

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ARTHROTEC 75 mg/0,2 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține un nucleu gastrorezistent cu diclofenac sodic 75 mg, înconjurat de un strat cu misoprostol 200 µg.

Excipienți cu efect cunoscut:


Fiecare comprimat conține 19,5 mg lactoză monohidrat.

Fiecare comprimat conține 1,3 mg ulei de ricin hidrogenat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate gastrorezistente

Comprimate gastrorezistente albe, rotunde, biconvexe, inscripționate cu simbolul  pe una dintre fețe și 'Searle 1421' pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Arthrotec este indicat pacienților adulți care necesită ca antiinflamator nesteroidian (AINS) diclofenac, asociat cu misoprostol.

Diclofenacul din Arthrotec este indicat pentru tratamentul simptomatic al artrozei și poliartritei reumatoide. Misoprostolul din Arthrotec este indicat pacienților care necesită profilaxie specială pentru ulcerul gastro-duodenal indus de medicamentul antiinflamator nesteroidian (AINS).

4.2 Doze și mod de administrare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți

Doza recomandată este de un comprimat Arthrotec administrat în timpul mesei, de 2 ori pe zi.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală, cardiacă și hepatică

Se va proceda cu prudență la pacienții cu insuficiență renală, cardiacă sau hepatică, întrucât utilizarea medicamentelor AINS, inclusiv diclofenac/misoprostol, poate cauza deteriorarea funcției renale (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Nu au fost determinate siguranța și eficacitatea tratamentului cu Arthrotec la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite întregi. Nu se mestecă.

4.3 Contraindicații

- Pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la acid acetilsalicilic, alte AINS, alte prostaglandine.
- Pacienți cu ulcer gastro-duodenal activ, cu hemoragii gastro-intestinale active sau cu alte hemoragii active (de exemplu, cerebro-vasculare).
- Femei gravide sau care intenționează să devină gravide (vezi pct 4.6). Femei care alăptează.
- Femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficace (vezi pct. 4.4, 4.6 și 4.8).
- Pacienți la care criza de astm bronșic, urticaria sau rinita acută sunt declanșate de acidul acetilsalicilic sau alte AINS.
- Insuficiență cardiacă congestivă diagnosticată (NYHA II-IV), boală cardiacă ischemică, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea diclofenac/misoprostol concomitent cu AINS sistemice, altele decât acid acetilsalicilic, inclusiv inhibitori ai ciclooxigenazei-2 (COX-2), trebuie evitată. Utilizarea concomitentă a unui AINS sistemic cu alt AINS sistemic poate crește frecvența ulcerărilor și hemoragiilor gastro-intestinale.

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată, sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană și edem.

De aceea, Arthrotec trebuie administrat cu prudență la pacienții cu afecțiuni care predispun la retenție lichidiană.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea diclofenacului, în special în doze mari (150 mg zilnic) și în tratament de lungă durată, se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic și accident vascular cerebral).

Pacienții care prezintă factori majori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat) trebuie tratați cu diclofenac numai după evaluare atentă.

Deoarece factorii de risc cardiovasculari asociați cu administrarea diclofenacului se pot accentua în funcție de doză și durata expunerii, trebuie utilizată cea mai mică doză zilnică eficace pentru cea mai scurtă perioadă de timp. Creșterea relativă a acestui risc pare să fie similară în cazul celor cu sau fără afecțiuni cardiovasculare cunoscute sau factori de risc cardiovascular cunoscuți. Cu toate acestea, pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute sau factori de risc cardiovascular cunoscuți pot fi expuși unui risc mai mare în ceea ce privește incidența absolută, având în vedere rata inițială crescută. Trebuie să se reevalueze periodic nevoia pacientului de atenuare a simptomelor și răspunsul acestuia la tratament.

La femeile aflate la vârsta fertilă (vezi pct. 4.3), Arthrotec nu trebuie utilizat decât dacă acestea utilizează metode contraceptive eficiente și au fost consiliate despre riscurile de a lua produsul dacă sunt gravide (vezi pct. 4.6).

Arthrotec, ca și celelalte AINS, poate inhiba agregarea plachetară și poate prelungi timpul de sângerare. Se recomandă prudență deosebită la pacienții cu tulburări ale hematopoiezei, cu coagulopatii sau cu antecedente de hemoragii cerebrovasculare.

