

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arthrotec Forte säädellysti vapauttava tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 19,5 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Aikuiset

Yksi tabletti aterian yhteydessä kaksi kertaa vuorokaudessa. Tabletti niellään kokonaisuena, sitä ei saa pureskella.

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

4.3 Vasta-aiheet

Arthrotec Forte -valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa:

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

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

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

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

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

Varoimenpiteet

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 Forte -valmistetta saa

käyttää seuraavissa tiloissa vain poikkeustapauksissa ja tarkassa kliinisessä seurannassa: pitkälle edennyt maksasairaus, vaikea-asteinen elimistön kuivumistila.

Laajassa tutkimuksessa, jossa potilaat saivat diklofenaakkia keskimäärin 18 kuukauden ajan, ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemista todettiin 3,1 %:lla potilaista. ALAT- ja ASAT-arvot suurenevat 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/misoprostolihoitoon 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 kardiovaskulaarisriskit 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 varoituseireiden 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).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodoista) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa. Potilaita on varoitettava muista lääkkeistä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten suun kautta otettavista kortikosteroideista, selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä ja verihiutaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Tulehduskipulääkkeiden, Arthrotec Forte mukaan lukien, samanaikainen käyttö suun kautta otettavien antikoagulanttien kanssa lisää ruoansulatuskanavan ja muita verenvuotoja, joten sen käytössä pitää olla varovainen. Suun kautta otettavia antikoagulantteja ovat varfariini tai 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 Forte, kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, saattaa vähentää verihiutaleiden aggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa. Erityistä valvontaa suositellaan verisolujen muodostumishäiriöissä, tiloissa, joissa veren hyytyminen on puutteellista, ja potilailla, joilla on aiemmin ollut aivoverenvuoto.

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

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

- *Ihoreaktiot*

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten 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, limakalvomutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

- *Yliherkkyys*

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

- *Pitkäaikaishoito*

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

- Arthrotec Forte voi peittää kuumeen ja siten taustalla olevan infektion.
- Tätä valmistetta ei tulisi antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosi- galaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Tulehduskipulääkkeiden anto takrolimuusin kanssa voi suurentaa munuaistoksisuuden riskiä.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hedelmällisyys

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

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, hoitoon lopetettava heti (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8).

Raskaus

Arthrotec Forte on kontraindisoitu raskaana olevilla ja raskautta suunnittelevilla naisilla.

Misoprostoli:

Misoprostoli aiheuttaa kohdun supistelua ja siihen on yhdistetty keskenmeno, ennenaikainen synnytys, sikiökuolema ja sikiön epämuodostumia. Epämuodostumien riski oli ilmoitusten mukaan noin 3 kertaa suurempi raskauksissa, joissa tapahtui misoprostolialtistus ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna verrokkiryhmään, jossa epämuodostumien ilmaantuvuus oli 2 %. Erityisesti syntymää edeltävään misoprostolialtistukseen on liitetty Möbiuksen oireyhtymä (synnynnäinen kasvohalvaus, joka johtaa hypomimiaan; imemiseen, nielemiseen ja silmänliikkeisiin liittyviin ongelmiin, joihin voi liittyä raajapuutoksia); 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 alkuiden 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:

verihitaleiden 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 Forte -valmistetta ei pidä antaa imettävälle äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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 (≥1/10)	Yleiset (≥1/100 ja <1/10)	Melko harvinaiset (≥1/1 000 ja <1/100)	Harvinaiset (≥1/10 000 ja <1/1 000)	Hyvin harvinaiset (<1/10,000)	Tuntematon
<i>Infektiot</i>			Emätininfektio			
<i>Veri ja imukudos</i>			Trombosytopenia, leukopenia			Aplastinen anemia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia, verihituleiden aggregaation estyminen
<i>Immuunijärjestelmä</i>			Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio		
<i>Aineenvaihdun -ta ja ravitseemus</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 ¹ , 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			
<i>Verisuonisto</i>			Hypertensio	Hypotensio		Sokki, verisuonitulehdus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			Hengenahdistus	Keuhkotulehdus		Astma
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Vatsakipu, ripuli ² , pahoinvointi, dyspepsia	Gastriitti, oksentelu, ilmavaivat, röyhtäily, ummetus, peptinen haava, ruoansulatuskanavan tulehdus, ruoansulatuskanavan haava, pohjukaissuolitulehdus, esofagiitti	Suutulehdus, veriulosteet, suun haavauma, suun kuivuus, ruoansulatuskanavan verenvuoto ³	Haimatulehdus, verioksentelu, koliitti, ruokatorven häiriö, kielitulehdus		Ruoansulatuskanavan perforaatio ³ , 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, valoherkkyysoireyhtymä, alopecia		Erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁴ , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁴ , eksfoliativinen dermatiitti ⁴ , Henoch-Schönleinin purppura, mukokutaaninen ihottuma, vesikulaarinen ihottuma
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>						Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta, papillanekroosi, tubulointerstiaali-

