dugotrajno liječenje*

Kao mjeru opreza, sve bolesnike koji se dugotrajno liječe nesteroidnim protuupalnim lijekovima potrebno je nadzirati (npr. funkciju bubrega, jetre i krvnu sliku). Tijekom dugotrajnog liječenja visokim dozama analgetika/protuupalnih lijekova, mogu se pojaviti glavobolje koje se ne smiju liječiti višim dozama lijeka.

- Arthrotec može prikriti vrućicu i na taj način prikriti prisutnu infekciju.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Ricinusovo ulje

Ovaj lijek sadrži ricinusovo ulje koje može uzrokovati nadražaj želuca i proljev.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti natriuretičko djelovanje diuretika zbog inhibicije sinteze prostaglandina u bubrezima. Istodobno liječenje diureticima koji štede kalij može biti povezano s povećanim razinama kalija u serumu, stoga treba pratiti razinu kalija u serumu.

Zbog učinka na bubrežne prostaglandine, nesteroidni protuupalni lijekovi, kao što je diklofenak, mogu povećati nefrotoksičnost ciklosporina. Kod istodobne primjene s ciklosporinom, sistemska izloženost diklofenaku se udvostručuje. Razborito je započeti liječenje najnižom dozom lijeka Arthrotec i pomno pratiti moguću pojavu znakova toksičnosti.

Moguć je povećan rizik od nefrotoksičnosti kada se nesteroidni protuupalni lijekovi daju zajedno s takrolimusom.

Ravnotežne koncentracije litija i digoksina u plazmi mogu se povećati, dok se razina ketokonazola može smanjiti.

Farmakodinamička ispitivanja diklofenaka nisu pokazala potenciranje učinka oralnih hipoglikemika ni antikoagulansa. Ipak, budući da su prijavljene interakcije s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, savjetuje se oprez i odgovarajući nadzor (vidjeti navod o agregaciji trombocita u dijelu Mjere opreza).

Zbog smanjene agregacije trombocita, savjetuje se oprez kada se Arthrotec primjenjuje s antikoagulansima. Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu pojačati učinke antikoagulansa kao što je varfarin, antitrombocitnih lijekova kao što je acetilsalicilatna kiselina te inhibitora ponovne pohrane serotonina, pojačavajući na taj način rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Kad se diklofenak primjenjuje s acetilsalicilatnom kiselinom, vezanje diklofenaka za proteine plazme je smanjeno, premda klirens nevezanog diklofenaka ostaje nepromijenjen. Klinički značaj ove interakcije nije poznat, međutim, kao i s ostalim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, istodobna primjena diklofenaka/mizoprostola i acetilsalicilatne kiseline se općenito ne preporučuje zbog mogućeg rizika od porasta broja gastrointestinalnih nuspojava.

Zabilježeni su slučajevi hipoglikemije i hiperglikemije prilikom primjene diklofenaka s antidijabeticima.

Savjetuje se oprez prilikom istodobne primjene metotreksata i nesteroidnih protuupalnih lijekova jer može doći do pojačane toksičnosti metotreksata zbog povećanja njegove razine u plazmi, osobito u bolesnika koji primaju visoke doze metotreksata.

Istodobna primjena s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili kortikosteroidima može povećati učestalost gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja i općenito nuspojava.

Antihipertenzivi, uključujući diuretike, inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitore) te antagoniste angiotenzina II (ARB) i beta-blokatore: nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti djelotvornost diuretika i ostalih antihipertenzivnih lijekova, uključujući ACE inhibitore, ARB i beta-blokatore.

U bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega), istodobna primjena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzina II i/ili diuretika s inhibitorom ciklooksigenaze može pospješiti slabljenje bubrežne funkcije uključujući i mogućnost akutnog zatajenja bubrega koje je obično reverzibilno. Pojavu ovih interakcija treba uzeti u obzir u bolesnika koji uzimaju diklofenak/mizoprostol istodobno s ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzina II i/ili diureticima.

Antacidi mogu odgoditi apsorpciju diklofenaka. Pokazalo se da antacidi koji sadrže magnezij pojačavaju dijareju povezanu s primjenom mizoprostola.

