

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ARTHROTEC, 50 mg + 0,2 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki składa się z rdzenia odpornego na działanie soku żołądkowego, zawierającego 50 mg diklofenaku sodowego, otoczonego zewnętrzną osłonką zawierającą 0,2 mg mizoprostolu. Tabletki ARTHROTEC zawierają również laktozę jednowodną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki, oznaczone „A” na jednej stronie i „Searle 1411” na drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt ARTHROTEC jest wskazany do stosowania u pacjentów, wymagających jednoczesnego stosowania niesteroidowego leku przeciwzapalnego (diklofenak) z mizoprostolem.

Diklofenak wchodzący w skład produktu ARTHROTEC jest wskazany w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów oraz reumatoidalnego zapalenia stawów. Mizoprostol jest wskazany w leczeniu pacjentów, u których istnieje konieczność profilaktyki owrzodzenia żołądka i (lub) dwunastnicy wywołanego przez leki z grupy NLPZ.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Działania niepożądane można zmniejszyć poprzez podawanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

##### Dorośli

Jedna tabletki przyjmowana podczas posiłku jeden do trzech razy na dobę. Tabletki należy połykać w całości, nie rozgryzać.

##### Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, wątroby, pacjenci z niewydolnością serca

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania produktu u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ani u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie stwierdzono znaczących klinicznie zmian właściwości farmakokinetycznych produktu w tych grupach pacjentów. Jednak pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, oraz pacjenci z niewydolnością serca powinni być dokładnie monitorowani (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu ARTHROTEC u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie zostały zbadane.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt ARTHROTEC jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- stwierdzona nadwrażliwość na diklofenak, kwas acetylosalicylowy, leki z grupy NLPZ, mizoprostol, inne prostaglandyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, perforacja lub krwawienie, inne czynne krwawienia, np. krwawienia o charakterze naczyniowo-mózgowym;
- u kobiet w czasie ciąży lub u kobiet planujących ciążę (patrz punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację i punkt 4.8 Działania niepożądane);
- u pacjentów, u których kwas acetylosalicylowy lub leki z grupy NLPZ wywołują napady astmy, pokrzywkę lub ostry nieżyt nosa;
- leczenie bólu okołoperacyjnego w przypadku zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych;
- ciężka niewydolność nerek lub wątroby;
- ciężka niewydolność serca.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### **Ostrzeżenia**

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu ARTHROTEC i innych leków z grupy NLPZ, w tym inhibitorów COX-2.

- Stosowanie u kobiet w wieku przedmenopauzalnym (patrz także punkt 4.3)

Produkt ARTHROTEC nie powinien być stosowany u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, chyba że pacjentki stosują skuteczne metody zapobiegania ciąży oraz zostały poinformowane o zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu w czasie ciąży (patrz punkt 4.6).

Na opakowaniu znajduje się ostrzeżenie: „Stosować u kobiet w wieku przedmenopauzalnym pod warunkiem stosowania skutecznych metod zapobiegania ciąży”.

#### **Środki ostrożności**

Działania niepożądane mogą być zmniejszone poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.2 oraz informacje poniżej).

- Zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zaburzenia serca

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wątroby lub poważnymi zaburzeniami serca oraz u osób w podeszłym wieku, ponieważ stosowanie leków z grupy NLPZ może powodować zaburzenia czynności nerek. W przypadku poważnych zaburzeń serca, ciężkich zaburzeń czynności nerek, ciężkich zaburzeń czynności wątroby, znacznego odwodnienia produkt ARTHROTEC powinien być stosowany tylko w wyjątkowych sytuacjach i w warunkach ścisłego monitorowania stanu pacjenta.

