

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arthrotec 50 mg/0,2 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokaisen tabletin mahahapporesistentti ydin sisältää 50 mg diklofenaakkinatriumia ja ydintä ympäröivä manttelikerros sisältää 0,2 mg misoprostolia.

Apuaine: Yksi tabletti sisältää 13 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuman ja nivelrikon pitkäaikaishoito potilailla, joilla on lisääntynyt taipumus saada tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvä maha- tai pohjukaissuolihaava.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset: 1 tabletti 2 - 3 kertaa vuorokaudessa välittömästi aterian jälkeen. Tabletit on nieltävä kokonaisina, eikä niitä saa pureskella.

Vanhukset/munuaisten, sydämen ja maksan vajaatoiminta: Annostusta ei tarvitse muuttaa vanhuksilla eikä potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten tai maksan vajaatoiminta, koska lääkeaineiden farmakokinetiikka ei muutu kliinisesti merkittäväällä tavalla. Iäkkäitä potilaita ja munuaisten, sydämen tai maksan vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita on kuitenkin seurattava tarkasti (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8).

Lapset (alle 18-vuotiaat): Arthrotec-tablettien turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu lapsilla (ks. kohta 4.4).

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

4.3 Vasta-aiheet

Vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta.

Aiemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkityksen käyttöön.

Akuutti maha/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodtia).

Muu aktiivinen ruoansulatuskanavan verenvuoto tai jokin muu aktiivinen verenvuoto, kuten aivoverenvuoto.

Raskaus tai sen suunnittelu (valmisteen kohtua supistavan vaikutuksen vuoksi).

Tunnettu yliherkkyys diklofenaakille, asetyylisalisyylihapolle, jollekin muulle tulehduskipulääkkeelle, misoprostolille, muille prostaglandiineille tai muille valmisteen sisältämille aineosille.

Anamneesissa asetyylisalisyylihapon tai jonkin muun tulehduskipulääkkeen aiheuttamat astmaoireet, riniitti tai urtikaria.

Perioperatiivinen kipu sepelvaltimon ohitusleikkauksessa.

Vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Diklofenaakkia/misoprostolia ei pidä käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa mukaan lukien COX-2-spesifiset tulehduskipulääkkeet eli koksibit.

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).

Iäkkäät potilaat

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.2).

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

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 sydämen vajaatoimintaa.

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.

Diklofenaakkia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hoitamaton/vaikeahoitoista verenpainetauti, sydämen vajaatoimintaa, diagnosoitua iskeemistä sydänsairautta, ääreisverenkierron ja/tai aivoverenkierron häiriöitä. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkityksen määräämistä potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi).

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 lisätä sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantuvuutta. Tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien), mukaan lukien diklofenaakki/misoprostolin, käytössä on noudatettava varovaisuutta potilaille, joilla on verenpainetauti. Verenpainetta on seurattava tarkoin diklofenaakki/misoprostolihoitoa aloitettaessa ja koko hoidon ajan.

Ruoansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä on todettu ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai

perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmin ilmenneistä vaikeista ruoansulatuskanavan häiritsevistä vaikutuksista.

Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmillä saatavissa olevilla lääkeannoksilla. On myös harkittava suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien, määräämistä näille potilaille, kuten myös potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka voi lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. alla ja kohta 4.5).

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

Jos ilmenee ruoansulatuskanavan haavauma tai verenvuoto, potilaan on lopetettava Arthrotec-tablettien käyttö.

Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on jokin ruoansulatuskanavan sairaus, kuten haavainen paksusuolen tulehdus tai Crohnin tauti, sillä sairauden oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

Ihohaittavaikutukset

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat alttiimpia näille häiritsevyyksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä häiritsevyyksistä on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Arthrotec-tablettien käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Verivaikutukset

Arthrotec, kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, saattaa vähentää verihiutaleiden aggregoitumista ja pidentää vuotoaikaa. Erityistä tarkkailua suositellaan verisolujen muodostumishäiriöissä, veren hyytymishäiriöissä ja potilailla, joilla on aiemmin ollut aivoverenvuoto.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Varovaisuus on tarpeen munuaisten tai maksan vajaatoiminnassa, koska tulehduskipulääkkeet saattavat aiheuttaa munuaistoiminnan heikentymistä. Arthrotec-tabletteja tulee käyttää vain erityistapauksissa ja tiiviissä seurannassa, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikea maksan vajaatoiminta. Samanlaista varovaisuutta on noudatettava diureettihoidon yhteydessä tai muissa hypovolemialle altistavissa tiloissa. Annos on pidettävä niin pienenä kuin mahdollista ja munuaisten toimintaa on seurattava.