Efecte renale

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală, cardiacă sau hepatică, deoarece AINS pot determina afectarea funcției renale. În următoarele situații Arthrotec trebuie administrat numai dacă este absolut necesar și sub supraveghere atentă: insuficiență cardiacă în stadiu avansat, insuficiență renală în stadiu avansat sau insuficiență hepatică în stadiu avansat.

Într-un studiu clinic pe scară largă, în care pacienții au primit diclofenac în medie 18 luni, creșteri ale AST/ALT au fost observate la 3,1% dintre pacienți. Creșterile AST/ALT au apărut de obicei în primele 1-6 luni. În studii clinice, la pacienții care au primit diclofenac s-au observat cazuri de hepatită, iar după punerea pe piață a medicamentului au fost înregistrate alte reacții hepatice, incluzând icter și insuficiență hepatică. În timpul tratamentului cu diclofenac/misoprostol, funcția hepatică trebuie monitorizată periodic. Dacă se administrează diclofenac/misoprostol pe fond de insuficiență hepatică, este necesară monitorizare atentă. Tratamentul cu diclofenac trebuie întrerupt dacă rezultatele anormale la testele hepatice persistă sau se înrăutățesc, dacă semnele și simptomele clinice sunt consistente, cu evoluția afecțiunii hepatice, sau dacă apar manifestări sistemice.

Similar, se recomandă prudență la pacienții aflați în tratament cu diuretice sau cu risc de a dezvolta hipovolemie. Trebuie menținută cea mai mică doză eficientă, iar funcția renală trebuie monitorizată.

Se recomandă prudență la pacienții cu colită ulceroasă sau boală Crohn.

Reacții cutanate

Reacții cutanate grave, unele dintre ele letale, inclusiv reacții medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică și erupție generalizată buloasă indusă de medicament, au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea AINS, inclusiv diclofenac / misoprostol. Pacienții par să prezinte cel mai mare risc de apariție a acestor evenimente la începutul tratamentului, debutul evenimentului apărând în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament.

Diclofenac / misoprostol trebuie întrerupt la prima apariție a erupției cutanate, a leziunilor mucoasei sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

Efecte gastro-intestinale

AINS, inclusiv Arthrotec, pot provoca efecte adverse gastro-intestinale grave (GI), precum inflamații, sângerări, ulcerații și perforări ale stomacului, intestinului subțire sau intestinului gros, care pot fi fatale. Atunci când apar sângerări sau ulcerații gastro-intestinale la pacienții cărora li se administrează Arthrotec, tratamentul trebuie întrerupt. Pacienții cu cel mai mare risc de a dezvolta aceste tipuri de complicații gastro-intestinale la administrarea AINS sunt vârstnicii, pacienții cu boli cardiovasculare, pacienții care utilizează concomitent corticosteroizi, medicamente antiplachetare (cum ar fi aspirina), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, pacienții care consumă alcool sau pacienții cu antecedente de sau cu boli gastro-intestinale active cum ar fi ulcerații, sângerări gastro-intestinale sau afecțiuni inflamatorii. De aceea, Arthrotec trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.3 Contraindicații).

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv diclofenacul, pot fi asociate cu un risc crescut de scurgeri la nivelul liniei de anastomoză gastro-intestinală. În cazul utilizării diclofenacului după o intervenție chirurgicală gastro-intestinală, se recomandă supraveghere medicală atentă și prudență.

Hipersensibilitate

AINS pot precipita bronhospasmul la pacienții cu astm bronșic sau boală alergică, active sau în antecedente.

Ca și în cazul altor AINS, în cazuri rare pot să apară și reacții alergice la diclofenac, inclusiv reacții anafilactice/anafilactoide, atunci când nu există expunere anterioară la medicament. De asemenea, reacțiile de hipersensibilitate pot evolua în sindromul Kounis, o reacție alergică gravă care poate determina apariția infarctului miocardic. Printre simptomele prezentate în cazul unor asemenea reacții se poate număra durerea în piept apărută în asociere cu o reacție alergică la diclofenac.

Utilizarea cu anticoagulante orale

Utilizarea concomitentă de AINS, inclusiv diclofenac/misoprostol, cu anticoagulante orale crește riscul de hemoragie gastro-intestinală și de altă natură, și acestea trebuie administrate cu precauție. Anticoagulantele orale le includ pe cele de tip warfarină/cumarină și anticoagulantele orale noi (apixaban, dabigatran, rivaroxaban). Acțiunea anticoagulantă/INR trebuie monitorizate la pacienții cărora li se administrează un anticoagulant de tip warfarină/cumarină (vezi pct. 4.5).