Metabolity diklofenaku są wydalone głównie przez nerki (patrz punkt 5.2). Nie określono stopnia, w jakim metabolity te mogą się kumulować u pacjentów z niewydolnością nerek. Podobnie jak w przypadku stosowania pozostałych leków z grupy NLPZ, których metabolity wydalone są przez nerki, podczas stosowania produktu ARTHROTEC należy dokładnie monitorować pacjentów z

zaburzeniami czynności nerek.

Rzadko, leki z grupy NLPZ, w tym produkt złożony zawierający diklofenak i mizoprostol, mogą powodować śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie kłębuszków nerkowych, martwicę brodawek nerkowych oraz zespół nerczycowy. Leki z grupy NLPZ hamują syntezę prostaglandyny w nerkach, która wspomaga utrzymywanie perfuzji nerek u pacjentów z obniżonym przepływem krwi przez nerki oraz zmniejszoną objętością krwi krążącej. U tych pacjentów podawanie leków z grupy NLPZ może powodować klinicznie jawną dekompensację czynności nerek, która zazwyczaj ustępuje do stanu sprzed leczenia po odstawieniu leków z tej grupy. Do grupy najwyższego ryzyka w tym zakresie należą pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, marskością wątroby, zespołem nerczycowym oraz klinicznie jawną chorobą nerek. Pacjenci ci powinni być dokładnie monitorowani podczas podawania leków z grupy NLPZ.

- Wpływ na wątrobę

W badaniach klinicznych trwających od 4 do 12 tygodni, zaobserwowano klinicznie znamienne (>3-krotnie powyżej górnej granicy normy) zwiększenie aktywności ALAT (SGPT) i (lub) AspAT (SGOT) u 1,6% lub u mniejszego odsetka pacjentów otrzymujących diklofenak/mizoprostol lub diklofenak/placebo. W dużym badaniu, w którym pacjenci otrzymywali diklofenak w okresie wynoszącym średnio 18 miesięcy, u 3,1% pacjentów zaobserwowano zwiększenie aktywności ALAT/AspAT. Występowało ono zazwyczaj w okresie od 1. do 6. miesiąca. W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących diklofenak obserwowano przypadki zapalenia wątroby; po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano inne reakcje ze strony wątroby, w tym żółtaczkę i niewydolność wątroby. U pacjentów leczonych produktem ARTHROTEC należy okresowo kontrolować czynność wątroby. Podczas stosowania produktu ARTHROTEC należy dokładnie monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy podjąć decyzję o zaprzestaniu stosowania produktu, jeśli badania wskazują na utrzymywanie się lub pogorszenie zaburzeń czynności wątroby, wystąpią objawy kliniczne wskazujące na chorobę wątroby, zmiany ogólnoustrojowe lub wystąpią inne objawy, takie jak eozynofilia czy wysypka (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania). Zapalenie wątroby może przebiegać bez poprzedzających objawów.

Przyjmowanie produktu w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej).

- Wpływ na układ krążenia i naczynia zaopatrujące mózg

Ze względu na obserwowane przypadki zatrzymywania płynów i obrzęków związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) łagodną lub umiarkowaną zastoinową niewydolnością serca konieczne jest odpowiednie monitorowanie i zalecenia lekarskie.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem, zastoinową niewydolnością serca, potwierdzoną chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyniowo-mózgową powinni otrzymywać diklofenak po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Podobnie należy postąpić przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu długotrwałego leczenia u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Badania kliniczne oraz dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie diklofenaku, szczególnie w wysokich dawkach (150 mg na dobę) oraz w leczeniu długotrwałym, może być związane ze zwiększonym ryzykiem ciężkich zdarzeń zakrzepowych dotyczących tętnic (np. zawału serca lub udaru).

Lekarze i pacjenci powinni być świadomi możliwości wystąpienia takich zdarzeń, nawet wówczas, gdy wcześniej nie pojawiły się żadne objawy dotyczące układu sercowo-naczyniowego. Należy

poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej toksyczności dotyczącej układu sercowo-naczyniowego oraz o działaniach, jakie należy podjąć w przypadku wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.3).