Podaci iz ispitivanja na životinjama upućuju na to da nesteroidni protuupalni lijekovi mogu povećati rizik od konvulzija povezanih s primjenom kinolonskih antibiotika. Bolesnici koji uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove i kinolone mogu imati povećan rizik za razvoj konvulzija.

Nesteroidne protuupalne lijekove ne bi trebalo primjenjivati 8-12 dana nakon uzimanja mifepristona jer mogu smanjiti njegov učinak.

Preporučuje se oprez kada se diklofenak propisuje istodobno sa slabim inhibitorima CYP2C9 (poput sulfinpirazona i vorikonazola) jer to može dovesti do značajnog povećanja vršnih koncentracija u plazmi i izloženosti diklofenaku zbog inhibicije metabolizma diklofenaka. Opres se također preporučuje kod istodobnog propisivanja diklofenaka i umjerenih inhibitora CYP2C9 (poput flukonazola, mikonazola i amiodarona). Istodobna primjena diklofenaka s tim umjerenim inhibitorima CYP2C9 nije proučavana, ali se očekuje da će rezultirati većim brojem interakcija.

Vorikonazol je povećao C_{max} diklofenaka (primijenjenog u jednokratnoj dozi od 50 mg) za 114%, a njegov AUC za 78%.

Istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova i mizoprostola u rijetkim slučajevima može uzrokovati povećanje transaminaza i periferni edem.

Mizoprostol se pretežno metabolizira oksidacijom masnih kiselina i nije pokazao štetan učinak na jetreni enzimski sustav CYP P450. U posebnim ispitivanjima nije dokazana klinički značajna farmakokinetička interakcija s antipirinom ili diazepamom. Uočeno je umjereno povišenje koncentracije propranolola (prosječno približno za 20% AUC, 30% Cmax) kod višestrukog doziranja mizoprostola.

Ispitivanja interakcija lijekova s mizoprostolom i nekoliko nesteroidnih protuupalnih lijekova, nisu pokazala klinički značajan učinak na farmakokinetiku ibuprofena, diklofenaka, piroksikama, aspirina, naproksena ili indometacina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju biti informirane o riziku od teratogenosti prije liječenja diklofenakom-mizoprostolom. Liječenje ne smije započeti dok se ne isključi trudnoća, a žene bi trebalo u potpunosti savjetovati o važnosti odgovarajuće kontracepcije za vrijeme njihovog liječenja. Ako postoji sumnja na trudnoću, liječenje se mora odmah prekinuti (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.8).

Trudnoća

Arthrotec je kontraindiciran u trudnica i žena koje planiraju trudnoću.

Mizoprostol:

Mizoprostol izaziva kontrakcije maternice i povezan je s pobačajem, prijevremenim porođajem, fetalnom smrću i fetalnim malformacijama. U trudnoćama u kojima je do izlaganja mizoprostolu došlo tijekom prvog tromjesečja zabilježen je približno trostruko veći rizik od malformacija u usporedbi s incidencijom od 2% u kontrolnoj skupini. Osobito je prenatalna izloženost mizoprostolu bila povezana s Moebiusovim sindromom (kongenitalna kranijalna paraliza VI i VII živca koja dovodi do hipomimije, poteškoće pri sisanju i gutanju te pomicanju očiju, s anomalijama udova ili bez njih); sindromom amnijskih traka (anomalije/amputacije udova, posebice iskrivljeno stopalo, aheirija, oligodaktilija, rascjep nepca između ostalog) i anomalijama središnjeg živčanog sustava (cerebralne i kranijalne anomalije, kao što su anencefalija, hidrocefalus, cerebelarna hipoplazija, anomalije neuralne cijevi). Opažene su i druge anomalije uključujući artrogripozu.

Rizik od rupture maternice se povećava sa gestacijskom dobi i prethodnom operacijom maternice, uključujući porod carskim rezom. Čini se da je i velika multiparost faktor rizika za rupturu maternice.

Prema tome:

- žene treba informirati o riziku od teratogenosti
- ako bolesnica želi nastaviti svoju trudnoću nakon izlaganja mizoprostolu u maternici, mora se provoditi pažljivo praćenje trudnoće ultrazvučnom pretragom s posebnom pažnjom usmjerenom na udove i glavu.