Generalități

Prin ameliorarea inflamației, diclofenacul poate masca unele semne de infecție, cum este febra.

Toti pacienții tratați cu AINS timp îndelungat trebuie monitorizați (ca măsură de precauție, în urmărirea funcțiilor hepatice și renale, a hemogramei și evidențierii hemoragiilor oculte).

Datorită conținutului în lactoză, medicamentul este contraindicat la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză deficit, de lactază totală, sindrom de malabsorbție a glucozei și galactozei.

Arthrotec conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat. Pacienții care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu pot fi informați că acest medicament practic „nu conține sodiu”.

Arthrotec conține, de asemenea, ulei de ricin hidrogenat, care poate provoca jenă gastrică și diaree.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Diuretice: AINS pot să scadă eficacitatea natriuretice a diureticelor prin inhibarea sintezei intrarenale de prostaglandine. Tratamentul concomitent cu diuretice care economisesc potasiul poate duce la creșterea kaliemiei, ceea ce impune monitorizarea kaliemiei.

Ciclosporină: Datorită efectului asupra prostaglandinelor renale, inhibitorii de ciclooxigenază, cum este și diclofenacul, pot crește nefrotoxicitatea ciclosporinei.

Litiu și digoxină: Concentrația plasmatică la starea de echilibru a litiului și digoxinei poate fi crescută, iar concentrația plasmatică la starea de echilibru a ketoconazolului poate fi scăzută.

Medicamente hipoglicemice: Studiile de farmacodinamică cu diclofenac au evidențiat că acesta nu potențează efectul antidiabeticelor orale sau al anticoagulantelor. Totuși, deoarece au fost raportate interacțiuni cu alte AINS, se recomandă prudență și monitorizare adecvată (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante: Datorită scăderii agregării plachetare se recomandă prudență în folosirea concomitentă de Arthrotec cu anticoagulante. AINS pot spori efectele anticoagulantelor, cum este warfarina, antiagregantelor plachetare, cum este acidul acetilsalicilic, și a inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), crescând astfel riscul de hemoragie gastro-intestinală (vezi pct. 4.4). Diclofenacul este deplasat de pe situsurile sale de legare de către acidul acetilsalicilic, ceea ce rezultă în reducerea concentrațiilor plasmatică, a concentrației plasmatică maxime și a valorilor ASC. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de diclofenac/misoprostol și acid acetilsalicilic.

Metotrexat: Se recomandă prudență în administrarea metotrexatului concomitent cu AINS, din cauza posibilității creșterii potențialului toxic al acestuia de către AINS, ca rezultat al creșterii concentrației plasmatice de metotrexat, în special la pacienții cărora li se administrează doze mari de metotrexat.

Corticosteroizi: Administrarea concomitentă de alte AINS sau corticoizi poate duce la creșterea frecvenței reacțiilor adverse, în general.

Antihipertensive, inclusiv diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IEC), antagoniști ai angiotensinei II (AAII) și betablocante: AINS pot diminua eficacitatea diureticelor și a altor medicamente antihipertensive, inclusiv a inhibitorilor de enzimă de conversie (IEC), AAII și betablocantelor.

Administrarea concomitentă de Arthrotec și IEC sau AAII și/sau diuretice cu inhibitori ai ciclo-oxigenazei la pacienți cu afectarea funcției renale (de ex., pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală compromisă) poate spori deteriorarea funcției renale, inclusiv posibilitatea de insuficiență renală acută, care de obicei este reversibilă. Apariția acestor interacțiuni trebuie luată în considerare la pacienții cărora li se administrează diclofenac/misoprostol concomitent cu un IEC sau un AAII și/sau diuretice.

Prin urmare, administrarea concomitentă a acestor medicamente trebuie efectuată cu prudență, în special la pacienții vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie evaluată necesitatea monitorizării funcției renale la inițierea tratamentului concomitent și periodic, după aceea.

Chinolone: Datele obținute din studiile efectuate la animale au evidențiat că AINS pot crește riscul convulsiilor asociate antibioticelor din clasa chinolonelor. Pacienții care utilizează AINS concomitent cu chinolone pot prezenta un risc crescut de convulsii.

Tacrolimus: Este posibil un risc crescut de nefrotoxicitate la administrarea concomitentă de AINS cu tacrolimus.