- Zaburzenia układu pokarmowego

Leki z grupy NLPZ, w tym produkt złożony zawierający diklofenak i mizoprostol, mogą powodować ciężkie działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego, w tym stany zapalne, krwawienie, owrzodzenie oraz perforacje żołądka, jelita cienkiego i jelita grubego, mogące kończyć się zgonem. W przypadku wystąpienia krwawienia lub owrzodzeń w przewodzie pokarmowym należy przerwać podawanie produktu złożonego zawierającego diklofenak i mizoprostol. Powyższe zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia, z objawami zwiastującymi lub bez, lub u pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Do grupy największego ryzyka występowania wymienionych powikłań dotyczących układu pokarmowego związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ należą pacjenci otrzymujący duże dawki produktu leczniczego, pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, pacjenci przyjmujący jednocześnie kwas acetylosalicylowy lub pacjenci z chorobami przewodu pokarmowego, czynnymi lub w wywiadzie, takimi jak owrzodzenie, krwawienie z przewodu pokarmowego lub stan zapalny błony śluzowej przewodu pokarmowego.

Z tego względu produkt złożony zawierający diklofenak i mizoprostol należy stosować w tej grupie pacjentów ostrożnie, rozpoczynając leczenie od możliwie najmniejszej skutecznej dawki (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z objawami toksycznego wpływu na przewód pokarmowy w wywiadzie, w szczególności pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać zwłaszcza w początkowej fazie leczenia wszelkie nietypowe objawy brzuszne (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego). Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takich jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, acenokumarol, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz leki hamujące agregację płytek, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Produkt ARTHROTEC, podobnie jak inne leki z grupy NLPZ, może zmniejszać agregację płytek i wydłużać czas krwawienia. Szczególnie uważne monitorowanie pod tym kątem jest wskazane u pacjentów z zaburzeniami układu krwiotwórczego lub o zmniejszonej krzepliwości, oraz u pacjentów z krwawieniem naczyniowo-mózgowym w wywiadzie.

Produkt może zaostrzać objawy choroby u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna, dlatego konieczne jest zachowanie ostrożności podczas jego stosowania w tych grupach pacjentów (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy, inne leki z grupy NLPZ oraz leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.5).

- Toczeń rumieniowaty układowy i choroby tkanki łącznej

U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym i chorobami tkanki łącznej produkt ARTHROTEC może zwiększać ryzyko wystąpienia jałowego zapalenia opon mózgowych.

- Wpływ na skórę, reakcje skórne

Podczas stosowania leków z grupy NLPZ, w tym produktu złożonego zawierającego diklofenak i

mizoprostol (patrz punkt 4.8.), bardzo rzadko obserwowano ciężkie reakcje skórne, niektóre zakończone zgonem, w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz zespół Lyella. Uważa się, że ryzyko wystąpienia powyższych zdarzeń jest największe na początku leczenia, zazwyczaj w pierwszym miesiącu leczenia. Należy przerwać leczenie produktem ARTHROTEC w przypadku pierwszego wystąpienia wysypki skórnej, zmian w obrębie błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

- Reakcje nadwrażliwości, astma

Leki z grupy NLPZ mogą powodować skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub chorobą alergiczną - czynną lub w wywiadzie.

- Leczenie długotrwałe

Wszystkich pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie produktem ARTHROTEC należy monitorować (np. monitorowanie czynności nerek i wątroby, oraz morfologii krwi). Podczas leczenia długotrwałego z zastosowaniem dużych dawek produktu ARTHROTEC może wystąpić ból głowy, którego nie wolno leczyć poprzez podawanie kolejnych dawek tego produktu ani innych leków z grupy NLPZ.

- Produkt ARTHROTEC może maskować gorączkę, a tym samym chorobę zasadniczą, będącą przyczyną gorączki.
- Pacjenci z rzadką, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować produktu ARTHROTEC.