Joissakin harvinaisissa tapauksissa tulehduskipulääkkeet, myös diklofenaakki/misoprostoli, voivat aiheuttaa interstitiaalisen nefriitin, glomerulonefriitin, papillanekroosin tai nefroottisen syndrooman. Tulehduskipulääkkeet estävät munuaisten prostaglandiinisynteesiä, joka tukee munuaisperfuusion säilymistä potilailla, joilla munuaisten verenvirtaus ja verimäärä ovat vähentyneet. Tulehduskipulääkkeen antaminen tällaisille potilaille voi joututtaa 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 ja selvä munuaissairaus. Tällaisia potilaita on seurattava tarkoin tulehduskipulääkityksen aikana.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset (ks. myös kohta 4.3)

Hedelmällisessä iässä olevien naisten ei pidä käyttää Arthrotec-tabletteja, elleivät he käytä tehokasta ehkäisyä ja ellei heille ole kerrottu lääkkeen raskauden aikaisen käytön riskeistä (ks. kohta 4.6).

Lapset:

Lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten ei pidä käyttää Arthrotec-tabletteja, koska valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tässä potilasryhmässä osoitettu (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kortikosteroidit: Lisääntynyt ruoansulatuskanavan haavauman tai verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Antikoagulantit: Tulehduskipuläkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI): Lisääntynyt ruoansulatuskanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Oraaliset diabeteslääkkeet: Diklofenaakilla tehdyt farmakodynaamiset tutkimukset ovat osoittaneet, että se ei potentoi oraalisten diabeteslääkkeiden vaikutusta.

Diureetit: Tulehduskipuläkkeet saattavat vähentää diureettien tehoa estämällä prostaglandiinisynteesiä munuaisissa. Samanaikainen kaliumia säästävien diureettien käyttö saattaa suurentaa kaliumpitoisuuksia, joten seerumin kaliumia on seurattava hoidon aikana.

Syklo-oksigenaasin estäjän samanaikainen anto ACE:n estäjän tai angiotensiini II -reseptorin salpaajan 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.

Syklo-oksigenaasin estäjät: Syklo-oksigenaasin estäjät, kuten diklofenaakki, voivat lisätä siklosporiinin munuaistoksisuutta vähentämällä munuaisten prostaglandiinisynteesiä. Myös tulehduskipuläkkeiden samanaikainen käyttö takrolimuusin kanssa voi suurentaa munuaistoksisuuden riskiä.

Antasidit: Antasidit saattavat hidastaa diklofenaakin imeytymistä. Magnesiumia sisältävien antasidien on osoitettu pahentavan misoprostoliin liittyvää ripulia.

Litium, digoksiini, ketokonatsoli: Plasman litiumin ja digoksiinin steady-state-pitoisuudet saattavat suurentua ja ketokonatsolin pienentyä.

Metotreksaatti: Tulehduskipuläkkeet heikentävät metotreksaatin erittymistä munuaistiehyisiin, ja myös metotreksaatin puhdistumaa pienentävä metabolinen yhteisvaikutus on mahdollinen. Tämän vuoksi tulehduskipuläkkeiden käyttöä on aina vältettävä metotreksaattihoidon aikana, jos metotreksaatin annokset ovat suuria.

Tulehduskipuläkkeiden ja metotreksaatin mahdollinen yhteisvaikutus on huomioitava myös käytettäessä pieniä annoksia metotreksaattihoidossa, erityisesti potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Tällaisessa yhdistelmähoidossa on munuaisten toimintaa seurattava. Varovaisuutta on noudatettava, jos tulehduskipuläkkeen ja metotreksaatin annosteluväli on lyhyempi kuin 24 tuntia, koska metotreksaatin toksisuus saattaa lisääntyä sen plasmapitoisuuden suuretessa.

Muut tulehduskipuläkkeet: Muiden tulehduskipuläkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä

haittavaikutuksien ilmaantumista.

Tulehduskipulääkkeitä ei saa käyttää 8–12 päivään mifepristonin annon jälkeen, koska tulehduskipulääkkeet voivat vähentää mifepristonin vaikutusta.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Arthrotec on kontraindisoitu raskaana olevilla ja raskautta suunnittelevilla naisilla, koska misoprostolin käyttö aiheuttaa kohdun supistelua lisäten siten keskenmenon, ennenaikaisen synnytyksen ja sikiökuoleman riskiä. Misoprostolin käyttöön on yhdistetty synnynnäisiä vikoja. Diklofenaakki saattaa aiheuttaa myös ductus arteriosuksen ennenaikaisen sulkeutumisen.

Diklofenaakki/misoprostolihoitoa ei saa aloittaa hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, ennen kuin raskaus on poissuljettu ja naiselle on perusteellisesti selvitetty riittävän raskaudenehkäisyn tärkeys hoidon aikana. Jos raskautta epäillään, valmisteen käyttö on lopetettava heti.

