

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARTHROTEC® 75 mg / 200 mcg Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Diklofenak Sodyum	75mg
Misoprostol*	200 mikrogram

\* misoprostol HPMC içindeki 1:100'lük dispersiyonu halinde kullanılır.  
Her bir tablet 75 mg enterik kaplı diklofenak sodyum çekirdek üzerinde 200 mikrogram misoprostolden oluşur.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)	19,5 mg
Sodyum hidroksit	0,0656 mg
Hidrojen hint yağı	1,3 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 (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. Bölüm 4.4).

Erişkinlerde:

Günde iki 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 ve 4.4).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

ARTHROTEC'in etkililiği ve güvenliliği 18 yaşın altındaki 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 GI kanaması veya serebrovasküler kanaması gibi diğer aktif kanamaları olan hastalarda,
- Gebe kadınlarda veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda,
- Etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda (Bkz. Bölüm 4.4, 4.6 ve 4.8),
- Diklofenak, asetilsalisilik asit, diğer NSAİİ'ler, misoprostol, diğer prostaglandinler ya da diğer ürün içeriklerine bilinen hipersensitivitesi olan hastalarda,
- Asetilsalisilik asit 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. Bölüm 4.4).
- Koroner arter by-pass greftleme ameliyatı (KABG) öncesinde operasyon esnasında oluşacak ağrının tedavisinde (Bkz. Bölüm 4.4),
- Şiddetli böbrek ve şiddetli 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).

## **UYARILAR**

Düşük doz asetilsalisilik asit gerektiren hastalar dışında, diklofenak / misoprostolün COX-2 inhibitörlerini içeren sistemik NSAİİ'ler ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır; bu hastalarda dikkatli olunmalı ve hastalar yakından izlenmelidir. Sistemik NSAİİ'nin başka bir NSAİİ ile birlikte kullanımı gastrointestinal ülser ve kanama sıklığını artırabilir.

### **Çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlarda kullanımı (Bkz. Bölüm 4.3.)**

ARTHROTEC çocuk sahibi olma potansiyeli olan 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 arteriyel 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 başvurmalarıdır. Hastalar ciddi kardiyovasküler toksisite semptomları ve göstergeleri hakkında ve bunlar oluşursa yapılacak basamaklar hakkında bilgilendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3).

Eş zamanlı asetilsalisilik asit kullanımının NSAİİ kullanımı ile ilişkili ciddi CV trombotik olaylar ile ilgili artmış riski azalttığına dair tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. Asetilsalisilik asitin NSAİİ ile eş zamanlı kullanılması, ciddi Gİ olaylarla ilgili riski artırmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

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).

### **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 gözlemlene 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 başvurmalıdırlar 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 asetilsalisilik asit, kortikosteroidler, seçici serotonin geri alım inhibitörleri 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, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ya da asetilsalisilik asit gibi anti-platelet ajanları, ülser ya da kanama riskini artırabilen ilaçlar ile birlikte kullanan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmelidir. ARTHROTEC de dahil olmak üzere NSAİİ'lerin oral antikoagülanlarla birlikte kullanılması Gİ ve Gİ olmayan kanama riskini artırır ve dikkatle verilmelidir. Oral antikoagülanlar, varfarin/kumarin tipi ve yeni oral antikoagülanlar (örn., Apiksaban, dabigatran, rivaroksaban) içerir. Antikoagülasyon/İNR, varfarin/kumarin tipi antikoagülan alan hastalarda izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5). 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).

### **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 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, 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 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. ve Bkz. Bölüm 4.4). Anafilaktoid reaksiyonların meydana geldiği durumlarda acil yardım istenmelidir.

### **Deri reaksiyonları**

ARTHROTEC de dahil olmak üzere diklofenak/misoprostol içeren NSAİİ'lerin kullanımında eksofoliyatif 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 ayda 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 kullanılarak yan etkiler minimize edilebilir.