Stosowanie diklofenaku z mizoprostolem może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom diagnostycznym w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania diklofenaku z mizoprostolem.

Tak jak inne NLPZ, ARTHROTEC może powodować zaburzenia widzenia. Należy poinformować pacjenta, że powinien skontaktować się z lekarzem okulistą w przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać skuteczność działania diuretyków, ze względu na hamowanie nerkowej syntezy prostaglandyn. Podczas jednoczesnego stosowania z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Dlatego w takich przypadkach należy monitorować stężenie potasu w osoczu.

Ze względu na działanie na prostaglandyny nerkowe, inhibitory cyklooksygenazy, takie jak diklofenak, mogą zwiększać działania nefrotoksyczne cyklosporyny. W przypadku jednoczesnego podawania leków z grupy NLPZ z takrolimusem może wystąpić zwiększone działanie nefrotoksyczne.

Produkt ARTHROTEC może powodować zwiększenie stężenia litu i digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym oraz zmniejszać stężenie ketokonazolu.

Pacjentów przyjmujących digoksynę jednocześnie z produktem ARTHROTEC należy obserwować w kierunku możliwego wystąpienia toksycznego działania digoksyny.

Badania farmakodynamiczne nie wykazały, aby diklofenak nasilał działanie doustnych leków

przeciwcukrzycowych oraz doustnych leków zmniejszających krzepliwość. Diklofenak nie zmienia metabolizmu glukozy u zdrowych osób, a oddziaływanie doustnych leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi nie ulegało zmianie w wyniku jednoczesnego podawania diklofenaku. Jednak ze względu na doniesienia o takich interakcjach z innymi lekami z grupy NLPZ, zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie pacjentów przyjmujących insulinę lub doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Ze względu na zmniejszoną agregację płytek krwi zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu ARTHROTEC jednocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi. Leki z grupy NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna, leków hamujących agregację płytek, takich jak kwas acetylosalicylowy, oraz inhibitorów selektywnego wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), tym samym zwiększając ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

*Kwas acetylosalicylowy:* Diklofenak zostaje wyparty ze swojego miejsca wiązania przez aspirynę, co prowadzi do mniejszego stężenia w osoczu, mniejszego maksymalnego stężenia w osoczu oraz zmniejszenia wartości AUC. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu ARTHROTEC w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym.

Podczas jednoczesnego podawania z lekami przeciwcukrzycowymi obserwowano przypadki hipoglikemii.

Należy ostrożnie stosować leki z grupy NLPZ jednocześnie z metotreksatem ze względu na możliwość zwiększonego działania toksycznego metotreksatu, związanego z jego zwiększonym stężeniem w osoczu.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami z grupy NLPZ lub z kortykosteroidami może zwiększać częstość występowania owrzodzeń lub krwawień z przewodu pokarmowego, i innych działań niepożądanych.

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać skuteczność leków przeciwnadciśnieniowych, w tym leków moczopędnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) oraz antagonistów receptora angiotensyny II (AIIA).

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjentów odwodnionych lub w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek), jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub leków z grupy AIIA z inhibitorem cyklooksygenazy może prowadzić do zaburzenia czynności nerek, w tym do powstania ostrej niewydolności nerek, która jest na ogół odwracalna.

Należy uwzględnić możliwość wystąpienia powyższych interakcji u pacjentów stosujących preparat złożony zawierający diklofenak i mizoprostol jednocześnie z inhibitorem ACE lub lekiem z grupy AIIA.

Produkty neutralizujące kwas solny mogą opóźniać wchłanianie diklofenaku. Produkty neutralizujące kwas solny w soku żołądkowym zawierające magnez, mogą nasilać biegunkę wywołaną przez mizoprostol.

