

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARTHROTEC® 75 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Diklofenak Sodyum	75.00 mg
Misoprostol*	200 mikrogram

* misoprostol HPMC içindeki 1:1000'lik dispersiyonu halinde kullanılır.

Her bir tablet 75 mg enterik kaplı diklofenak sodyum çekirdek üzerinde 200 mikrogram misoprostolden oluşur.

Yardımcı maddeler:

Laktoz	19.50 mg
Sodyum hidroksit	0,0656 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ortasında enterik kaplı bir çekirdek içeren modifiye salınım tableti

Beyaz kirli beyaz renkli, yuvarlak, dış bükey, 11 mm çapında, bir yüzünde "1421" üzerinde dairesel olarak "SEARLE", diğer yüzünde "75" etrafında dairesel olarak "AAAA" baskılı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ARTHROTEC®, nonsteroidal antiinflamatuar ilaç diklofenak ile birlikte misoprostola ihtiyaç duyan hastalarda endikedir.

ARTHROTEC®'in diklofenak bileşeni osteoartrit ve romatoid artrit semptomatik tedavilerinde endikedir. ARTHROTEC®'in misoprostol bileşeni NSAİİ'nin neden olduğu ve duodenal ülser profilaksininin ihtiyaç duyulduğu özel durumlarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde:

Günde iki kez yemekle beraber 1 tablet alınır. Tabletler bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemelidir.

Semptomları kontrol altına alabilecek en kısa süreli, etkili en düşük doz ile istenmeyen etkiler minimize edilebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği: Hepatik yetmezliği olanlar veya hafif/orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda ARTHROTEC® dozunun ayarlanması gerekli değildir. Çünkü farmakokinetik olarak klinik etkinlikte fark yaratacak bir değişiklik olmamaktadır. Yine de ağır hepatik ve renal yetmezliği olan hastalar yakından izlenmelidir. (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Pediyatrik popülasyon: ARTHROTEC®'in etkinliği ve güvenilirliği çocuklarda kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon: Yaşlılarda, ARTHROTEC® dozunun ayarlanması gerekli değildir. Ancak bu hastalar yakından izlenmelidir

4.3. Kontrendikasyonlar

ARTHROTEC® aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Aktif peptik ülser/kan kaybı ya da perforasyon ya da aktif GI kanaması veya serebrovasküler kanaması gibi diğer aktif kanamaları olan hastalarda,
- Gebe kadınlarda veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda,
- Diklofenak, aspirin, diğer NSAİİ'ler, misoprostol, diğer prostaglandinler ya da diğer ürün içeriklerine bilinen hipersensivitesi olan hastalarda,
- Aspirin veya NSAİİ ajanların neden olduğu astım atakları veya bu ajanlar ile tetiklenen ürtiker ya da akut riniti olan hastalarda,
- Koroner arter by-pass greftleme ameliyatı (KABG) öncesinde operasyon esnasında oluşacak ağrının tedavisinde,
- Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar:

Diklofenak / misoprostolün COX-2 inhibitörlerini içeren NSAİİ'ler ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

- Pre-menopozal kadınlarda kullanımı (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar): ARTHROTEC® premenopozal kadınlarda, etkili kontrasepsiyon yöntemlerini kullanmadan ve bu ilaç gebeyken kullanıldığında oluşacak riskler ile ilgili bilgilendirilme yapılmadan kullanılmamalıdır.

Önlemler:

Semptomlar kontrol edilirken gerekli en kısa süre boyunca etkili en düşük doz ile yan etkiler minimize edilebilir.

- Renal / Kardiyak / Hepatik

Renal, kardiyak ya da hepatik bozukluğu olan hastalarda renal fonksiyonların bozulmasına sebep olan NSAİİ'lerin kullanımında dikkatli olunmalıdır. ARTHROTEC® ilerlemiş kalp yetmezliği, ilerlemiş böbrek yetmezliği, ilerlemiş karaciğer yetmezliği, şiddetli dehidratasyon durumlarında yalnızca istisnai koşullarda ve klinik gözetim altında kullanılmalıdır.

Diklofenak metabolitleri esas olarak böbrekler tarafından elimine edilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken metabolitlerin miktarı üzerine çalışma yapılmamıştır. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi metabolitlerin böbrek tarafından atılması sebebiyle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar yakın klinik gözetim altında tutulmalıdır.

