

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARTHROTEC® 50 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Diklofenak Sodyum	50.00 mg
Misoprostol*	200 mikrogram

* misoprostol HPMC içindeki 1:100'lük dispersiyonu halinde kullanılır.
Her bir tablet 50 mg enterik kaplı diklofenak sodyum çekirdek üzerinde 200 mikrogram misoprostolden oluşur.

Yardımcı maddeler:

Laktoz	13.00 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 "1411" üzerinde dairesel olarak "SEARLE", diğer yüzünde dairesel olarak "AAAA" baskılı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ARTHROTEC, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç(NSAİİ) diklofenak ile birlikte misoprostola ihtiyaç duyan hastalarda endikedir.

ARTHROTEC'in misoprostol bileşeni NSAİİ'nin neden olduğu ve gastrik ve duodenal ülser profilaksininin ihtiyaç duyulduğu özel durumlarda endikedir.

ARTHROTEC'in diklofenak bileşeni ise osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artrit, akut kas iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve ağrılı adet görme (dismenore) tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Semptomları kontrol altına alabilecek en kısa süreli, etkili en düşük doz ile istenmeyen etkiler minimize edilebilir (Bkz. Bölüm4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Erişkinlerde:

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

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 etkililiği ve güvenliliği çocuklarda kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik 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 Gİ 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. Bu tip hastalarda NSAİİ'lere karşı şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaktik benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
- Koroner arter by-pass greftleme ameliyatı (KABG) öncesinde operasyon esnasında oluşacak ağrının tedavisinde (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),
- Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- İskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve konjestif kalp yetmezliği (NYHA sınıflandırması II-IV) durumlarında.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler etkiler

- NSAİİ'ler, ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard enfarktüsü ve inme risklerinde ölümcül olabilecek artışlara sebep olabilirler. Bu risk kullanım süresiyle birlikte artabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalıkla ilgili risk faktörü taşıyan hastalarda bu risk en yüksek düzeydedir (Bkz. Uyarılar).
- ARTHROTEC, koroner arter bypass grefti (CABG) cerrahisi durumlarında, perioperatif ağrı tedavisi için kontrendikedir (Bkz. Uyarılar).

Gastrointestinal etkiler

- NSAİİ'ler; mide, ince bağırsak veya kalın bağırsak inflamasyonu, kanaması, ülserasyonu ve perforasyonu da dahil ölümle sonuçlanabilecek ciddi gastrointestinal yan etkilere sahip olabilirler. Bu etkiler, kullanım sırasında her an, uyarıcı semptomlar göstermeden ortaya çıkabilir. Ciddi gastrointestinal etkiler için yaşlılar en büyük risk grubunu oluşturur (Bkz. 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.

Kardiyovasküler Trombotik Olaylar

Çeşitli COX-2 seçici ve seçici olmayan NSAİİ'lerle üç yıla kadar süreyle yapılan klinik çalışmalarda, ciddi kardiyovasküler (CV) trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde ölümcül olabilecek artışlar olduğu gösterilmiştir. Klinik denemeler ve epidemiyolojik bilgiler özellikle yüksek dozlarda (günlük 150 mg) ve uzun dönem tedavilerinde diklofenak kullanımının ciddi arteriyal trombotik olayların (örneğin miyokard infarktüsü ya da felç) riskini artırdığını göstermektedir. COX-2 seçici ve seçici olmayan bütün NSAİİ'ler aynı riski taşıyabilir. Bilinen bir CV hastalığı olan ya da CV hastalık için risk faktörleri taşıyan hastalar daha büyük risk altında olabilir. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda advers CV olaylar ile ilgili potansiyel riski en aza indirmek için, etkili olan en düşük dozlar mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Sağlık mesleği mensupları hastaların diklofenak tedavisine devam etme gerekliliğini düzenli olarak tekrar değerlendirmelidir.

Diklofenak tedavisine, kardiyovasküler olaylar için önemli risk faktörlerini (örneğin, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, sigara gibi) taşıyan hastalarda, ancak dikkatli bir değerlendirme sonrasında başlanmalıdır. Özellikle yüksek dozda kullanımında (günlük 150 mg) ve uzun süreli tedavilerde bu riskin arttığı görülmüştür. Bu yüzden, diklofenak tedavisinde mümkün olan en kısa tedavi süresi ve en düşük etkili doz tercih edilmelidir. Sağlık mesleği mensuplarının hastaların diklofenak tedavisine devam etme gerekliliğini düzenli olarak tekrar değerlendirmelidir.