Mifepristonă: AINS nu trebuie administrate în primele 8-12 zile de la administrarea de mifepristonă, deoarece efectul acesteia poate fi scăzut.

Inhibitori CYP2C9 potenți: Se recomandă precauție la co-administrarea diclofenacului cu inhibitori CYP2C9 potenți (precum sulfînpirazonă și voriconazol), ce ar putea duce la creșteri semnificative ale concentrației plasmatice maxime și expunerii la diclofenac, datorită inhibării metabolizării diclofenacului.

Voriconazol: Voriconazolul a crescut C_{max} și ASC ale diclofenacului (doză unică de 50 mg) cu 114% și respectiv, 78%.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să fie informate despre riscul de teratogenitate anterior tratamentului cu diclofenac/misoprostol. Tratamentul nu trebuie inițiat până când nu este exclusă sarcina, iar femeile trebuie să fie complet consiliate despre importanța contracepției adecvate în timp ce urmează tratamentul. Dacă se suspectează o sarcină, tratamentul trebuie să fie imediat întrerupt (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.8).

Sarcina

Arthrotec este contraindicat la femeile gravide și la femeile care plănuiesc o sarcină.

Misoprostol:

Misoprostol induce contracții uterine și este asociat cu avortul, nașterea prematură, moarte fetală și malformații fetale. A fost raportat un risc de malformații crescut de aproximativ 3 ori la sarcinile

expuse la misoprostol în timpul primului trimestru, comparativ cu o incidență de 2% în grupul de control.

Expunerea prenatală la misoprostol a fost asociată în special cu sindromul Moebius (paralizie facială congenitală ducând la hipomimie, tulburări de supt și deglutiție și mișcări oculare, cu sau fără defecte ale membrelor); sindromul bridelor amniotice (deformări/amputații ale membrelor, în special picior varus, acheirie, oligodactilie, despicătura boltei palatine, printre altele) și anomalii ale sistemului nervos central (anomalii cerebrale și craniene precum anencefalia, hidrocefalia, hipoplazia cerebeloasă, defecte de tub neural). Au fost observate și alte defecte, inclusiv artrogripoza.

Prin urmare:

- Femeile trebuie să fie informate asupra riscului de teratogenitate.
- Dacă pacienta dorește să continue sarcina după o expunere intrauterină la misoprostol, trebuie efectuată o monitorizare ecografică atentă a sarcinii, cu atenție specială asupra membrelor și capului.

Diclofenac:

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta nefavorabil sarcina și/sau dezvoltarea embrionară/fetală. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de pierdere a sarcinii și de malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea de inhibitori ai sintezei de prostaglandine în perioada de început a sarcinii. Riscul absolut pentru malformații cardiovasculare a fost crescut de la mai puțin de 1%, până la aproximativ 1,5%. Se crede că riscul crește cu doza și cu durata tratamentului. La animale, s-a demonstrat că administrarea de inhibitori ai sintezei de prostaglandine duce la o pierdere crescută pre- și post-implantare și la letalitate embriofetală. În plus, au fost raportate incidențe crescute ale diferitelor malformații, inclusiv cardiovasculare, la animalele cărora li s-a administrat inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză.

În timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru de sarcină, AINS pot expune fătul la:

- Disfuncție renală, care poate evolua spre insuficiență renală cu oligohidroamnioză. Astfel de efecte pot apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și sunt de obicei reversibile la întreruperea tratamentului
- În plus, au existat raportări de constricție a canalului arterial în urma tratamentului în al doilea trimestru, dintre care majoritatea s-au rezolvat după încetarea tratamentului.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (constricția/închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);

- disfuncție renală (vezi mai sus);

iar mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:

- posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate apărea chiar și la doze foarte reduse;

- inhibarea contracțiilor uterine, ducând la un travaliu întârziat sau prelungit.

Alăptarea

Arthrotec nu se administrează în timpul alăptării, deoarece nu sunt disponibile informații privind excreția de misoprostol sau diclofenac în laptele matern. Teoretic, misoprostolul excretat în laptele matern poate induce diaree la sugar.