Seyrek vakalarda diklofenak/misoprostol içeren NSAİİ'ler intersitisyel nefrite, glomerülite, papiller nekroza ve nefrotik sendroma sebep olabilir. NSAİİ'ler renal kan akışı ve kan hacmi azalan hastalarda renal perfüzyonun sağlanmasında destekleyici rol oynayan renal prostaglandinin sentezini engeller. Bu hastalarda NSAİİ kullanımı şiddetli renal dekompansemana neden olabilir. Bu durum tipik olarak tedavi öncesi koşulların geri kazanımı için NSAİİ'lerin bırakılması ile devam eder. Konjestif kalp yetmezliği, karaciğer sirozu, nefrotik sendrom ve şiddetli renal hastalığı olan kişiler bu tip reaksiyonlarda yüksek risk altındadırlar. Bu tip hastalar NSAİİ'ler ile tedavi edilirken dikkatli gözlenmelidir.

Hipertansiyon öyküsü ve/veya hafif/orta derece konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda uygun gözlemlenme ve tavsiye gerekir. Çünkü NSAİİ tedavisi ile ilişkili sıvı tutulması ve ödem rapor edilmiştir.

Bütün NSAİİ'ler de olduğu gibi diklofenak / misoprostol, hipertansiyon ya da daha önceden mevcut hipertansiyonun kötüleşmesiyle kardiyovasküler olayların insidansının artmasına sebep olabilir. Diklofenak / misoprostol kombinasyonunu içeren NSAİİ'ler hipertansiyon hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Kan basıncı diklofenak / misoprostol tedavisinin başlangıcında ve devamında yakın olarak gözlemlenmelidir.

Kontrolsüz hipertansiyon hastaları, konjestif kalp yetmezliği, yerleşmiş iskemik kalp hastalıkları, periferik arteriyel hastalıkları ve/veya serebrovasküler hastalıklar, yalnızca dikkatli değerlendirildikten sonra diklofenak ile tedavi edilmelidir. Benzer değerlendirme kardiyovasküler olaylar için risk taşıyan hastalarda (örn hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara içme) uzun dönem tedaviye başlamadan önce yapılmalıdır.

Klinik denemeler ve epidemiyolojik bilgiler özellikle yüksek dozlarda (günlük 150 mg) ve uzun dönem tedavilerinde diklofenak kullanımının ciddi arteriyel trombotik olayların (örneğin miyokard infarktüsü ya da felç) riskini biraz artırdığını göstermektedir.

Kardiyovasküler semptomları olmasa bile doktorlar ve hastalar, bu tip olayların gelişimi için hazırlıklı olunmalıdır. Hastalar ciddi kardiyovasküler toksisite semptomları ve göstergeleri hakkında ve bunlar oluşursa yapılacak basamaklar hakkında bilgilendirilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

- Dolaşım / Gastrointestinal

Diklofenak/misoprostol içeren NSAİİ'ler fatal olabilen inflamasyon, kanama, ülserasyon ve mide, ince ve kalın bağırsak perforasyonunu içeren ciddi gastrointestinal yan etkilere sebep olabilir. Diklofenak/misoprostol alan hastalarda kanama ve ülserasyon oluştuğunda, tedavi kesilmelidir. Bu etkiler geçmişte ciddi GI etkileri olan hastalarda ya da uyarıcı olan veya olmayan semptomlarla, tedavi süresince herhangi bir anda oluşabilir.

Yüksek dozlarda NSAİİ'lerle tedavi edilenler, yaşlılar, kardiyovasküler hastalığı olan hastalar, eş zamanlı aspirin ile birlikte kullanan hastalar ya da ülserasyon gibi aktif gastrointestinal hastalığı veya öyküsü olanlar, GI kanaması ya da iltihabi durumları olan hastalar bu tip GI komplikasyonlarının gelişmesi açısından yüksek risk altındadırlar.

Bu sebeple diklofenak/misoprostol bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır ve tedaviye mümkün olan en düşük doz ile başlanmalıdır.