Kardiyovasküler semptomları olmasa bile doktorlar ve hastalar, bu tip olayların gelişimi için hazırlıklı olunmalıdır. Hastalar göğüs ağrısı, nefes darlığı, güçsüzlük, düzgün konuşma yetisinde bozulma gibi belirti ve semptomlara dikkat etmeli ve bunlardan herhangi birini fark etmeleri durumunda doktora başvurmalıdırlar. Hastalar ciddi kardiyovasküler toksisite semptomları ve göstergeleri hakkında ve bunlar oluşursa yapılacak basamaklar hakkında bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Eş zamanlı aspirin kullanımının NSAİİ kullanımı ile ilişkili ciddi CV trombotik olaylar ile ilgili artmış riski azalttığına dair tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. Aspirinin NSAİİ ile eş zamanlı kullanılması, ciddi Gİ olaylarla ilgili riski artırmaktadır (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

CABG cerrahisinden sonraki ilk 10-14 gün içinde görülen ağrının tedavisinde COX-2 seçici NSAİİ kullanımının araştırıldığı, kontrollü olarak gerçekleştirilen iki büyük klinik çalışmada, miyokard enfarktüsü ve inme insidansının arttığı saptanmıştır (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Hipertansiyon

ARTHROTEC de dahil olmak üzere bütün NSAİİ'ler, hipertansiyon ya da daha önceden mevcut hipertansiyonun kötüleşmesiyle kardiyovasküler olayların insidansının artmasına sebep olabilir. Tiazidler ya da loop diüretikler alan hastalarda NSAİİ kullanımı, bu tedavilere yanıtın bozulmasına neden olabilir. Diklofenak / misoprostol kombinasyonunu içeren

NSAİİ'ler hipertansiyon hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Kan basıncı diklofenak / misoprostol tedavisinin başlangıcında ve devamında yakın olarak gözlemlenmelidir.

Konjestif Kalp Yetmezliği ve Ödem

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

Gastrointestinal etkiler- ülserasyon, kanama ve perforasyon riski

ARTHROTEC de dahil olmak üzere NSAİİ'ler, ölümcül olabilen inflamasyon, kanama, ülser, mide, ince bağırsak ya da kalın bağırsakta perforasyon gibi ciddi gastrointestinal (Gİ) advers etkilere sebep olabilirler. Hastalar bunları gösteren epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemez gibi belirti ve semptomlar fark ettikleri takdirde doktora başvurmaları ve bu takibin önemi konusunda uyarılmalıdır. Diklofenak/misoprostol alan hastalarda kanama ya da ülserasyon oluştuğunda, tedavi kesilmelidir. Bu etkiler geçmişte ciddi Gİ etkileri olan hastalarda ya da uyarıcı olan veya olmayan semptomlarla, tedavi süresince herhangi bir anda oluşabilir.

NSAİİ'ler, ülser ya da gastrointestinal kanama geçmişi olan hastalarda son derece dikkatle kullanılmalıdır.

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, Gİ kanaması ya da iltihabi durumları olan hastalar, sigara/alkol kullanan hastalar ve genel sağlık durumu kötü olan hastalar bu tip Gİ komplikasyonlarının gelişmesi açısından yüksek risk altındadırlar.

Gİ toksisite hikayesi olan hastalar, özellikle yaşlı olanlar, tedavinin başında gerçekleşebilecek herhangi bir anormal abdominal semptomu (özellikle Gİ 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. Ölümcül Gİ olaylarla ilgili spontan bildirimler en çok yaşlı ve güçten düşmüş hastalarda gerçekleşmektedir; bu nedenle bu popülasyonu tedavi ederken özel dikkat gösterilmelidir.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda advers Gİ olaylar ile ilgili potansiyel riski en aza indirmek için, etkili olan en düşük dozlar mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Hastalar ve hekimler NSAİİ tedavisi sırasında görülebilecek Gİ ülserasyon ve kanama risklerine karşı dikkatli olmalı ve ciddi bir Gİ advers olaydan şüphelenildiğinde acilen yeni bir değerlendirme ve tedavi başlatılmalıdır. Bu da, ciddi Gİ advers olay olasılığı ortadan kaldırılana kadar NSAİİ kullanımına ara verilmesini kapsamalıdır. Yüksek risk altındaki hastalar için, NSAİİ'leri içermeyen alternatif tedavi şekilleri düşünülmelidir.