Diklofenak:

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati štetan učinak na trudnoću i/ili embrionalni/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećan rizik od pobačaja te srčanih malformacija i gastrohiza nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije povećan je s manje od 1% na oko 1,5%. Pretpostavlja se da se rizik povećava s povećanjem doze i trajanjem terapije. U životinja se pokazalo da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanja gubitaka prije i poslije implantacije i smrti embrija/fetusa. Dodatno, zabilježena je povećana učestalost različitih malformacija, uključujući srčane malformacije u životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina tijekom razdoblja organogeneze.

Tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće, nesteroidni protuupalni lijekovi mogu izložiti fetus:

- oštećenju funkcije bubrega, koje može napredovati do zatajenja bubrega s oligohidramnionom.

Takvi učinci se mogu pojaviti ubrzo nakon početka liječenja i obično se povlače nakon prekida liječenja.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s prijevremenim zatvaranjem arterijskog voda (*ductus arteriosus*) i plućnom hipertenzijom);

a majku i novorođenče na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, što je rezultat inhibicije agregacije trombocita koja se može pojaviti već pri vrlo malim dozama
- inhibiciji kontrakcija maternice koja dovodi do zakašnjelog ili produljenog porođaja.

Dojenje

Mizoprostol se brzo metabolizira u mizoprostolnu kiselinu, koja je biološki aktivna te se izlučuje u majčino mlijeko. Diklofenak se u majčino mlijeko izlučuje u vrlo malim količinama. Općenito, nisu poznati mogući učinci izloženosti mizoprostolu i njegovim metabolitima na dojenče. Međutim, dijareja je poznata nuspojava mizoprostola i može se javiti u dojenčadi čije ga majke uzimaju. Stoga se Arthrotec ne smije primjenjivati u dojlja.

Plodnost

Na temelju mehanizma djelovanja, primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući diklofenak/mizoprostol, može odgoditi ili spriječiti rupturu folikula u jajnicima, što se u nekih žena povezuje s reverzibilnom neplodnošću. U žena koje imaju poteškoća sa začecem ili su u postupku ispitivanja neplodnosti, treba razmotriti prekid primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući diklofenak/mizoprostol.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mizoprostol može uzrokovati omaglicu. Bolesnici trebaju biti upozoreni na utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnici koji primijete omaglicu ili druge poremećaje središnjeg živčanog sustava dok uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove ne bi trebali upravljati vozilima ni raditi sa strojevima. Arthrotec ima manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

U sljedećoj se tablici navodi incidencija nuspojava prijavljenih u kontroliranim kliničkim ispitivanjima kada je Arthrotec primijenjen u više od 2000 bolesnika. Osim toga, navedene su i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, a njihova je učestalost „nepoznata“ (ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Najčešće primijećene nuspojave vezane su uz probavni sustav. Profil nuspojava diklofenaka/mizoprostola u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (556 osoba) općenito je bio sličan onome u mlađih bolesnika (1564 bolesnika). Jedina klinički relevantna razlika bila je ta da su bolesnici u dobi od 65 ili više godina naizgled teže podnosili gastrointestinalne učinke diklofenaka/mizoprostola primijenjenog triput na dan.

Tablični popis nuspojava

Organski sustav	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nepoznato (nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>Infekcije i infestacije</i>			vaginalna infekcija			
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			trombocitopenija, leukopenija			aplastična anemija, agranulocitoza, hemolitična anemija, inhibicija agregacije trombocita
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			preosjetljivost	anafilaktička reakcija		
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			smanjeni apetit			zadržavanje tekućine
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		nesanica	depresija, anksioznost	noćne more		psihotična reakcija, dezorijentiranost, promjene raspoloženja, razdražljivost
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		glavobolja, omaglica	cerebrovaskularni incident, somnolencija, tremor, parestezija,			aseptički meningitis ¹ konvulzije, poremećaj pamćenja, disgeuzija,
<i>Poremećaji oka</i>			zamagljen vid			poremećaj vida
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			tinitus			
<i>Srčani poremećaji</i>			zatajenje srca, infarkt miokarda, palpitacija			Kounisov sindrom
<i>Krvožilni poremećaji</i>			hipertenzija	hipotenzija		šok, vaskulitis
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>			dispneja	pneumonitis		astma
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	bol u abdomenu, dijareja ² , mučnina, dispepsija	gastritis, povraćanje, flatulencija, podrigivanje, konstipacija, peptički ulkus, gastrointestinalna upala, gastrointestinalna ulceracija, duodenitis, ezofagitis	stomatitis, melena, ulceracija usta, suha usta, gastrointestinalno krvarenje ³	pankreatitis, hematemeza, kolitis, ezofagusni poremećaj, glositis		gastrointestinalna perforacija ³ , Crohnova bolest, edem jezika
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				hepatitis, žutica	zatajenje jetre	fulminantni hepatitis,
<i>Poremećaji kože i</i>		osip, pruritus	purpura, urtikarija	angioedem, bulozni		multiformni eritem, toksična epidermalna