GI toksisite hikayesi olan hastalar, özellikle yaşlı olanlar, tedavinin başında gerçekleşebilecek herhangi bir anormal abdominal semptomu (özellikle GI kanama) bildirmelidir. Oral kortikosteroid, varfarin gibi antikoagulanları, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ya da aspirin gibi anti-platelet ajanları, ülser ya da kanama riskini artırabilen ilaçlar ile birlikte kullanan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmelidir.

ARTHROTEC® diğer NSAİİ'lerle birlikte platelet agregasyonunu azaltabilir ve kanama zamanını uzatır. Kan bozuklukları ya da pıhtılaşma bozukluklarında ya da serebrovasküler kanama hikayesi olan hastalarda ekstra gözetim tavsiye edilir.

Ülseratif kolit ya da crohn hastalığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hastalık durumları daha çok şiddetlenebilir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Kortikosteroidler, diğer NSAİİ'ler ya da antikoagulanlar ile tedavi edilen hastalarda ve yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır.

- Deri reaksiyonları

Diklofenak/misoprostol içeren NSAİİ'lerin kullanımında ekfoliyatif dermatiti, Steven-Johnson sendromunu ve toksik epidermal nekrolizi içeren bazıları fatal olan ciddi deri reaksiyonları seyrek olarak bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Tedavinin başlangıcında çoğunlukla ilk bir ayda hastalar bu olaylarla ilgili yüksek risk altında olarak gözüktür. Deri döküntüsü, mukozal lezyonlar veya hipersensitivitenin diğer işaretleri ilk görüldüğü anda diklofenak / misoprostol bırakılmalıdır.

- Hipersensitivite

Bronşial astım veya alerjik hastalığı olan ya da hikayesi bulunan kişilerde NSAİİ'ler bronkospazmı tetikleyebilir.

- Uzun dönem tedavisi

NSAİİ'lerle uzun dönem tedavi edilen tüm hastalar ihtiyatla (örn. renal, hepatik fonksiyon ve kan sayımı) gözlemlenmelidir. Uzun dönem boyunca analjezik / antiinflamatuvar ilaçlar ile yüksek doz tedavide baş ağrıları oluşabilir ve bu ağrılar yüksek dozlu ilaçlarla tedavi edilmemelidir.

ARTHROTEC® ateşi gizleyerek altta yatan bir enfeksiyonu da kamufle edebilir.

ARTHROTEC® laktoz içermektedir. Bu nedenle nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

NSAİ ilaçlar prostaglandinlerin intrarenal sentezini inhibe ederek diüretiklerin natriüretik etkinliğini azaltabilir. Potasyum tutucu diüretiklerle birlikte kullanıldığında serum potasyum seviyeleri artabileceğinden, serum potasyum seviyeleri izlenmelidir.

Diklofenak gibi siklo-oksijenaz inhibitörleri, renal prostoglandinler üzerindeki etkileri nedeni ile siklosporin nefrotoksitesini artırabilir. NSAİİ'ler takrolimus ile birlikte verildiğinde nefrotoksitesite riskinin artma ihtimali vardır.

Kararlı lityum ve digoksin plazma seviyeleri artabilir ve ketokonazol seviyesi azalabilir.

Diklofenak ile yapılan farmakodinamik çalışmalarda antikoagulan ve hipoglisemik ilaçlarla potansiyalizasyonu saptanmadığı halde, diğer NSAİİ'lerle etkileşim bildirilmiş olduğundan, hastalarda dikkatli olunmalı ve hastalar yakından izlenmelidir.

ARTHROTEC®'in antikoagulanlar ile kullanımında azalan platelet agregasyonu sebebiyle dikkatli olunmalıdır. NSAİİ'ler antikoagulanların (varfarin gibi), antiplatelet ajanların (ASA gibi) ve serotonin geri alım inhibitörlerinin (SGAİ) etkisini artırarak, gastrointestinal kanama riskini arttırabilir (Bkz Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Diklofenak antidiyabetik ilaçlarla birlikte kullanıldığında hipo ve hiperglisemi vakaları bildirilmiştir.

Metotreksatla birlikte NSAİİ'ler kullanıldığında, metotreksatın plazma seviyelerinin artmasına bağlı toksisite meydana gelebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

ARTHROTEC®'in diğer NSAİİ'lerle ya da kortikosteroidlerle birlikte kullanımı genel olarak yan etkilerin sıklığını arttırabilir.