### **Genel**

ARTHROTEC kortikosteroidlerin yerine ya da kortikosteroid eksikliğinin tedavisinde kullanılamaz. 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'lar 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 yetmezliğin de dahil olduğu bazıları ölümcül hepatik reaksiyonlar bildirilmiştir. Karaciğer bozukluğunu düşündüren 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 Gİ 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 hemoglobinin ya da hematokrit değerlerini kontrol ettirmeleri gerekir. NSAİİ'lerin trombosit agregasyonunu inhibe ettikleri ve bazı hastalarda kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Asetilsalisilik asitin 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 antiinflatuvar 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 kullanımı 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 / antiinflatuvar 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.

ARTHROTEC'in içinde hidrojen hint yağı bulunmaktadır. Mide bulantısına ve ishale sebep olabilir.

### **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 NSAİİ'ler, renal prostaglandinler üzerindeki etkileri nedeni ile siklosporin nefrotoksisitesini artırabilir. Siklosporin ile birlikte uygulandığında, diklofenakın sistemsel etkisinde iki kat artış vardır. En düşük doz ARTHROTEC ile başlamak ve toksisite belirtilerini yakından izlemek tavsiye edilmektedir. NSAİİ'ler takrolimus ile birlikte verildiğinde nefrotoksisite 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, özellikle yüksek dozda metotreksat alan hastalarda 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 arttırabileceklerine 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 asetilsalisilik asit alındığında; diklofenakın protein bağlama oranı azalırken serbest diklofenak klirensi değişiklik göstermez. Bu etkileşimin klinik anlamlılığı bilinmemektedir; ancak, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi ARTHROTEC'in asetilsalisilik asitle eş zamanlı kullanımı advers etkilerde artış potansiyeli nedeniyle genellikle önerilmemektedir.

Diüretikleri içeren antihipertansifler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, anjiyotensin II antagonistleri (AIIA) ve beta-blokörleri: NSAİİ'ler diüretiklerin ve ADE



inhibitörleri, AİA ve beta-blokörler dahil olmak üzere diğer antihipertansif ilaçların etkinliğini azaltabilir.

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

Hayvan verileri NSAİİ'lerin kinolon grubu antibiyotiklerin kullanımından kaynaklı konvulziyonların riskini arttırabileceğini gösterir. NSAİİ ve kinolon alan hastalarda konvulziyon 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 AİA ve/veya diüretikler 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 AİA ve/veya diüretik alan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Diklofenak'ı hafif CYP2C9 inhibitörleri (örn. sülfonpirazon ve vorikonazol) ile birlikte reçetelerken dikkat edilmelidir; plazma konsantrasyonlarının tepe noktasında önemli ölçüde artış ve diklofenak metabolizması inhibisyonu nedeniyle diklofenak maruziyeti ile sonuçlanabilir. Diklofenak'ı orta şiddetli CYP2C9 inhibitörleriyle (örn. Flukonazol, mikonazol ve amiodaron) birlikte reçetelerken de dikkat edilmelidir. Diklofenak'ın bu orta şiddetli CYP2C9 ile eşzamanlı uygulanması ile ilgili çalışma yapılmamıştır ancak daha büyük bir etkileşime neden olması beklenmektedir.

Vorikonazol diklofenak'ın (50 mg tek doz) Cmaks (maksimum konsantrasyon) ve EAA (Eğri Altındaki Alan) değerlerini sırasıyla %114 ve %78 oranında arttırmıştır.

### **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 hamile kalmayı planlayan kadınlarda kontrendikedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ise tedavi süresince etkili doğum kontrolü kullanmak zorundadırlar.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara diklofenak-misoprostol tedavisi öncesinde teratojenisite riski konusunda mutlaka bilgi verilmelidir. Gebelik olasılık dışı bırakılıncaya kadar tedaviye başlanmamalı ve kadınlara tedaviye başlarken yeterli doğum kontrol yöntemleri konusunda ayrıntılı tavsiyeler verilmelidir. Gebelikten şüphe edildiği takdirde, tedavinin hemen kesilmesi gerekir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.8).