Organski sustav	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nepoznato (nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>potkožnog tkiva</i>				dermatitis, reakcija fotosenzitivnosti, alopecija		nekroliza ⁴ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁴ , ekfolijativni dermatitis ⁴ , Henoch Schonleinova purpura, mukokutani osip, vezikularni osip, DRESS sindrom
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>						zatajenje bubrega, akutno zatajenje bubrega, bubrežna papilarna nekroza, tubulointersticijski nefritis, nefrotski sindrom, proteinurija, hematurija, glomerulonefritis, glomerulonefritis s minimalnim lezijama, membranski glomerulonefritis, oštećenje funkcije bubrega
<i>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</i>						Intrauterina/fetalna smrt, nepotpun pobačaj, nedonošče, anafilaktoidni sindrom u trudnoći, zaostala posteljica ili plodovi ovoji, abnormalne kontrakcije maternice, embolija amnionske tekućine, ruptura maternice, perforacija maternice
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>			menoragija, metroragija, vaginalno krvarenje, krvarenje u postmenopauzi, intermenstrualno krvarenje, menstrualni poremećaj	bol u dojkama, dismenoreja		krvarenje u maternici, neplodnost (umanjena plodnost žena), grčevi maternice
<i>Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji</i>		fetalne malformacije				
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>			bol u prsištu, edem lica, edem ⁵ , pireksija, zimica, umor			upala

Organski sustav	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nepoznato (nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>Pretrage</i>		povišena razina alkalne fosfataze u krvi, povišena razina alanin aminotransferaze, snižen hematokrit	povišena razina aspartat aminotransferaze, povišen bilirubin u krvi			
<i>Ozljeda, trovanje i proceduralne komplikacije</i>						perforacija maternice, ruptura maternice

¹ Tijekom liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima prijavljeni su simptomi aseptičnog meningitisa (ukočen vrat, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica ili poremećaj svijesti). Tome su više podložni bolesnici s autoimunim bolestima (npr. lupus erythematosus, miješana bolest vezivnog tkiva).

² Dijareja je obično blaga do umjerena i prolazna te se može smanjiti uzimanjem lijeka Arthrotec s hranom i izbjegavanjem primjene antacida s visokim sadržajem magnezija.

³ Gastrointestinalna perforacija ili krvarenje ponekad mogu biti smrtonosni, osobito u starijih osoba (vidjeti dio 4.4).

⁴ Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih sa smrtnim ishodom, prijavljene su vrlo rijetko (vidjeti dio 4.4).

⁵ Osobito u bolesnika s hipertenzijom ili oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

S obzirom na nedostatak preciznih i/ili pouzdanih brojčanih podataka, sustav spontanog prijavljivanja nuspojava kroz koji se prikupljaju podaci o sigurnosti primjene nakon stavljanja lijeka u promet ne omogućava medicinski smisleno određivanje učestalosti neke nuspojave.

Uzimajući u obzir relativnu učestalost prijavljivanja nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet, nositelju odobrenja najčešće su prijavljivane gastrointestinalne nuspojave (približno 45% svih prijava u sigurnosnoj bazi podataka tvrtke), a slijede kožne i reakcije preosjetljivosti, što je u skladu s poznatim profilom nuspojava razreda nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Klinička ispitivanja mizoprostola

U kliničkim ispitivanjima, više od 15000 bolesnika i ispitanika primilo je barem jednu dozu mizoprostola. Nuspojave su prvenstveno uključivale gastrointestinalni sustav.