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

Renal Etkiler

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 dekompanseasyona 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, diüretik ve ADE inhibitörleri kullanan hastalar ve yaşlılar bu tip reaksiyonlarda yüksek risk altındadırlar. Bu tip hastalar NSAİİ'ler ile tedavi edilirken dikkatli gözlenmelidir.

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.

İlerlemiş renal hastalık

ARTHROTEC'in ilerlemiş renal hastalığı olan hastalarda kullanımı ile ilgili olarak kontrollü klinik çalışmalardan elde edilmiş herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilerlemiş renal hastalığı olan hastalarda ARTHROTEC'in kullanımı tavsiye edilmemektedir. Eğer kullanımı zorunlu ise, hastanın renal fonksiyonunun yakından takip edilmesi tavsiye edilir.

Anafilaktoid reaksiyonlar

ARTHROTEC'e daha önce bilinen maruziyeti bulunmayan hastalarda, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi anafilaktoid reaksiyonlar (solunum güçlüğü, yüzde ve boğazda şişme) görülebilir. ARTHROTEC aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak, nazal polipli veya polipsiz riniti olan hastalarda ya da aspirin veya diğer NSAİİ'leri aldıktan sonra şiddetli, ölümcül bronkospazm geçiren hastalarda görülür (bkz. Bölüm 4.3.Kontrendikasyonlar ve bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Önceden Mevcut Olan Astım). Anafilaktoid reaksiyonların meydana geldiği durumlarda acil yardım istenmelidir.

Deri reaksiyonları

ARTHROTEC de dahil olmak üzere diklofenak/misoprostol içeren NSAİİ'lerin kullanımında ekfoliyatif dermatiti, Steven-Johnson sendromunu ve toksik epidermal nekrolizi (TEN) içeren bazıları fatal olan ciddi deri reaksiyonları seyrek olarak bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu durumlar herhangi bir belirti vermeden ortaya çıkabilse de, hastalar deri döküntüleri ve kabarcıklar, ateş ya da kaşıntı gibi diğer aşırı duyarlılık belirti ve semptomları konusunda dikkatli olmalı ve bunları gösteren herhangi bir belirti ve semptom fark ettikleri takdirde doktora başvurmalıdırlar. Tedavinin başlangıcında çoğunlukla ilk bir ayında hastalar bu olaylarla ilgili yüksek risk altında olarak gözüktür. Deri döküntüsü, mukozal lezyonlar veya hipersensitivitenin diğer işaretleri ilk görüldüğü anda diklofenak / misoprostol bırakılmalıdır.

Gebelik

Geç gebelik döneminde, ductus arteriosus'un erken kapanmasına neden olduğundan diğer NSAİİ'ler gibi ARTHROTEC'in kullanımından da kaçınılmalıdır.

ÖNLEMLER

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

Genel

ARTHROTEC kortikosteroidlerin yerine ya da kortikosteroid eksikliğinin tedavisinde kullanılmaz. Kortikosteroidlerin ani olarak bırakılması hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Uzun süredir kortikosteroid tedavisi gören hastalarda kortikosteroidlerin kesilmesine karar verilmesi durumunda, tedavi kademeli bir şekilde azaltılarak sona erdirilmelidir.

ARTHROTEC'in ateş ve enflamasyonu azaltıcı farmakolojik aktivitesi, bu tanısal belirtilerin, enfeksiyöz olmadığı varsayılan ağrılı durumların komplikasyonlarının saptanmasındaki yararlılığını azaltabilir.