Dane z badań na zwierzętach wskazują, że leki z grupy NLPZ mogą zwiększać częstość drgawek związanych z podawaniem antybiotyków chinolonowych. U pacjentów przyjmujących leki z grupy NLPZ i antybiotyki chinolonowe może występować zwiększone ryzyko drgawek.

Leki z grupy NLPZ nie powinny być stosowane w ciągu 8 do 12 dni po podaniu mifeprystonu, ponieważ mogą zmniejszać jego działanie.

*Worykonazol:* Worykonazol zwiększa  $C_{max}$  oraz AUC diklofenaku (przy zastosowaniu pojedynczej dawki 50 mg) odpowiednio o 114% i 78%.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Produkt ARTHROTEC jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży i u kobiet planujących ciążę, ponieważ mizoprostol wywołuje skurcze macicy i może powodować poronienie, przedwczesny poród oraz obumarcie płodu. Stosowanie mizoprostolu było związane z występowaniem wad wrodzonych. Diklofenak może powodować przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego.

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny rozpoczynać leczenia produktem ARTHROTEC, jeżeli nie została wykluczona ciąża. Pacjentkom należy udzielić porady lekarskiej dotyczącej konieczności stosowania odpowiednich metod antykoncepcyjnych podczas leczenia. W przypadku podejrzenia ciąży zalecane jest przerwanie stosowania produktu leczniczego ARTHROTEC.

### Karmienie piersią

W organizmie kobiety karmiącej mizoprostol ulega szybkiemu przekształceniu do kwasu mizoprostolowego - związku biologicznie czynnego i przenika do mleka matki. Nie należy stosować produktu ARTHROTEC u kobiet karmiących piersią, ponieważ kwas mizoprostolowy może wywołać u niemowląt karmionych piersią działania niepożądane, takie jak biegunka.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pacjenci, u których występują zawroty głowy lub inne zaburzenia dotyczące ośrodkowego układu nerwowego podczas stosowania leków z grupy NLPZ nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Częstości występowania działań niepożądanych produktu ARTHROTEC zaobserwowanych w kontrolowanych badaniach klinicznych, z udziałem ponad 2 000 pacjentów, zostały wymienione poniżej:

Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowano w sposób następujący:

Bardzo często >1/10;

Często >1/100, <1/10;

Niezbyt często >1/1000, <1/100;

Rzadko >1/10 000, <1/1000;

Bardzo rzadko <1/10 000;

Częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

### Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: ból brzucha, biegunka\*, nudności, niestrawność

Często: wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wymioty, zapalenie żołądka, odbijanie się ze zwracaniem treści pokarmowej, zaparcia, zapalenie dwunastnicy, zapalenie przełyku

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka (rumień wielopostaciowy), świąd

Niezbyt często: plamica, pokrzywka

### Zaburzenia układu immunologicznego:

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne (w tym anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy)

Zaburzenia psychiczne:

Często: bezsenność

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby (z lub bez żółtaczk)

Badania diagnostyczne:

Często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i fosfatazy alkalicznej, zmniejszenie hematokrytu

Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: ból głowy, zawroty głowy

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: trombocytopenia

U kobiet otrzymujących diklofenak/mizoprostol w czasie badań klinicznych zgłoszono poniższe, dodatkowe działania niepożądane dotyczące zaburzeń ginekologicznych.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Niezbyt często: zapalenie pochwy

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: ból piersi, bolesne miesiączkowanie, krwotok miesiączkowy, krwawienia międzymiesiączkowe, zaburzenia miesiączkowania, krwawienia z dróg rodnych (w tym u kobiet w wieku przed- i pomenopauzalnym)

Nieznana: skurcze macicy, krwotok z macicy

\*Biegunka ma zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie i jest przemijająca; może być ograniczona poprzez podawanie produktu ARTHROTEC podczas posiłków oraz unikanie stosowania środków neutralizujących sok żołądkowy o wysokiej zawartości magnezu.