Fertilitatea

Pe baza mecanismului de acțiune, utilizarea AINS, inclusiv diclofenac/misoprostol, poate întârzia sau împiedica ruptura folicului ovarian, acest lucru fiind asociat la unele femei cu infertilitate reversibilă. La femeile ce prezintă dificultăți de concepție sau la cele care se află sub investigații pentru infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu AINS, inclusiv diclofenac/misoprostol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții care prezintă amețeli sau alte tulburări la nivelul sistemului nervos central în timpul tratamentului cu AINS trebuie să evite conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje. Arthrotec are o influență minoră asupra capacității de a conduce și a utiliza mașini.

4.8 Reacții adverse

În tabelul de mai jos este menționată incidența reacțiilor adverse la medicament, raportate în studiile clinice controlate, în care Arthrotec a fost administrat la peste 2000 de pacienți. În plus, au fost identificate reacții adverse la medicament în timpul monitorizării după punerea pe piață și frecvența unor reacții adverse nu poate fi estimată din datele disponibile. Reacțiile adverse cel mai frecvent observate sunt de natură gastro-intestinală. În general, profilul evenimentelor adverse pentru diclofenac/misoprostol la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste (556 subiecți) a fost similar cu cel al pacienților tineri (1564 subiecți). Singura diferență cu relevanță clinică a fost aceea că pacienții cu vârsta de 65 ani și peste au părut a fi mai puțin toleranți la efectele gastro-intestinale în cazul administrării de diclofenac/misoprostol de trei ori pe zi.

Tabel cu reacțiile adverse listate

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări			Infecție vaginală			
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie, leucopenie			Anemie aplastică, agranulocitoză, anemie hemolitică, inhibarea agregării plachetare
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	Reacție anafilactică		
Tulburări metabolice și de nutriție			Apetit alimentar scăzut			Retenție de lichide
Tulburări psihice		Insomnie	Depresie, anxietate	Coșmaruri		Tulburare psihotică, dezorientare, dispoziție alterată, iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli	Accident vascular cerebral, somnolență, tremor			Meningită aseptică ¹ , convulsie, afectarea memoriei, disfagie
Tulburări oculare			Vedere încetșoșată			Deficiență vizuală
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus			
Tulburări cardiace			Insuficiență cardiacă, infarct miocardic, palpitații			Sindrom Kounis

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială		Șoc, vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee	Pneumonie		Astm
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale, diaree ² , greață, dispepsie	Gastrită, vărsături, flatulență, eructație, constipație, ulcer peptic, inflamație gastro-intestinală, ulcer gastro-intestinal, duodenită, esofagită	Stomatită, melenă, ulcerații ale gurii, gură uscată, sângerare gastro-intestinală ³	Pancreatită, hematemază, colită, tulburare esofagiană, glosită		Perforație gastro-intestinală ³ , boală Crohn, edem al limbii
Tulburări hepatobiliare				Hepatită, icter	Insuficiență hepatică	Hepatită fulminantă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii, prurit	Purpură, urticarie	Angioedem, dermatită buloasă, reacție de fotosensibilitate, alopecie		Eritem multiform, necroliză epidermică toxică ⁴ , sindrom Stevens-Johnson ⁴ , dermatită exfoliativă ⁴ , purpură Henoch Schonlein, erupție mucocutanată, erupție veziculară, Sindrom DRESS, erupție generalizată buloasă indusă medicamentos

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări renale și ale căilor urinare						Insuficiență renală, insuficiență renală acută, necroză papilară renală, nefrită tubulointerstițială, sindrom nefrotic, proteinurie, hematurie, glomerulonefrită, glomerulonefrită cu leziuni minime, glomerulonefrită membranoasă, tulburare renală
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală						Deces fetal, avort incomplet, naștere prematură, sindrom anafilactoid al sarcinii, retenție placentară sau de membrane, contracții uterine anormale
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Menoragie, metroragie, hemoragie vaginală la femei aflate la vârsta fertilă, hemoragie vaginală la femei aflate la perioada de menopauză, tulburare de menstruație	Durere mamară, dismenoree		Hemoragie uterină, spasme uterine, infertilitate la femei (fertilitate scăzută la femei)*
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice		Malformații fetale*				
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Dureri în piept, edem la nivelul feței, edem ⁵ , pirexie* frisoane, oboseală			Inflamație

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Investigații diagnostice		Creșterea alanin-aminotransferazei, creșterea fosfatazei alcaline în sânge, hematocrit scăzut	Creșterea bilirubinei în sânge, creșterea aspartat-aminotransferazei			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate						Ruptură uterină, perforație uterină

* Reacții adverse identificate după comercializare.