Dijareja i abdominalna bol bili su ovisni o dozi, obično su se razvili rano tijekom terapije i bili su samoograničavajući. Zabilježeni su rijetki slučajevi teške dijareje koja je dovela do ozbiljne dehidracije.

Profil nuspojave s učestalošću >1% bio je sličan za klinička ispitivanja kod subakutne (u trajanju četiri do dvanaest tjedana) i dugotrajne (do jedne godine) primjene.

Sigurnost dugotrajne (više od 12 tjedana) primjene mizoprostola dokazana je u nekoliko ispitivanja u kojima su bolesnici bili kontinuirano liječeni u trajanju do jedne godine. To ne uključuje nepovoljne ili neobične promjene u morfologiji želučane sluznice, kako je utvrđeno želučanom biopsijom.

Posebne populacije

Nije bilo značajnih razlika u sigurnosnom profilu mizoprostola u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, u usporedbi s mlađim bolesnicima.

Primjena mizoprostola u djece još nije procijenjena.

Opis odabranih nuspojava

Podaci iz kliničkih ispitivanja i epidemiološki podaci dosljedno ukazuju na povećan rizik od arterijskih trombotičnih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udara) povezanih s primjenom diklofenaka, osobito pri visokoj dozi (150 mg dnevno) te tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije utvrđena toksična doza lijeka Arthrotec i postoji vrlo malo iskustava s predoziranjem. Kod predoziranja može doći do intenziviranja farmakološkog učinka.

Simptomi

Toksična doza mizoprostola u ljudi nije utvrđena. Klinički znakovi koji mogu upućivati na predoziranje mizoprostolom su sedacija, tremor, napadaji, dispneja, abdominalna bol, dijareja, vrućica, palpitacije, hipotenzija i bradikardija.

Klinički znakovi koji mogu upućivati na predoziranje diklofenakom uključuju gastrointestinalne tegobe, zbuñjenost, omamljenost, glavobolju, vrtoglavicu, dezorijentiranost, ekscitiranost, komu, tinitus, nesvjesticu ili napadaje. Kod teškog trovanja moguće je akutno zatajenje bubrega i oštećenje jetre.

Zbrinjavanje

Bolesnike je potrebno zbrinuti suportivnom i simptomatskom njegom nakon predoziranja Arthrotecom. Ne postoje specifični protulijekovi. Primjena aktivnog ugljena kao prve linije liječenja može pomoći u smanjenju apsorpcije Arthroteca. U slučaju predoziranja, potrebno je pratiti funkciju bubrega. Posebne mjere poput hemodijalize ili hemoperfuzije vjerojatno neće pomoći ubrzati eliminaciju diklofenaka i mizoprostola, zbog visokog vezanja za proteine plazme i ekstenzivnog metaboliziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, nesteroidi ATK oznaka: M01AB55

Arthrotec je nesteroidni, protuupalni lijek, djelotvoran u liječenju znakova i simptoma artritičnih stanja.

Navedeno djelovanje posljedica je prisutnosti diklofenaka, koji ima protuupalna i analgetska svojstva.

Arthrotec sadrži i mizoprostol, kao sastavnicu koja štiti sluznicu želuca i dvanaesnika. Mizoprostol je sintetski analog prostaglandina E₁, koji pojačava nekoliko čimbenika zaduženih za očuvanje cjelovitosti sluznice želuca i dvanaesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički profili nakon peroralne primjene jedne ili više doza diklofenaknatrija i mizoprostola u obliku lijeka Arthrotec sličan je onima kada se te dvije komponente primjenjuju kao zasebne tablete.

Nema farmakokinetičkih interakcija između dviju komponenata, osim blagog povišenja C_{max} diklofenaknatrija kada se primjenjuje istodobno s mizoprostolom.