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych profil działań niepożądanych mizoprostolu/diklofenaku był zbliżony do profilu u młodszych pacjentów. Jediną kliniczną różnicą było, że pacjenci w wieku 65 lat i starsi wykazywali mniejszą tolerancję w stosunku do działań niepożądanych, dotyczących żołądka i jelit, związanych ze stosowaniem diklofenaku/mizoprostolu podawanego trzy razy na dobę.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane, które zostały uporządkowane według względnej częstości występowania w ramach danego układu narządowego:

Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowano w sposób następujący:

Bardzo często >1/10;

Często >1/100, <1/10;

Niezbyt często >1/1000, <1/100;

Rzadko >1/10 000, <1/1000;

Bardzo rzadko <1/10 000;

Częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

#### Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: ból brzucha, biegunka\*, nudności, niestrawność

Często: wymioty, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, zaparcia, zapalenie błony śluzowej żołądka

Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Nieznana: owrzodzenie przewodu pokarmowego, zmniejszenie stężenia hemoglobiny w związku z krwawieniem z przewodu pokarmowego, zmiany w przełyku, perforacje lub krwawienia z przewodu pokarmowego (niekiedy zakończone zgonem), w szczególności dotyczy to pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4), smoliste stolce, wymioty krwawe, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, jadłowstręt, suchość w jamie ustnej, zapalenie języka, zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4)

#### Zaburzenia wątroby:

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby

Nieznana: niewydolność wątroby, żółtaczką, zwiększona aktywność AlAT oraz zwiększone stężenie bilirubiny, piorunujące zapalenie wątroby, które może nie być poprzedzone objawami zwiastującymi

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: reakcje skórne (w tym wysypka)

Niezbyt często: pokrzywka

Bardzo rzadko: reakcje skórne (w tym wysypka pęcherzowa z powstawaniem pęcherzyków)

Nieznana: reakcje nadwrażliwości na światło, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella (ostra toksyczna martwica naskórka), nadwrażliwość, w tym plamica, wypadanie włosów, erytrodermia, zapalenie skóry złuszczone, rumień wielopostaciowy, reakcje śluzówkowo-skinne

#### Zaburzenia immunologiczne:

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne (w tym anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy),

Nieznana: układowe reakcje rzekomoanafilaktyczne: obrzęk twarzy i języka, niedociśnienie tętnicze i wstrząs; nadwrażliwość, w tym astma alergiczna, zapalenie naczyń oraz zapalenie płuc

#### Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: udar

Nieznana: senność, parestezje, zaburzenia pamięci, dezorientacja, zaburzenia widzenia, dzwonienie w uszach, drażliwość, drgawki, depresja, niepokój, drżenie, reakcje psychotyczne, zaburzenia smaku oraz zmęczenie aseptyczne zapalenie opon mózgowych (charakteryzujące się objawami, takimi jak: sztywny kark, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka lub zaburzenie świadomości). Pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi (np. toczeń rumieniowaty, zaburzenia tkanki łącznej) wydają się być bardziej podatni.

#### Zaburzenia psychiczne:

Bardzo rzadko: koszmary senne

Nieznana: zmiany nastroju

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: trombocytopenia

Nieznana: leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Nieznana: martwica brodawek nerkowych, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, białkomocz, krwimocz, ostra niewydolność nerek oraz niewydolność nerek

#### Zaburzenia serca:

Niezbyt często: zawał serca

Nieznana: niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej oraz niewydolność serca

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: duszność

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: niewyraźne widzenie

Ciaża, połóg i okres okołoporodowy:

Nieznana: nieprawidłowe skurcze macicy, pęknięcie lub perforacja macicy, łożysko zatrzymane, zator płynem owodniowym, poronienie niepełne, poród przedwczesny, obumarcie płodu

Zaburzenia układ rozrodczego i piersi:

Nieznana: krwotok z macicy

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne:

Niezbyt często: wady wrodzone

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często: dreszcze, gorączka

Inne:

Nieznana: obrzęk, szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub zaburzoną czynnością nerek

Podczas stosowania leków z grupy NLPZ w bardzo rzadkich przypadkach obserwowano nasilenie stanu zapalnego związanego z infekcją.