¹ Simptomele meningitei aseptice (gât rigid, dureri de cap, greață, vărsături, febră sau conștiință afectată) au fost raportate în timpul tratamentului cu AINS. Pacienții care suferă de boală autoimună (de exemplu, lupus eritematos, tulburări mixte ale țesutului conjunctiv) par a fi mai susceptibili.

² Diareea este, de obicei, ușoară până la moderată, și tranzitorie, și poate fi redusă la minimum luând Arthrotec cu alimente și evitând utilizarea de antiacide care conțin magneziu.

³ Perforația GI sau sângerarea poate fi uneori fatală, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4).

⁴ Reacții grave ale pielii, unele fatale, au fost raportate foarte rar (vezi pct. 4.4).

⁵ În special la pacienții cu hipertensiune arterială sau cu funcție renală afectată (vezi pct. 4.4).

Având în vedere lipsa cifrelor precise și/sau sigure ale numitorului și numărătorului, sistemul de raportare spontană a evenimentelor adverse prin care sunt colectate datele de siguranță post-comercializare nu permite o *frecvență de apariție* a efectelor nedorite, semnificativă din punct de vedere medical.

În ceea ce privește *frecvența relativă de raportare* a reacțiilor adverse în timpul supravegherii post-comercializare, efectele nedorite la nivel gastro-intestinal au fost cele primite cel mai frecvent de către DAPP (aproximativ 45% din toate rapoartele de caz, din baza de date a companiei privind siguranța), urmate de reacții cutanate/hipersensibilitate, ceea ce este în acord cu profilul de reacții adverse cunoscut al clasei de medicamente AINS.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează un risc crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic și accident vascular cerebral) asociate cu utilizarea diclofenacului, în special în doze mari (150 mg zilnic), și în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.3 Contraindicații și 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478 - RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu a fost stabilită doza toxică de Arthrotec și experiența existentă în ceea ce privește supradozajul este minimă.

Simptome

Semnele clinice care pot indica supradozajul cu diclofenac includ tulburări gastrointestinale, confuzie, somnolență, cefalee, amețeli, dezorientare, excitație, comă, tinitus, leșin sau convulsii. În cazul otrăvirilor semnificative, sunt posibile insuficiență renală acută și leziuni hepatice. Semnele clinice care pot indica supradozajul cu misoprostol sunt sedare, tremor, convulsii, dispnee, durere abdominală, diaree, febră, palpitații, hipotensiune sau bradicardie.

Tratament

În caz de intoxicație acută cu Arthrotec 75 se recomandă tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Nu există antidot specific. Utilizarea cărbunelui activat, ca tratament de primă linie, poate contribui la reducerea absorbției Arthrotec 75. În cazul supradozajului, funcția renală trebuie monitorizată. Măsurile speciale, cum ar fi hemodializa sau hemoperfuzia, sunt puțin probabil să fie de ajutor în accelerarea eliminării diclofenacului și misoprostolului, datorită legării ridicate a proteinelor și a metabolizării excesive.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatoare și antireumatice; medicamente antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene; derivați ai acidului acetic și substanțe înrudite; diclofenac, combinații. Cod ATC: M01AB55

Arthrotec este un medicament antiinflamator eficient în tratarea semnelor și simptomelor din artroze.

Această activitate se datorează prezenței diclofenacului, care s-a demonstrat că are proprietăți antiinflamatorii și analgezice.

De asemenea, Arthrotec conține un component cu rol de protecție a mucoasei gastro-intestinale - misoprostol - un analog de sinteză al prostaglandinei E₁, care intensifică mai mulți factori implicați în menținerea integrității mucoasei gastro-duodenale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic al diclofenacului și misoprostolului administrate sub forma Arthrotec sunt similare profilurilor acestor componente când sunt administrate separat, sub formă de comprimate, între acestea neexistând interacțiuni farmacocinetice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilele farmacocinetice în urma administrării orale a unei singure doze sau a mai multor doze de diclofenac sodic și misoprostol administrate sub formă de Arthrotec sunt similare cu profilele obținute atunci când cele două medicamente sunt administrate separat sub formă de comprimate. Nu există interacțiuni farmacocinetice între cele două componente, în afară de o ușoară scădere a C_{max} pentru diclofenacul sodic atunci când se administrează concomitent cu misoprostol.