## **Gebelik dönemi**

ARTHROTEC gebelikte kontrendikedir.

### Misoprostol:

Misoprostol rahimde kasılmalara yol açarak düşük, prematür doğum, fetus ölümü ve fetusta malformasyonlara neden olur. İlk trimesterde misoprostole maruz kalan gebeliklerde %2 insidans oranına sahip kontrol grubuna kıyasla yaklaşık 3-kat risk artışı bildirilmiştir. Özellikle, misoprostole doğum öncesinde maruz kalmak Moebius sendromu (el ayak defektleri eşliğinde ya da bunlar olmaksızın hipomimi, emme ve yutma ve göz hareketleri sorunlarına yol açan konjenital yüz felci); amniyotik bant sendromu (kol ve bacaklarda deformiteler/ amputasyonlar, diğerlerinin arasında özellikle çarpık ayak, akeyri, oligodaktili, yarık dudak) ve santral sinir sistemi anomalileri (anensefali, hidrosefali, serebellar hipoplazi, nöral tüp defektleri gibi serebral ve kranyal anomaliler). Artrogripoz gibi başka defektler de gözlenmiştir.

Sonuç olarak:

- Kadınlar teratojenisite riski konusunda bilgilendirilmelidir.
- Hasta rahim içinde misoprostole maruz kaldıktan sonra gebeliğine devam etmek istediği takdirde, gebeliğin kol ve bacaklara ve kafaya özel dikkat göstererek dikkatli bir şekilde ultrason taramayla izlenmesi gerekir.

### Diklofenak:

Prostaglandin sentezinin engellenmesi gebeliği ve/veya embriyo/fetus gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler erken gebelikte prostaglandin sentezi inhibitörleri kullanımından sonra düşük ve kardiyak malformasyon ve gastroşizis riskinde artış olduğunu ortaya koymaktadır. Kardiyovasküler malformasyon mutlak riski %1'in altından yaklaşık %1,5'a çıkmıştır. Riskin doz ve tedavi süresiyle arttığı düşünülmektedir. Hayvanlarda prostaglandin sentezi inhibitörleri uygulamanın implantasyon öncesi ve sonrası kayıp ve embriyo-fetus ölümcüllüğünde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak, organogenetik dönemde prostaglandin sentezi inhibitörü verilen hayvanlarda, kardiyovasküler olanlar da dahil olmak üzere, çeşitli malformasyonların insidansında artış olduğu bildirilmiştir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde tüm prostaglandin sentezi inhibitörleri fetusu aşağıdakilere maruz bırakabilir:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriyozusun vaktinden önce kapanması ve pulmoner hipertansiyon eşliğinde);
- Oligo-hidroamniyoz ile birlikte böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilecek olan böbrek fonksiyonu bozukluğu.

Gebeliğin sonunda anneyi ve yenidoğanı aşağıdakilere maruz kalabilir:

- Kanama süresinde olası uzama, çok düşük dozlarda bile oluşabilecek antiagregan etki;
- Rahim içi kasılmalarının engellenerek gecikmeli veya uzamış doğumla sonuçlanması.

## **Laktasyon dönemi**

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

ARTHROTEC emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

## Üreme yeteneği / Fertilité

Etki mekanizması nedeniyle diklofenak/misoprostolün dahil olduğu NSAİİ'lerin kullanımını 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 diğér merkezi sinir sistemi rahatsızlıklarını 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 aşğıdaki tabloda özetlenmiştir. Ek olarak pazarlama sonrası araştırmalarda sıklığı hesaplanamayanların da dahil olduğu bazı yan etkiler tespit edilmiştir. NSAİİ'lerin doğası gereği en sık görülen yan etkiler gastrointestinaldir. Genel olarak, 65 yaş ve üzeri hastalarda (556 gönüllü) diklofenak/misoprostol advers olay profili daha genç hastaların (1564 gönüllü) profiline benzer bulunmuştur. Klinik açıdan anlamlı tek fark, günde üç kez diklofenak/misoprostol alan 65 yaş ve üzeri hastaların mide-bağırsak etkilerini daha az tolere etmesi olmuştur.