Biorąc pod uwagę brak dokładnego i (lub) odpowiedniego nazewnictwa oraz danych liczbowych, system zgłaszania działań niepożądanych służący do monitorowania bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu uniemożliwia właściwe określenie *częstości występowania* działań niepożądanych.

\*Biegunka ma zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie i jest przemijająca; może być ograniczona poprzez podawanie produktu ARTHROTEC podczas posiłków oraz unikanie stosowania środków neutralizujących sok żołądkowy o wysokiej zawartości magnezu.

W odniesieniu do *względnej częstości zgłaszania* działań niepożądanych obserwowanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu najczęściej zgłaszano działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego (około 45% wszystkich zgłoszonych przypadków w bazie danych podmiotu odpowiedzialnego dotyczącej bezpieczeństwa stosowania), drugie w kolejności częstości zgłaszania były reakcje skórne oraz nadwrażliwości, co jest zgodne z profilem działań niepożądanych leków z grupy NLPZ.

Badania kliniczne oraz dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg na dobę) oraz w leczeniu długotrwałym, może być związane z nieznacznie zwiększonym ryzykiem ciężkich epizodów zakrzepicy tętniczej (np. zawału serca lub udaru) (patrz punkt 4.4).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ustalono dawki toksycznej produktu ARTHROTEC. Brak danych dotyczących przedawkowania. W przypadku przedawkowania może nastąpić nasilenie działania farmakologicznego. Leczenie ostrego

zatrucia lekami z grupy NLPZ polega na zastosowaniu leczenia podtrzymującego i objawowego. Zaleca się podjęcie działań mających na celu zmniejszenie wchłaniania niedawno przyjętego produktu poprzez wywoływanie wymiotów, płukanie żołądka lub podanie węgla aktywowanego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu octowego w połączeniu z innymi lekami, diklofenak w połączeniach.

Kod ATC: M01AB55

Produkt ARTHROTEC jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, skutecznym w leczeniu objawów podmiotowych i przedmiotowych stanów zapalnych stawów.

Powyższe działanie jest związane z obecnością diklofenaku, który ma właściwości przeciwzapalne i przeciwbólowe.

Produkt ARTHROTEC zawiera również składnik działający ochronnie na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy – mizoprostol, który jest syntetycznym analogiem prostaglandyny E<sub>1</sub>, wzmacniającym szereg czynników działających ochronnie na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Profil farmakokinetyczny diklofenaku i mizoprostolu wchodzących w skład produktu ARTHROTEC jest zbliżony do profilu oddzielnie podawanych tabletek zawierających diklofenak i mizoprostol. Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy substancjami czynnymi produktu.

Po podaniu doustnym na czczo diklofenak sodowy jest całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Ze względu na metabolizm pierwszego przejścia 50% wchłoniętej dawki jest dostępne układowo. Maksymalne stężenie produktu w osoczu występuje w ciągu 2 godzin (zakres 1 do 4 godzin), zaś pole powierzchni pod krzywą stężenia w osoczu (AUC) jest proporcjonalne do dawki w zakresie od 25 mg do 150 mg. Pokarm nie wpływa w sposób istotny na stopień wchłaniania diklofenaku sodowego.

Okres półtrwania wynosi około dwie godziny. Klirens oraz objętość dystrybucji wynoszą odpowiednio około 350 ml/min i 550 ml/kg mc (masy ciała). Ponad 99% diklofenaku sodowego w sposób odwracalny wiąże się z albuminami w osoczu, niezależnie od wieku pacjenta.