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 imetettävälle lapselle. Ripuli on kuitenkin misoprostolin tunnettu haittavaikutus ja saattaa ilmetä imettävän äidin lapsella. Tästä syystä imettävät äidit eivät saa käyttää Arthrotec-tabletteja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Arthrotec-tablettien vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole systemaattisesti selvitetty. Jos tulehduskipulääkkeet aiheuttavat potilaalle huimausta tai muita keskushermosto-oireita, on autolla ajoa tai muuta tarkkuutta vaativaa työtä vältettävä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruoansulatuskanavaan. Haavaumia (ulkuksia), perforaatioita tai ruoansulatuskanavan verenvuotoja voi ilmetä. Nämä voivat joskus olla hengenvaarallisia - etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, närästystä, vatsakipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4) on raportoitu lääkkeen käytön jälkeen. Harvemmin on todettu gastriittia.

Ripuli on yleensä lievää tai kohtalaista ja ohimenevää, ja sitä voidaan vähentää ottamalla Arthrotec heti aterian jälkeen ja välttämällä pääasiassa magnesiumia sisältävien antasidien käyttöä.

Yleiset haittavaikutukset ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: Päänsärky, huimaus.

Ruoansulatuselimistö: Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, dyspepsia, ilmavaivat, oksentelu, gastriitti ja röyhtäily.

Iho ja ihonalainen kudos: Eksanteema.

Melko harvinaiset haittavaikutukset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$):

Yleisoireet: Väsymys, ääreisturvotus.

Ruoansulatuselimistö: Maha- tai pohjukaissuolihaava, suutulehdus, ruoansulatuskanavan verenvuodosta johtuva hemoglobiiniarvon lasku, ruokatorvivauriot.

Maksa ja sappi: ASAT- ja ALAT-arvojen, alkalisen fosfataasin tai bilirubiinin kohoaminen.

Virtsatiet ja sukupuolielimet: Runsaat kuukautisvuodot, välivuodot ja verenvuoto emättimestä ennen vaihdevuotia, verenvuoto emättimestä vaihdevuosien jälkeen.

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) tai hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$) haittavaikutukset:

Veri ja imukudos: Trombosytopenia, leukopenia, agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia.

Ruoansulatuselimistö: Ruokahaluttomuus, suun kuivuminen, verenvuoto (verioksennus, veriulosteet), ulkuksen puhkeaminen, glossiitti, muu ruoansulatuskanavan sairaus (haavainen paksunsuolentulehdus, Crohnin tauti), ummetus.

Maksa ja sappi: Hepatiitti (ja mahdollisesti ikterus).

Iho ja ihonalainen kudos: Nokkosihottuma, erythema multiforme, valolle herkistyminen, yliherkkyysoireet, mukaan lukien bronkospasmit ja angioedeema, allerginen purppura ja hiustenlähtö. Rakkuloivat ihoreaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, ovat hyvin harvinaisia.

Hermosto: Uneliaisuus, tuntohäiriöt, muistihäiriöt, desorientaatio, näköhäiriöt, tinnitus, unettomuus, ärtyisyys, kouristukset, masennus, levottomuus, painajaiset, vapina, psyykkiset reaktiot, makuhäiriöt.

Munuaiset ja virtsatiet: Tulehduskipulääkkeisiin on ryhmäominaisuutena liittynyt munuaispatologiaa, kuten papillaarinekroosi, interstitiaalinen nefriitti, nefrootinen oireyhtymä ja munuaisvauriot.

Infektiot: Yksittäistapauksissa on raportoitu infektoihin liittyvän inflammaation pahenemista tulehduskipulääkkeitä käytettäessä.

Sydän ja verisuonisto: Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen turvotusta, verenpaineen kohoamista ja sydämen vajaatoimintaa. 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 (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Arthrotec-tablettien toksista annosta ei ole määritetty eikä yliannostuksesta ole kokemuksia. Yliannostuksessa farmakologiset vaikutukset saattavat voimistua. Akuutin tulehduskipulääkemyrkytyksen hoito perustuu oireenmukaiseen ja elintoimintoja ylläpitävään hoitoon. Äskettäin nautitun lääkkeen imeytymistä on syytä vähentää oksennuttamalla, tekemällä mahahuuhtelu ja antamalla lääkehiiltä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Etikkahappojohdokset ja vastaavat aineet, ATC-koodi: M01AB55

Arthrotec on tulehduskipulääke erilaisten niveltulehdusoireiden hoitoon.

Lääkkeen vaikutus perustuu diklofenaakiin, joka on anti-inflammatorinen ja analgeettinen lääkeaine.