Diüretikleri içeren antihipertansifler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin II antagonistleri (AIIA): NSAİ ilaçlar diüretiklerin ve diğer antihipertansif ilaçların etkinliğini azaltabilir.

Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda ADE inhibitörleri ile birlikte veya siklooksijenaz inhibitörü ile AIIA kullanımı renal fonksiyon bozukluklarını arttırabilir (akut böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere). Ancak bu durum geri dönüşümlüdür. Bu durum diklofenak/misoprostol ile ADE inhibitörü ya da AIIA alan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Antiasitler diklofenak absorpsiyonunu geciktirebilir. Magnezyum içerikli antiasitler misoprostol kaynaklı diyareyi şiddetlendirebilir.

Hayvan verileri NSAİİ'lerin kinolon antibiyotikleri kaynaklı konvulziyonların riskini arttırabileceğini gösterir. NSAİİ ve kinolon alan hastalarda konvülziyon gelişme riski artabilir.

NSAİİ'ler mifepriston alımından sonraki 8-12 gün boyunca kullanılmamalıdır. NSAİİ'ler mifepriston etkisini azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (dehidrate hastalarda ya da renal fonksiyonları tehlike altında olan yaşlı hastalarda), ADE inhibitörlerinin ya da siklo-oksijenaz inhibitörü ile AT₂ antagonistinin ARTHROTEC® ile birlikte alımı, genellikle geri dönüşümlü olan akut

böbrek yetmezliği ihtimalini de içeren renal fonksiyon bozukluğunu arttırabilir. Bu etkileşimlerin oluşumu diklofenak / misoprostolü, ADE inhibitörü ya da bir AT₂ antagonisti ile birlikte kullanan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir. ARTHROTEC®'in güvenliği ve etkinliği çocuklarda belirlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X 'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ARTHROTEC® gebelik döneminde kontrendikedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü kullanmak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

ARTHROTEC® gebe kadınlarda ya da gebe kalmayı planlayan kadınlarda kontrendikedir. Çünkü misoprostol; uterus tonusunu ve kontraksiyonlarını artırdığından, düşük, erken doğum ve fetal ölüm tehdidinde neden olabilir. Gebelikte kullanımı doğuştan özürlere sebep olabilir. Ayrıca diklofenak duktus arteriyozusun prematür kapanmasına sebep olabilir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar gebelik durumu kesinleşene kadar diklofenak / misoprostol kullanmamalıdır ve tedavi altında iken güvenilir kontrasepsiyonun önemi tamamıyla anlatılmalıdır. Gebelik durumundan şüphelenilirse, ilaç bırakılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Annelerde misoprostol, biyolojik olarak aktif olan ve anne sütüyle itrah edilen misoprostol aside hızlıca metabolize olur. Diklofenak çok az miktarda anne sütüne geçer. Genel olarak, emzirme ile infantın misoprostole ve metabolitlerine maruz kalınmasından kaynaklanacak potansiyel riski bilinmemektedir. ARTHROTEC® emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Çünkü misoprostol, emzirilen bebeklerde diyare gibi istenmeyen etkilere sebep olabilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NSAİ ilaçları kullanırken sersemlik ya da diğer merkezi sinir sistemi rahatsızlıkları hisseden hastalar, araç ve makine kullanımından kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

2000 hastadan daha fazla hastada uygulanan ARTHROTEC® ile yapılan kontrollü klinik çalışmalarda görülen yan etkiler ve şiddeti aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000, < 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Organ Sistemi	Çok yaygın (≥ 10%)	Yaygın (≥ 1%, <10%)	Yaygın olmayan (≥ 0,1%, <1%)	Seyrek (≥ 0,01%, <0,1%)
Kan ve lenf sistemi bozuklukları			Trombositopeni	
Sinir sistemi bozuklukları		Uykusuzluk, baş ağrısı, sersemlik		
Gastrointestinal sistem bozuklukları	Abdominal ağrı, diyare*, mide bulantısı, dispepsi	Flatulans, kusma, gastrit, eruktasyon, konstipasyon	Stomatit	
Hepato-bilier bozukluklar		ALT ve alkalin fosfataz yükselmesi		Hepatit (sarılık ile ya da sarıksız)
Deri ve deri altı doku bozuklukları		Döküntü (eritema multiform), pruritus	Purpura, ürtiker	Anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem
Kadın üreme sistemi bozuklukları			Menoraji, intermenstrual kanama, vajinal kanama (pre ve post menopozal dönemi kapsar)	

*= hafif-orta şiddetli, kısa süreli diyare, ARTHROTEC® eğer yemeklerle birlikte alınır ve beraberinde özellikle magnezyum içeren antiasitler kullanılmaz ise azaltılabilir.