Diklofenak sodowy jest eliminowany w drodze metabolizmu, a następnie wydalany z moczem i kałem jako koniugaty metabolitów z kwasem glukuronowym i siarkowym. Około 65% dawki jest wydalone z moczem, zaś 35% z żółcią. Mniej niż 1% substancji macierzystej jest wydalone w postaci niezmienionej.

Mizoprostol jest wchłaniany szybko i w dużym stopniu, i podlega szybkiemu metabolizmowi do czynnej postaci – kwasu mizoprostolu, którego półokres eliminacji  $t_{1/2}$  wynosi około 30 minut. W badaniach po podaniu wielokrotnym nie wykazano kumulacji kwasu mizoprostolu, zaś stan stacjonarny w osoczu osiągnęto w ciągu 2 dni. Stopień wiązania kwasu mizoprostolu z białkami osocza wynosi poniżej 90%. Około 70% podanej dawki jest wydalone z moczem, głównie w postaci biologicznie nieczynnych metabolitów.

Przeprowadzono badania po podaniu jednokrotnym i wielokrotnym porównujące właściwości farmakokinetyczne produktu ARTHROTEC i diklofenaku, oraz mizoprostolu podawanych oddzielnie.

Biorównoważność obu sposobów podawania diklofenaku wykazano dla AUC i szybkości wchłaniania ( $C_{max}/AUC$ ). W stanie stacjonarnym i na czczo wykazano biorównoważność pod względem AUC. Jedzenie zmniejszało szybkość i stopień wchłaniania diklofenaku podawanego zarówno w produkcie ARTHROTEC, jak i diklofenaku podawanego oddzielnie. Pomimo niemal identycznych wartości AUC u pacjentów po posiłku, w stanie stacjonarnym, nie ustalono statystycznej biorównoważności. Jest to jednak związane z szerokim zakresem współczynnika wariancji w tych badaniach, ze względu na dużą zmienność międzyosobniczą pod względem długości czasu wchłaniania oraz intensywny metabolizm pierwszego przejścia, który występuje w przypadku diklofenaku.

W odniesieniu do podawania mizoprostolu wykazano biorównoważność po jednokrotnym podaniu produktu ARTHROTEC lub tylko mizoprostolu. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego pokarm zmniejsza  $C_{max}$  mizoprostolu po podaniu produktu ARTHROTEC oraz w niewielkim stopniu opóźnia wchłanianie, nie zmieniając jednak AUC.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na zwierzętach, podczas jednoczesnego podawania diklofenaku i mizoprostolu, mizoprostol nie nasilał toksycznego działania diklofenaku. Wykazano, że jednoczesne podawanie obu leków nie jest teratogenne ani mutagenne. Substancje czynne produktu ARTHROTEC podawane oddzielnie nie wykazują żadnego potencjału działań karcynogennych.

Mizoprostol w dawce wielokrotnie przekraczającej zalecaną dawkę terapeutyczną u zwierząt powodował przerost błony śluzowej żołądka. Powyższa charakterystyczna reakcja na prostaglandyny typu E ustępuje po odstawieniu składnika produktu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia kukurydziana  
Powidon  
Magnezu stearynian  
Otoczka:  
Kopolimer kwasu metakrylowego typu C  
Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)  
Talk  
Trietylowy cytrynian  
Otoczka zewnętrzna:  
Hypromeloza  
Krospowidon  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Olej rycynowy uwodorniony  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w suchym miejscu w temperaturze poniżej 25°C.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium/ (OPA/Al/PVC) umieszczone w tekturowym kartoniku.

Opakowanie zawiera: 10 tabletek (1 blister), 20 tabletek (2 blistry po 10 tabletek), 30 tabletek (3 blistry po 10 tabletek) lub 60 tabletek (6 blisterów po 10 tabletek).

**6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pfizer Europe MA EEIG  
Ramsgate Road, Sandwich  
Kent, CT13 9NJ  
Wielka Brytania

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

7964

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

27.10.1998/ 27.02.2004/12.12.2008/10.08.2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**