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

Organ Sistemi	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			Vajinal enfeksiyon			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Trombositopeni, lökopeni			Aplastik anemi, agranülositoz, hemolitik anemi, trombosit agregasyon inhibisyonu
Bağırsıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite	Anaflaktik reaksiyonlar		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			İştahta azalma			Sıvı retansiyonu
Psikiyatrik hastalıklar		İnsomnia	Depresyon, anksiyete	Kabuslar		Psikotik rahatsızlıklar, oryantasyon bozuklukları, duygudurum değişiklikleri, iritabilite

<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>		Baş ağrısı, sersemlik	Serebrovasküler olay, somnoloans, tremor, parestezi			Aseptik menenjit <sup>1</sup> , konvülsiyon, hafıza kaybı, disguzi,
<b>Göz hastalıkları</b>			Görmede bulanıklık			Görme bozukluğu
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>			Kulak çınlaması			
<b>Kardiyak hastalıklar</b>			Kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, çarpıntı			
<b>Vasküler hastalıklar</b>			Hipertansiyon	Hipotansiyon		Şok, vaskülit
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>			Dispne	Pnömoni		Astım,
<b>Gastrointestinal sistem hastalıkları</b>	Abdominal ağrı, diyare <sup>2</sup> , mide bulantısı, dispepsi	Gastrit, kusma, gaz çıkarma, geğirme, konstipasyon, peptik ülser, Gİ inflamasyon, Gİ ülser, duodenit, özefajit	Stomatit, melena, ağız ülseri, ağız kuruluğu, Gİ kanama <sup>3</sup>	Pankreatit, hematemez, kolit, özofagus ile ilgili bozukluklar, glosit		Gİ perforasyon <sup>3</sup> , Crohn hastalığı, dil ödemi
<b>Hepato-biliyer hastalıklar</b>				Hepatit, sarılık	Karaciğer yetmezliği	Fulminant hepatit
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>		Döküntü, pruritus	Purpura, ürtiker	Anjiyoödem, büllöz dermatit, fotosensitivite reaksiyonları, alopesi		Eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz <sup>4</sup> , Stevens-Johnson sendromu <sup>4</sup> , eksfoliyatif dermatit, Henoch-Schonlein purpurası, mukokutanöz reaksiyonlar, veziküler döküntü
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>						Böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, renal papiller nekroz, tubulointersüyel nefrit, interstisyel nefrit, nefrotik sendrom, proteinüri,

						hematüri, glomerülonefrit, glomerülonefrit minimal lezyon, glomerülonefrit, membranöz, böbrek bozukluğu
<b>Gebelik, puerperium durumları ve perinatal hastalıklar</b>						Fetal ölüm, inkomplet abortus (tamamlanmamış düşük), erken doğum, gebeliğin anaflaktoid sendromları, plasenta veya membran retansiyonu, anormal uterus kasılmaları,
<b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</b>			Menoraji, metroraji, vajinal kanama, post menopozal kanama, menstrual bozukluklar,	Meme ağrısı, dismenore,		Uterin hemoraji, uterus kasılması, infertilite (kadın üreme kabiliyetinde azalma)
<b>Konjenital ve kalıtsal/ genetik bozukluklar</b>		Fetusta malformasyonlar				
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>			Göğüs ağrısı, yüz ödemi, ödem <sup>2</sup> , ateş, ürperme, yorgunluk			İnflamasyon,
<b>Araştırmalar</b>		ALT yükselmesi, kan alkalin fosfataz artışı, hematokrit seviyesinde azalma	Kan bilirbun seviyesinde artma, AST yükselmesi			
<b>Yaralanma ve zehirlenme</b>						Uterus rüptürü, uterus perforasyonu

<sup>1</sup> 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.