Aşağıdaki istenmeyen yan etkiler pazarlama sonrasında rapor edilen relatif frekansı yansıtmak için bildirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları : Lökopeni, trombositopeni, agranülozitoz, hemolitik anemi, aplastik anemi.

Sinir sistemi bozuklukları: Sersemlik, parestezi, ruh hali değişikliği, hafıza bozuklukları, yönelim bozukluğu, görsel rahatsızlıklar, kulak çınlaması, uykusuzluk, iritabilite, konvülsiyon, depresyon, ankisiyete, kabus, tremör, psikotik reaksiyonlar, tat rahatsızlıkları ve yorgunluk. NSAİİ tedavisi sırasında aseptik menenjit semptomları; boyun sertliği, baş ağrısı, mide bulantısı kusma, ateş ya da bilinç kaybı gözlemlenmiştir. Otoimmün hastalığı olan hastalar (örn. lupus eritematozus, mikst bağ dokusu bozuklukları) daha duyarlıdır.

Göz bozuklukları: Bulanık görme

Kardiyovasküler bozukluklar: Hipotansiyon, hipertansiyon, palpasyonlar, göğüs ağrısı ve kalp yetmezliği.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar: Dispne

Gastrointestinal bozukluklar: En çok görülen yan etkiler gastrointestinal yan etkilerdir. Peptik ülser, GI kan kaybı kaynaklı hemoglobin azalması, özofagus lezyonları, perforasyon ya da bazen fatal olabilen GI kanaması, özellikle yaşlılarda oluşabilir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel uyarılar ve özel kullanım tedbirleri). İlacın uygulanmasını takiben mide bulantısı, kusma, diyare, flatulans, konstipasyon, dispepsi, abdominal ağrı, melena, hematemez, ülseratif

stomatit, anoreksi, ağız kuruluğu, glosit, kolit şiddetlenmesi ve crohn hastalığı (Bkz. Bölüm 4.4 Özel uyarılar ve özel kullanım tedbirleri) bildirilmiştir. Daha az sıklıkta gastrit görülmüştür.

Karaciğer bozuklukları: AST ya da bilirubin artışı. Çok seyrek vakalarda prodromal semptomlar olmaksızın şiddetli fulminan hepatit oluşabilir.

Deri ve deri altı doku bozuklukları: Fotosensitivite reaksiyonları, Steven – Johnson sendromu, Lyell’s sendromu (akut toksik epidermal nekroliziz), astım alerjik purpura ve saç dökülmesi, vaskülit ve pnömonisini içeren hipersensitivite. Kütanöz reaksiyonları (döküntü ve vezikülasyon ile bülöz erüpsiyon ve eritroderm, ekfoliyatif dermatit, eritem multiform, ürtiker, mukokutanöz reaksiyonlar).

Anafilaktik sistemik reaksiyonlar; yüzde ve dilde ödem, hipotansiyon ve şok

Böbrek ve idrar bozuklukları: NSAİ ilaçlar sınıf olarak papiller nekroz, interstisyel nefrit, nefrotik sendrom, proteinüri, hematüri, akut böbrek yetmezliği ve böbrek yetmezliğini kapsayan renal patolojiye sebep olabilirler.

Gebelik, puerperium durumları ve perinatal bozukluklar: Anormal uterus kasılmaları, uterin rüptür/ perforasyon, plasenta retansiyonu, inkomplet abortus (tamamlanmamış düşük), erken doğum, fetal ölüm.

Konjenital ve kalıtsal/ genetik bozukluklar: Doğum defektleri

Üreme sistemi ve göğüs bozuklukları: Uterin hemoraji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar: Üşüme, ateş

Diğer: Ödem genellikle hipertansiyon ya da renal foksiyon bozukluğu olan hastalarda

Çok seyrek vakalarda NSAİİ tedavisi ile enfeksiyonlarla ilgili enflamasyonun kötüleşmesi bildirilmiştir.