Arthrotec sisältää myös mahalaukun ja pohjukaissuolen limakalvoa suojaavaa misoprostolia. Tämä on synteettinen prostaglandiini-E1-analogi, joka voimistaa limakalvon toimintaa suojaavien aineiden erittymistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Diklofenaakin ja misoprostolin farmakokineettiset ominaisuudet Arthrotec-tabletissa ovat samat kuin jos lääkeaineet annosteltaisiin erillisinä tabletteina. Lääkeaineiden välillä ei ole farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Diklofenaakkinatrium imeytyy tyhjiin mahaan otettuna ruoansulatuskanavasta täydellisesti. Ensikierron metabolian vuoksi systeemiseen verenkiertoon siirtyy vain 50 % imeytyneestä lääkeaineannoksesta. Plasman huippupitoisuus saavutetaan 2 tunnissa (vaihtelu 1 - 4 tuntia), ja kuvaajan pinta-ala (AUC) on annoksesta riippuvainen annosvälillä 25 - 150 mg. Ruoan nauttiminen ei vaikuta olennaisesti diklofenaakkinatriumin imeytymiseen.

Lopullinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia. Puhdistuma on noin 350 ml/min ja jakautumistilavuus noin 550 ml/kg. Yli 99 % diklofenaakkinatriumista on reversiibelisti sitoutunut plasman albumiiniin. Sitoutumisasteen on osoitettu olevan iästä riippumaton.

Diklofenaakkinatrium eliminoituu pääosin metaboloitumalla ja sen jälkeen erittymällä virtsaan ja sappeen metaboliittien glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina. Keskimäärin 65 % annoksesta erittyy virtsaan ja 35 % sappinesteeseen. Alle 1 % lääkeaineesta erittyy muuttumattomana.

Misoprostoli imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Se muuttuu nopeasti aktiiviseksi metaboliitiksi misoprostolihapoksi, jonka eliminoitumisen puoliintumisaika on noin 30 minuuttia. Tutkimuksissa ei ole todettu misoprostolihapon kumuloitumista toistuvilla annoksilla, ja plasman steady state -taso saavutetaan 2 päivässä. Misoprostolihappo sitoutuu seerumin proteiineihin alle 90-prosenttisesti. Noin 70 % annoksesta erittyy virtsaan, pääosin biologisesti inaktiivisina metaboliitteina.

Arthrotec-tablettien farmakokinetiikkaa on verrattu erikseen annosteltujen diklofenaakin ja misoprostolin farmakokinetiikkaan sekä kerta-annostutkimuksissa että toistuvan annon tutkimuksissa. Näiden kahden diklofenaakin antotavan todettiin olevan bioekvivalentteja AUC:n ja imeytymisnopeuden (C_{max}/AUC) suhteen. Verrattaessa antotapoja toisiinsa steady state -tilanteessa paasto-olosuhteissa voitiin bioekvivalenttius osoittaa AUC-arvojen avulla. Ruoka vähentää diklofenaakin imeytymisnopeutta ja imeytyvän lääkeaineen määrää sekä Arthrotec-tableteista että erikseen nautitusta diklofenaakista. Bioekvivalenttius steady state -tilanteessa ei pystytty osoittamaan tilastollisesti, vaikka AUC-arvojen keskiarvot olivat käytännöllisesti katsoen identtiset, kun lääke nautittiin ruokailun yhteydessä. Tämä johtuu kuitenkin tutkimustulosten laajasta vaihteluvälistä, sillä diklofenaakin imeytymisajankohdassa ja ensikierron metaboliassa esiintyy suurta yksilöllistä vaihtelua.

Misoprostolin annostelussa bioekvivalenttius on osoitettu Arthrotec-tablettien kerta-annoksen ja pelkän misoprostolin välillä. Steady state -tilanteessa ruoka pienentää misoprostolin C_{max} -arvoa käytettäessä Arthrotec-tabletteja ja viivästyttää hieman imeytymistä, mutta AUC:t ovat toisiinsa verrattavia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Misoprostoli ei lisännyt diklofenaakin toksisuutta eläinkokeissa, kun lääkeaineet annettiin samanaikaisesti. Yhdistelmä ei osoittautunut teratogeeniseksi eikä mutageeniseksi. Kummallakaan lääkeaineella ei havaittu viitteitä karsinogeenisuudesta.

Misoprostoli on eläinkokeissa aiheuttanut mahan limakalvon hyperplasiaa annoksilla, jotka olivat moninkertaisia suositeltavaan hoitoannokseen verrattuna. Tämä E-sarjan prostaglandiineille tyypillinen vaikutus normalisoituu, kun lääkkeen käyttö lopetetaan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaukset alumiinia. 20 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11571

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 26.9.1994 / Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 7.5.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.12.2010