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

<sup>3</sup> GI perforasyon veya GI kanaması özellikle yaşlılarda bazen ölümcül olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

<sup>4</sup> Bazıları ölümcül olan ciddi deri reaksiyonları çok seyrek olarak rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

<sup>5</sup> 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 denominator 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 arteriyal trombotik olayların (örneğin miyokardiyal infarktüs ve inme) riskini arttırdığına işaret etmektedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

#### 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.

#### **Semptomlar**

Diklofenak doz aşımına işaret edebilecek olan klinik belirtiler arasında gastrointestinal şikayetler, kafa karışıklığı, uyku sersemliği, baş ağrısı, baş dönmesi, oryantasyon bozukluğu, eksitasyon, koma, kulak çınlaması, bayılma veya konvülsiyon bulunur. Belirgin zehirlenme durumunda akut böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı olasıdır. Misoprostol doz aşımına işaret edebilecek klinik belirtiler sedasyon, tremor, konvülsiyon, dispne, karın ağrısı, ishal, ateş, çarpıntı, hipotansiyon veya bradikardi olmuştur.

#### **Tedavi**

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. Diürezin indüklenmesi, hastanın diklofenak doz aşımında böbrek yetmezliği geliştirmemesi şartıyla faydalı olabilir, bunun nedeni diklofenak ve misoprostol metabolitlerinin üreye salgılanmasıdır. Yüksek protein bağlanımı ve aşırı metabolizma nedeniyle, hemodiyaliz veya hemoperfüzyon gibi özel önlemlerin diklofenak veya misoprostol eliminasyonunun hızlandırılmasına yardımcı olma olasılığı bulunmamaktadır.

## 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 mukoza koruyucu bileşeni olarak, gastroduodenal mukozanın bütünlüğünü sürdüren bir takım faktörleri arttıran, sentetik prostaglandin E<sub>1</sub> analogu olan misoprostol içerir.

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

### 5.2. Farmakokinetik özellikler

#### Genel özellikler

Tek bir tablette, birlikte verilen diklofenak sodyum ve misoprostolun farmakokinetiği ayrı ayrı verildiklerindeki benzer bir profil gösterir. Bu iki ilaç arasında farmakokinetik bir etkileşim yoktur, sadece diklofenak sodyumun C<sub>max</sub> 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 absorpsiyonun kararlı durumu ARTHROTEC'in yemeklerle birlikte alımını takiben azalır, C<sub>max</sub> 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. Diklofenak metabolizmasına ağırlıklı olarak karaciğerdeki sitokrom P450 CYP2C9 aracılık eder. Diklofenak zayıf CYP2C9 metabolizörü oldukları bilinen hastalarda, metabolik klirensin düşmesi nedeniyle plazma düzeylerinde anormal artış meydana gelebileceğinden, bu tür öyküleri veya diğer CYP2C9 substratı deneyimleri nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır.

#### Biyotransformasyon:

Terminal yarı ömür yaklaşık 2 saattir.

#### Eliminasyon:

Diklofenak sodyum metabolize olduktan sonra glukoronoit ve sülfat konjüatları 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 dakikadır.

Dağılım:

Çoklu doz çalışmalarında misoprostol asit birikimi görülmemiştir. Misoprostol asitin serum protein bağlaması %90'dan daha azdır. Plazma kararlı durumuna 2 günde erişir.

Biyotransformasyon:

Misoprostol, aktif formu misoprostol aside dönüşür.

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 (Cmaks/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 olsalar da, istatistiksel 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 Cmaks 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. 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**

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)  
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  
Hidrojen hint 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**

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 PFE İlaçları A.S.  
Muallim Naci Cad No:55  
34347 Ortaköy-İSTANBUL  
Tel : (0-212) 310 70 00  
Faks : (0-212) 310 70 58

## **8. RUHSAT NUMARASI**

130/82

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi:04.02.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**  
04.10.2019