Onaylanmamış endikasyonlarda misoprostolün kullanımını takiben literatürlerde veya klinik çalışmalarda birçok yan etki bildirilmiştir. Bunlar; anormal uterus kasılması, uterus kanaması, plasenta retansiyonu, amniyotik sıvı embolisi, inkomplet abortus ve erken doğumdur

Kesin ve/veya güvenilir denominatör ve numeratör verilerin eksikliği durumunda, pazarlama sonrası güvenlik verileri kapsamında toplanan spontan yan etki raporlama sistemi ile medikal yönden anlamlı herhangi bir istenmeyen yan etkinin oluşma sıklığını belirlemez.

Advers reaksiyonların relatif frekansının raporlanması ile ilgili olarak pazarlama sonrasında, istenmeyen etkiler arasında gastrointestinal yan etkiler en çok sıklıkta görülenidir (tüm raporların yaklaşık % 45’i). Bunu kütanöz/hipersensitivite tipi reaksiyonlar takip eder. Bu durum NSAİİ sınıfı ilaçlarda görülen yan etki profiline uygundur.

Klinik denemeler ve epidemiyolojik veriler diklofenak kullanımının özellikle yüksek dozlarda (günlük 150 mg) ve uzun dönem tedavide arteriyal trombotik riskinin az miktarda artışına sebep olabileceğini öne sürmüştür (örneğin miyokardiyal infarktüs ve inme) (Bkz. Bölüm 4.4 Özel uyarılar ve özel kullanım tedbirleri).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ARTHROTEC®'in toksik dozları belirlenmemiştir ve doz aşımı konusunda bir deneyim yoktur. Doz aşımı esnasında ARTHROTEC®'in farmakolojik etkileri şiddetlenebilir. NSAİİ'ler ile zehirlenmelerde semptomatik tedavi ve destekleyici tedavi esastır. İlacın içilmesinin üzerinden çok zaman geçmemiş vakalarda kusma, gastrik lavaj ve aktif kömür kullanılarak ilacın emiliminin engellenmesi yönündeki önlemler uygundur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiinflamatuarlar ve Antiromatik Ürünler

ATC kodu: M01AB55

ARTHROTEC® artrit semptomlarının ve bulgularının tedavisinde etkili bir NSAİİ ilaçtır.

Bu etki antiinflamatuar, analjezik özelliklere sahip diklofenak molekülünün sayesinde.

ARTHROTEC® ayrıca gastroduodenal mukozanın bütünlüğü için temel olan faktörleri artıran sentetik prostaglandin E₁ analogu ve gastroduodenal mukozal koruyucu bileşeni olan misoprostolü içerir.

ARTHROTEC®'in günde iki kez alımı, günde üç kez alımından; 200 mikrogram misoprostol daha az olmasına rağmen aynı günlük diklofenak dozu (150 mg) sağlar ve bazı hastalarda daha iyi bir teröpatik oran sunmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tek bir tablette, birlikte verilen diklofenak sodyum ve misoprostolün farmakokinetiği ayrı ayrı verildiklerindeki benzer bir profil gösterir. Bu iki ilaç arasında farmakokinetik bir etkileşim yoktur, sadece diklofenak sodyumun C_{maks} değeri misoprostol ile birlikte alındığında az miktarda düşer.

Emilim:

Diklofenak sodyum oral olarak alındığı zaman gastrointestinal sistemden hızla emilir. Gastrointestinal kanaldan tamamen emilmesine rağmen, ilk geçiş metabolizması nedeniyle, diklofenakın % 50'si sistemik dolaşıma geçer. Tek doz olarak verildiğinde, pik plazma seviyesine 2 saatte erişilir (1-4 saat). Plazma- konsantrasyon eğrisi altında kalan alan (EAA) doza bağlıdır ve 25 mg ile 150 mg aralığındadır. Diklofenak sodyum absorpsiyonunun miktarı yiyeceklerden önemli bir şekilde etkilenmez. Diklofenak absorpsiyonunun kararlı durumu ARTHROTEC®'in yemeklerle birlikte alımını takiben azalır, C_{maks} ve EAA sırasıyla yaklaşık %40 ve %20 azalır.