Diclofenacul sodic este complet absorbit din tractul gastro-intestinal (GI) după administrarea orală. Doar 50% din doza absorbită este disponibilă sistemic datorită metabolismului de prim pasaj. Nivelurile plasmatice maxime se obțin în 2 ore (interval de 1-4 ore), când sunt administrate ca o singură doză în condiții de post. În condiții de hrănire, T_{max} pentru diclofenac este crescut la 4 ore. Aria de sub curba de concentrație plasmatică (ASC) este proporțională cu doza, în intervalul de la 25 mg la 150 mg. Absorbția în stare de echilibru a diclofenacului este redusă după administrarea comprimatelor de Arthrotec cu alimente, C_{max} și AUC sunt reduse cu aproximativ 40%, respectiv 20%.

Timpul de înjumătățire terminal este de aproximativ 2 ore. Clearance-ul și volumul de distribuție sunt de aproximativ 350 ml/min și, respectiv, 550 ml/kg. Mai mult de 99% din diclofenacul sodic este legat reversibil de albumina plasmatică umană și s-a dovedit că acest lucru nu depinde de vârstă.

Diclofenacul sodic este eliminat prin metabolism și prin excreția urinară și biliară ulterioară a glucuronidului și a conjugatilor sulfatați ai metabolizilor. Aproximativ 65% din doză este excretată în urină și 35% în bilă. Mai puțin de 1% din substanța activă este excretată nemodificată.

Misoprostolul este absorbit rapid și intens și suferă metabolizarea rapidă a metabolitului său activ, acidul misoprostol, care este eliminat cu un t_{1/2} de eliminare de aproximativ 30 de minute. Nu s-a găsit nicio acumulare de acid misoprostol în studiile cu doze multiple și s-a obținut starea de echilibru plasmatic în 2 zile. Legarea proteică serică a acidului misoprostol este mai mică de 90%. Aproximativ 73% din doza administrată este excretată în urină, în principal ca metaboliți biologici inactivi. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, t_{1/2} (timpul de înjumătățire prin eliminare), C_{max} și ASC au crescut în comparație cu grupurile de control, dar nu a existat o corelație clară între gradul de insuficiență renală și ASC. La pacienții cu insuficiență renală totală, ASC a fost dublat aproximativ la patru din șase pacienți.

Au fost efectuate studii cu doză unică și multiplă, comparând farmacocinetica Arthrotec cu componentele diclofenac 75 mg și misoprostol 200 micrograme administrate separat. Bioechivalența dintre cele două metode de furnizare a diclofenacului a fost demonstrată pentru ASC și rata de absorbție (C_{max}/AUC). În comparațiile în condiții de echilibru și post, bioechivalența a fost demonstrată în ceea ce privește ASC. Alimentele au redus rata și gradul de absorbție a diclofenacului atât pentru Arthrotec, cât și pentru diclofenac. În ciuda valorilor ASC medii identice, în starea de echilibru, cu consum alimentar, nu a fost stabilită bioechivalența statistică. Totuși, acest lucru se datorează coeficienților largi de variație în aceste studii, datorită variabilității inter-individuale largi în timp, până la absorbție, și a metabolizării de prim pasaj extinse care apare în cazul diclofenacului.

Bioechivalența în ceea ce privește ASC (0-24 ore) a fost demonstrată atunci când s-a comparat farmacocinetica în stare de echilibru a Arthrotec administrat de două ori pe zi, cu diclofenac 50 mg/misoprostol 200 micrograme administrat de trei ori pe zi, ambele regimuri furnizând o doză zilnică totală de 150 mg diclofenac.

În ceea ce privește administrarea de misoprostol, bioechivalența a fost demonstrată după o singură doză de Arthrotec sau misoprostol administrat singur. În condiții de echilibru, alimentele scad C_{max} pentru misoprostol după administrarea Arthrotec și întârzie ușor absorbția, dar ASC este echivalentă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat,
Celuloză microcristalină,
Amidon de porumb,
Povidonă K30,
Stearat de magneziu,
Copolimer acid metacrilic tip C,
Hidroxid de sodiu,
Talc,
Trietilcitrat,
Hipromeloză 3mPas,
Cros-povidonă,
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,
Ulei de ricin hidrogenat,
Celuloză microcristalină.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din folie de aluminiu a 10 comprimate gastrorezistente.

Cutie cu 2 blistere din folie de aluminiu a câte 10 comprimate gastrorezistente.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles,
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12398/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.