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

Hepatik etkiler

ARTHROTEC de dahil olmak üzere NSAİİ kullanan hastalarda, sınır düzeylere yükselmiş bir ya da daha fazla karaciğer testi ortaya çıkabilir. Bu anormal laboratuvar sonuçları ilerleyebilir ya da aynı kalabilir veya geçici olup tedavi devam ettirildiğinde ortadan kalkabilir. Ortalama 18 ay diklofenak verilen hastaların yer aldığı bir çalışmada hastaların %3.1'inde ALT/AST artışı görülmüştür. ALT/AST değerinin artışı genellikle 1-6 ay arasında görülür. Yapılan klinik çalışmalarda diklofenak almış hastalarda hepatit görülmüş olup pazarlama sonrası deneyimlerde karaciğer nekrozu, ölümcül şiddetli hepatit, sarılık ve hepatik yetmezliğinin de dahil olduğu bazıları ölümcül hepatik reaksiyonlar bildirilmiştir. Karaciğer bozukluğunu düşündürülen semptomlar ve/veya belirtiler gösteren hastalar ya da karaciğer testlerinde anormal sonuçlar elde edilen hastalar, ARTHROTEC ile tedavileri devam ederken, daha şiddetli hepatik reaksiyonların gelişimini gösteren deliller açısından değerlendirilmelidir. Eğer anormal karaciğer testleri ortaya çıkmış veya test sonuçları kötüleşmiş ise veya klinik belirti ve semptomlar karaciğer hastalığının geliştiğine işaret ediyorsa ya da sistemik manifestasyonlar ortaya çıkarsa(örn. eozinofili, döküntü vb.) ARTHROTEC ile tedavisi sonlandırılmalıdır.

Hematolojik etkiler

ARTHROTEC de dahil olmak üzere NSAİİ'leri kullanan hastalarda bazen anemi görülmektedir. Bunun sebebi sıvı tutulumu, gizli ya da şiddetli GI kanama ya da eritropoez üzerinde henüz tamamen tanımlanmamış bir etkiden kaynaklanabilir. ARTHROTEC de dahil olmak üzere NSAİİ'leri uzun süreli kullanan hastaların herhangi bir anemi belirtisi göstermeleri durumunda hemoglobin ya da hematokrit değerlerini kontrol ettirmeleri gerekir. NSAİİ'lerin trombosit agregasyonunu inhibe ettikleri ve bazı hastalarda kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri daha az miktarda, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Koagülasyon bozuklukları olan veya antikoagülan kullananlar gibi trombosit fonksiyon değişikliğinden olumsuz etkilenebilecek hastalar, ARTHROTEC kullanımı sırasında dikkatle takip edilmelidir. Kan bozuklukları ya da pıhtılaşma bozukluklarında ya da serebrovasküler kanama hikayesi olan hastalarda ekstra gözetim tavsiye edilir.

Önceden Mevcut Olan Astım

Bronşial astım veya alerjik hastalığı olan ya da hikayesi bulunan kişilerde NSAİİ'ler bronkospazmı tetikleyebilir. Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı ile ölümcül olabilen şiddetli bronkospazm ilişkilendirilmiştir. Aspirine duyarlı hastalarda, aspirinle diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar arasında bronkospazmı da kapsayan çapraz reaktivite bildirilmiş olduğundan, ARTHROTEC bu tip aspirin duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalı ve daha önceden astımı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Laboratuvar Testleri

Gİ sistem ülser ve kanamaları uyarıcı semptomlar olmaksızın ortaya çıkabileceği için doktorlar Gİ kanama semptom ve belirtilerini takip etmelidir. Uzun süreli NSAİİ tedavisi gören hastalar periyodik olarak, CBC ve kimyasal profillerini kontrol ettirmelidir. Eğer karaciğer ya da renal hastalık gelişimi ile uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse ve sistemik belirtiler (örn. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa ya da anormal karaciğer testleri değişmiyor veya kötüleşiyorsa ARTHROTEC'in kullanımını sona erdirilmelidir.

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 bu ilaçların yüksek dozları ile 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

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

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemlerde, ARTHROTEC'in bazı hastalarda furosemid ve tiazidlerin natriüretik etkilerini azaltabildiği gözlenmiştir. Bu etkiler, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlanmaktadır. NSAİİ'lerle eş zamanlı tedavilerde; hasta, renal bozukluk belirtileri için ve diüretik etkililikten emin olmak için yakından gözlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Potent CYP2C9 inhibitörleri (örn. Sülfınpirazon, vorikonazol) diklofenakın pik plazma konsantrasyonunu ve diklofenak maruziyetini anlamlı bir şekilde artırır. Bu yüzden diklofenak ile birlikte reçetelenirken dikkatli olunmalıdır.

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

NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde yükselme ve renal lityum klirensinde azalmalara neden olmaktadır. Lityum için minimum konsantrasyon artışı % 15, renal klirens azalması ise % 20'dir. Bu etkiler, NSAİİ'nin renal prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlanmaktadır. Bu nedenle, NSAİİ'ler ve lityum eş zamanlı kullanıldığında hastalar lityum toksisitesi ihtimaline karşı dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

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 artırabilir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Varfarin ve NSAİİ'lerin Gİ kanama üzerindeki etkileri sinerjiktir. İki ilacı birlikte alan kullanıcılardaki ciddi Gİ kanama riski ilaçlardan sadece birini kullananlardakinden daha yüksektir.