Dağılım:

Klirens ve dağılım hacmi sırasıyla yaklaşık 350 ml/dak ve 550 ml/kg'dır. Diklofenak sodyumun %99'dan daha fazlası geri dönüşümlü olarak insan plazma albuminine bağlanır ve bu durum yaşa bağlı gözükmemektedir.

Biyotransformasyon:

Terminal yarı ömür yaklaşık 2 saattir.

Eliminasyon:

Diklofenak sodyum metabolize olduktan sonra glukoronoit ve sülfat konjüгатları halinde idrar ve safra yolu ile atılır. Yaklaşık % 65 oranında idrar yoluyla, % 35 oranında safra yoluyla olmak üzere vücuttan atılır. Ana molekülün %1'inden daha azı değişmeden atılır.

Misoprostol

Emilim:

Misoprostol hızlı ve büyük ölçüde absorbe olur ve yaklaşık yarılanma ömrü $t_{1/2}$ 30 dakika olan aktif formu misoprostol aside dönüşür.

Dağılım:

Çoklu doz çalışmalarında misoprostol asid birikimi görülmemiştir. Misoprostol asitin serum protein bağlaması %90'dan daha azdır.

Biyotransformasyon:

Plazma kararlı durumuna 2 günde erişir.

Eliminasyon:

Uygulanan dozun yaklaşık % 70'i temel olarak biyolojik olarak inaktif metabolitler şeklinde idrarla atılır.

ARTHROTEC® ile 75 mg diklofenak ve 200 mikrogram misoprostol bileşenlerinin ayrı ayrı alındığı farmakokinetikleri kıyaslayan tekli ve çoklu doz çalışmaları yürütülmüştür. Diklofenakın iki metod arasındaki biyoeşdeğerliği EAA ve absorpsiyon hızı (C_{maks}/EAA) ortadadır. Hızlandırılmış koşullarda kararlı durum karşılaştırmasında biyoeşdeğerlik EAA cinsinden açıktır. Gıda, hem ARTHROTEC® hem de diklofenak ve misoprostolün birlikte alınımında absorpsiyon hızını azaltır. Tok karna kararlı durumda hemen hemen aynı EAA ortalamasına sahip olsalarda, istatikselsel olarak biyoeşdeğer bulunmamıştır. Bu durum belli varyasyon katsayılarına bağlı olmasına rağmen, geniş belli başlı değişkenler arasında diklofenak ile gerçekleşen büyük ölçüde metabolizmaya ilk geçişi ve absorpsiyon zamanıdır.

Günde iki kez ARTHROTEC® ile günde üç kez 50 mg diklofenak/200 mikrogram misoprostol verildiğinde kararlı durum farmakokinetiklerinin kıyaslanması EAA (0-24 s) cinsinden biyoeşdeğerlik ortadadır. Her iki dozajda günlük toplam 150 mg diklofenak sağlamaktadır.

Misoprostolün alınımına göre biyoeşdeğerlik tekli doz ARTHROTEC® ya da tek başına misoprostol alınımından sonra açıklanabilir. Kararlı durum halinde ARTHROTEC® alınımından sonra gıda misoprostol C_{maks} azalır ve kısmen absorpsiyon gecikir ama EAA eşittir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kombine kullanımın verildiği hayvan çalışmalarında, misoprostolün eklenmesi diklofenakın toksik etkilerini artırmamaktadır. Ayrıca kombinasyonun teratojenik ya da mutojenik olmadığı gösterilmiştir. Her iki bileşenin de karsinojenik potansiyeli olduğuna dair kanıt yoktur.

Hayvanlardaki tavsiye edilen terapötik misoprostol dozun katları gastrik mukozal hiperplaziye neden olmuştur. E-serisi prostoglandinlere karşı gelişen bu karakteristik cevabı bileşiğin bırakılması sonucu normale geri döner.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Mısır nişastası
PVP K 30
Magnezyum stearat
Metakrilik asit kopolimer tip C
Sodyum hidroksit
Talk
Trietil sitrat
Hipromelloz (HPMC)
Krospovidon
Koloidal susuz silika
Hidrojene kastor yağı

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü :

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C nin altındaki oda sıcaklığında kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Poliamid Al. folyo-PVC / Al. folyo

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel : 0 212 310 70 00
Faks : 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

04.02.2011 – 130/82

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:04.02.2011
Ruhsat yenileme tarihi: 04.02.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