						nen nefriitti, nefroottinen oireyhtymä, proteiinivirtsaisuus, verivirtsaisuus, glomerulonefriitti, vähämuutoksinen glomerulonefriitti, membranoottinen glomerulonefriitti, munuaisten vajaatoiminta
<i>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</i>						Sikiökuolema, epätäydellinen keskenmeno, syntyminen keskosena, raskauden anafylaktoidinen oireyhtymä, kohtuun jäänyt istukka tai kalvo, epänormaali kohdun supistelu
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			Runsas kuukautiset, metrorragia, emätinverenvuoto, emätinverenvuoto menopaussin jälkeen, kuukautishäiriö	Rinta- rauhaskipu, kuukautis- kivut		Kohtuverenvuoto, kohtuspasmi, hedelmättömyys (vähentynyt hedelmällisyys naisilla)
<i>Synnyttäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt</i>		Sikiön epämuodostumat				
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			Rintakipu, kasvojen turvotus, turvotus ⁵ , kuume, vilunväristykset, väsymys			Tulehdus
<i>Tutkimukset</i>		Veren ALAT-arvojen kohoaminen, veren AFOS-	Veren bilirubiinin kohoaminen, ASAT-arvojen			

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

¹Aseptisen 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.

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

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

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

⁵Eryisesti potilailla, joilla on korkea verenpaine tai heikentynyt munuaistoiminta (ks. kohta 4.4).

Turvallisuustietoja kerätään myyntiluvan myöntämisen jälkeen spontaanin haittavaikutusten seurantarjestelmän 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Oireet

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

Hoito

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: ATC-koodi on M01AB55.

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

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

Arthrotec Forte sisältää myös mahalaukun ja pohjukaissuolen limakalvoa suojaavaa misoprostolia. Tämä on synteettinen prostaglandiini-E₁-analogi, joka voimistaa useita mahalaukun ja pohjukaissuolen limakalvon eheyttä ylläpitäviä tekijöitä.

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

Suun kautta otettu diklofenaakkinatrium imeytyy ruoansulatuskanavasta täydellisesti tyhjään mahaan otettuna. Ensikierron metaboliasta johtuen systeemiseen verenkiertoon siirtyy vain 50 % imeytyneestä lääkeannoksesta. Paaston jälkeisen kerta-annoksen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2 tunnissa (vaihtelu 1–4 tuntia). Ruokailun jälkeen diklofenaakin T_{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 Forte -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 sappeen 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. Misoprostoli happo sitoutuu seerumin proteiineihin alle 90-prosenttisesti. Noin 70 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan, pääosin biologisesti inaktiivina metaboliitteina.

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Misoprostolin lisääminen lääkitykseen ei lisännyt diklofenaakin toksisia vaikutuksia eläinkokeissa, joissa lääkeaineet annettiin samanaikaisesti. Kombinaatio ei osoittautunut teratogeeniseksi eikä mutageeniseksi. Kummallakaan lääkeaineella ei saatu näyttöä karsinogeenisuudesta.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Arthrotec Forte sisältää:

Ydin:

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa

Maissitärkkelys

Povidoni K-30
Magnesiumstearaatti

Päällyste:

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12480

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.2.1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.1.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.2.2019