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. NSAİİ'lerin tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikimini rekabetçi şekilde inhibe ettikleri bildirilmiştir. Bu, metotreksat toksisitesini artırabileceklerine işaret etmektedir. NSAİİ'ler metotreksatla eş zamanlı kullanılırken dikkat edilmelidir.

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

ARTHROTEC aspirinle alındığında; diklofenakın protein bağlama oranı azalırken serbest diklofenak klirensi değişiklik göstermez. Bu etkileşimin klinik anlamlılığı bilinmemektedir; ancak, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi ARTHROTEC'in aspirinle eş zamanlı kullanımı advers etkilerde artış potansiyeli nedeniyle genellikle önerilmemektedir.

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

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

Hayvan verileri NSAİİ'lerin kinolon antibiyotikleri kaynaklı konvulziyonların riskini artırabileceğini 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

Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda (örneğin dehidrate hastalarda ya da renal fonksiyonları tehlike altında olan yaşlı hastalarda) ADE inhibitörleri ile birlikte veya AIIA ile birlikte siklooksijenaz inhibitörü kullanımı renal fonksiyon bozukluklarını artırabilir (genellikle geri dönüşümlü olan akut böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere). Bu durum diklofenak/misoprostol ile ADE inhibitörü ya da AIIA alan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

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'dir.

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 tehdidine neden olabilir. Gebelikte kullanımını doğuştan özürlere sebep olabilir. Ayrıca diklofenak duktus arteriyozusun prematür kapanmasına sebep olabilir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar gebelik olmadığı belirlenene 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. Misoprostol, emzirilen bebeklerde diyare gibi istenmeyen etkilere sebep olabilir.

ARTHROTEC emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Etki mekanizması nedeniyle diklofenak/misoprostolün dahil olduğu NSAİİ'lerin kullanımı yumurta foliküllerinin çatlamasını geciktirebilir veya engelleyebilir. Bu durum bazı kadınlarda reversibl kısırlık ile ilişkilendirilmiştir. Gebe kalmada zorluk yaşayan veya kısırlık problemi olup olmadığı araştırılan kadınlarda diklofenak/misoprostolün dahil olduğu NSAİİ'lerin bırakılması düşünülmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NSAİİ'leri 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 (≥ 1/10)	Yaygın (≥ 1/100, <1/10)	Yaygın olmayan (≥ 1/1000, <1/100)	Seyrek (≥ 1/10000, < 1/1000)	Çok seyrek (<1/10000)	Bilinmiyor (Pazarlama sonrası deneyimler)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar						Aseptik menenjit ¹ , Vajinit
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Trombositopeni			Aplastik anemi, agranülositoz, hemolitik anemi, lökopeni, Trombosit agregasyon inhibisyonu
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Anaflaktik reaksiyonlar		Hipersensitivite , alerjik reaksiyonlar (anaflaksi ve anjiyoödem dahil)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları						Anoreksi, sıvı retansiyonu
Psikiyatrik hastalıklar		İnsomnia				Psikotik reaksiyonlar, oryantasyon bozuklukları, depresyon, anksiyete, kabuslar, duygudurum değişiklikleri, irritabilite
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı, sersemlik				Konvülsiyon, hafıza kaybı, uyuşukluk, tremor, tat bozuklukları, parestezi , inme
Göz hastalıkları						Görüş bozuklukları, bulanık görme
Kulak ve iç kulak hastalıkları						Kulak çınlaması
Kardiyak hastalıklar						Çarpıntı, kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü
Vasküler hastalıklar						Şok, hipertansiyon, hipotansiyon, vaskülit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar						Astım, pnömoni, dispne
Gastrointestinal sistem hastalıkları	Abdominal ağrı, diyare ² ,	Gaz çıkarma, kusma, gastrit,	Stomatit			Gİ kanama ³ , Gİ inflamasyon, Gİ ülserasyon, Gİ