Diklofenaknatrij se u potpunosti apsorbira iz gastrointestinalnog trakta nakon peroralne primjene natašte. Samo 50% apsorbirane doze dostupno je sistemski zbog metabolizma prvog prolaska kroz jetru. Kod primjene jednokratne doze natašte, vršne razine u plazmi postižu se nakon 2 sata (raspon 1-4 sata). Prilikom primjene uz obrok, T_{max} diklofenaka produljuje se na 4 sata. AUC je proporcionalan dozi unutar raspona od 25 mg do 150 mg. Apsorpcija diklofenaka u stanju dinamičke ravnoteže smanjena je nakon primjene lijeka Arthrotec uz obrok: C_{max} se smanjuje za 40%, a AUC za 20%.

Terminalni poluvijek je približno 2 sata. Klirens iznosi približno 350 ml/min, a volumen distribucije 550 ml/kg. Više od 99% diklofenaknatrija reverzibilno se veže na albumine u plazmi i to ne ovisi o dobi. Metabolizam diklofenaka odvija se u jetri pretežno posredstvom izoenzima CYP2C9 citokroma P450. U bolesnika za koje se na temelju anamneze/prethodnog iskustva s primjenom drugih supstrata CYP2C9 zna ili sumnja da su slabi metabolizatori CYP2C9, diklofenak treba primjenjivati uz oprez jer mogu ostvariti prekomjerno visoke razine lijeka u plazmi zbog smanjenog metaboličkog klirensa.

Diklofenaknatrij se eliminira metabolizmom te naknadnim izlučivanjem putem žuči i mokraće u obliku glukuronida i sulfatnih konjugata metabolita. Oko 65% doze izlučuje se u mokraći, a 35% u žuči. Manje od 1% lijeka izlučuje se u obliku nepromijenjenog osnovnog spoja.

Mizoprostol se brzo i ekstenzivno apsorbira te se brzo metabolizira u aktivni metabolit mizoprostolnu kiselinu, koja se eliminira uz poluvijek eliminacije od oko 30 minuta. U ispitivanju s primjenom višekratnih doza nije utvrđena kumulacija mizoprostolne kiseline, a ravnotežna koncentracija u plazmi postignuta je unutar 2 dana. Vezivanje mizoprostolne kiseline za proteine je manje od 90%. Oko 70% primijenjene doze izlučuje se mokraćom, uglavnom u obliku biološki neaktivnih metabolita.

Provedena su ispitivanja s primjenom jednokratnih i višekratnih doza u kojima se uspoređivala farmakokinetika lijeka Arthrotec s farmakokinetikom diklofenaka od 75 mg i mizoprostola od 0,2 mg primijenjenima zasebno. Oba načina primjene diklofenaka bioekvivalentna su obzirom na AUC i brzinu apsorpcije (C_{max}/AUC). U stanju dinamičke ravnoteže, nakon primjene natašte, dokazana je bioekvivalencija s obzirom na AUC. Hrana je smanjila brzinu i opseg apsorpcije diklofenaka i kod primjene Arthrotec tablete i kod zasebne primjene u kombinaciji s mizoprostolom. Unatoč gotovo identičnoj srednjoj vrijednosti AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene s hranom, bioekvivalencija nije statistički utvrđena. Razlog tome su široki rasponi koeficijentata varijacije u tim ispitivanjima zbog interindividualne varijabilnosti u vremenu apsorpcije diklofenaka i njegova opsežnog metabolizma prvog prolaska kroz jetru.

Kada je riječ o mizoprostolu, dokazana je bioekvivalencija nakon primjene jednokratne doze lijeka Arthrotec i mizoprostola primijenjenog zasebno. U stanju dinamičke ravnoteže, hrana smanjuje C_{max} mizoprostola nakon primjene lijeka Arthrotec i malo odgađa apsorpciju, dok je AUC jednak.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema drugih nekliničkih podataka izuzev onih već navedenih u drugim dijelovima SmPC-a.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

kukuruzni škrob

povidon

magnezijev stearat

Ovojnica:

metilakrilna kiselina kopolimer vrsta C
natrijev hidroksid
talk
trietilcitrat
hipromeloza
krospovidon
ricinusovo ulje, hidrogenirano
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
celuloza, mikrokristalična

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

60 tableta u PA/Al/PVC//Al blisteru
100 tableta u PA/Al/PVC//Al blisteru

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-169376236

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26.06.2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17.06.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17. siječnja 2023.