	mide bulantısı, dispepsi	geğirme, konstipasyon, peptik ülser				perforasyon ³ , melena, hematemez, kolit, Crohn hastalığı, özofagus ile ilgili bozukluklar, ağız ülseri, glosit, dil ödemi, ağız kuruluğu, pankreatit
Hepato-biliyer hastalıklar		ALT yükselmesi, AST yükselmesi		Hepatit, sarılık	Karaciğer yetmezliği	Fulminant hepatit, kan bilirubin yükselmesi
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü, eritema multiforme, pruritus	Purpura, ürtiker	Anjiyoödem		Toksik epidermal nekroliz ⁴ , Stevens-Johnson sendromu ⁴ , büllöz dermatit, ekfoliyatif dermatit, Henoch-Schonlein purpurası, mukokutanöz reaksiyonlar, veziküler döküntü, fotosensitivite reaksiyonları, alopesi, ürtiker, kutanöz reaksiyonlar (döküntü ve büllöz erüpsiyon)
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları						Böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, renal papiller nekroz, interstisyel nefrit, nefrotik sendrom, proteinüri, hematüri, böbrek bozukluğu, glomerulonefrit, membranöz glomerulonefrit, glomerulonefrit minimal lezyon
Gebelik, puerperium durumları ve						Intrauterin ölüm, uterin rüptür,

perinatal hastalıklar						inkomplet abortus (tamamlanmamış düşük), erken doğum, gebeliğin anaflaktoid sendromları, plasenta veya membran retansiyonu, anormal uterus kasılmaları, fetal ölüm, amniyotik sıvı embolisi
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Menoraji, metroraji, intermenstrual kanama, vajinal kanama, postmenopozal kanama, dismenore, menstrual bozukluklar, uterin krampı			Uterin hemoraji, kadın üreme kabiliyetinde azalma
Konjenital ve kalıtsal/genetik bozukluklar						Doğum defektleri
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar						Ödem ⁵ , göğüs ağrısı, yüz ödemi, yorgunluk, ateş, inflamasyon, ürperme
Araştırmalar		Kan alkalin fosfataz artışı				Hemoglobinde azalma
Yaralanma ve zehirlenme						Uterus perforasyonu

¹ Aseptik menenjit semptomları (baş ağrısı, boyun tutulması, mide bulantısı, kusma, ateş veya bilinç bozukluğu) NSAİİ'ler ile tedavi sırasında rapor edilmiştir. Otoimmün hastalıklardan (örn. Lupus eritematozis, karışık bağ doku bozuklukları) muzdarip olan hastaların daha fazla risk altında olduğu görülmüştür.

² Diyare genellikle hafif-orta şiddetli ve geçicidir. ARTHROTEC eğer yemeklerle birlikte alınır ve beraberinde özellikle magnezyum içeren antiasitler kullanılmaz ise azaltılabilir.

³ Gİ perforasyon veya Gİ kanaması özellikle yaşlılarda bazen ölümcül olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

⁴ Bazıları ölümcül olan ciddi deri reaksiyonları çok seyrek olarak rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

⁵ Özellikle hipertansiyonu veya böbrek yetmezliği olan hastalarda (bkz . Bölüm 4.4).

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 çalışmalar ve epidemiyolojik veriler, diklofenak kullanımının özellikle yüksek dozlarda (günlük 150 mg) ve uzun dönem tedavide arteriyel trombotik olayların (örneğin miyokardiyal infarktüs ve inme) riskini arttırdığına işaret etmektedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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: Antienflamatuvarlar ve Antiromatik Ürünler

ATC kodu: M01AB55

ARTHROTEC artrit semptomlarının ve bulgularının tedavisinde etkili bir NSAİİ' dir.

Bu etki antiinflamatuvar, 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tek bir tablette, birlikte verilen diklofenak ve misoprostolun farmakokinetiği ayrı ayrı verildiklerindeki benzer bir profil gösterir. Bu iki ilaç arasında farmakokinetik bir etkileşim yoktur.

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.

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 glukuronit ve sülfat konjugatları 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 asit 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.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik 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 prostaglandinlere karşı gelişen bu karakteristik cevabı bileşiğin bırakılması sonucu normale geri döner.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalize selüloz
Hipromelloz (HPMC)
Laktoz monohidrat
Krospovidon
Mısır nişastası
Selüloz aseto ftalat
Povidon
Dietil ftalat
Hidrojenize hint yağı
Magnezyum stearat
Kollodial silika susuz
Talk

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

Kutuda, poliamid Alu folyo PVC / Alu folyo blisterde 20 tablet.

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.
Muallim Naci Cad. No:55
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel : 0 212 310 70 00
Faks : 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

130/81

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:04.02.2011
Ruhsat yenileme tarihi: 04.02.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