

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arthrotec, 50 mg + 200 mikrogrammi toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet modifitseeritult vabastav tablett sisaldab 50 mg diklofenaknaatriumit ja seda katab väliskihina 200 mikrogrammi misoprostooli.

INN. *Diclofenacum, Misoprostolum*


Abiaine:

Iga tablett sisaldab 13 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritult vabastav tablett.

Valged kuni valkjad ümmargused ja kaksikkumerad tabletid läbimõõduga 10...11 mm, ühel küljel märgistusega  ja teisel küljel 'Searle 1411'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Valu ja reumaatiliste haiguste sümptomaatiline ravi patsientidel, kellel on oht mittesteroidsest põletikuvastasest ainest põhjustatud peptilise haavandi tekkeks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kõrvaltoimete esinemist saab vähendada, kasutades väikseimat efektiivset annust lühima aja vältel, mis on piisav sümptomite kontrollimiseks. (vt lõik 4.4).

Täiskasvanud:

1 tablett 2...3 korda ööpäevas, söögi ajal. Tablette tuleb alla neelata tervelt, mitte närida.

Vanurid, neeru-, südame-, ja maksapuudulikkusega patsiendid:

Vanuritel, maksapuudulikkusega ning kerge- või mõõduka raskusastmega neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohaldamine vajalik, sest farmakokineetika ei ole kliiniliselt olulises ulatuses muutunud. Siiski peab vanurite, südame-, neeru- või maksapuudulikkusega patsientide seisundit hoolikalt jälgima (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Lapsed (alla 18-aastased):

Arthroteci efektiivsus ja ohutus lastel on kindlaks tegemata.

4.3 Vastunäidustused

Arthrotec on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

– aktiivse peptilise haavandi/hemorraagia või perforatsiooni või seedetrakti aktiivse verejooksu

- või mõne muu, näiteks tserebrovaskulaarse verejooksuga patsiendid.
- rasedad või naised, kes planeerivad rasedust.
 - ülitundlikkus diklofenaki, atsetüülsalitsüülhappe ja teiste MSPVA-de, misoprostooli või teiste prostaglandiinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
 - patsiendid, kellel atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-de manustamise tagajärjel on tekkinud astmahoog, urtikaaria või äge riniit.
 - operatsioonieelne valuravi pärgarteri šunteerimise korral.
 - raske neeru- või maksapuudulikkusega patsiendid.
 - väljakujunenud südame paispuudulikkus (NYHA II-IV), südame isheemiatõbi, perifeersetes arterites haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Vältida tuleb diklofenaki/misoprostooli kasutamist koos teiste MSPVA-dega (sh COX-2 inhibiitoritega).

Fertiilses eas naised (vt lõik 4.3)

Menopausieelses eas naised ei tohi Arthroteci kasutada, välja arvatud juhul, kui nad kasutavad tõhusat rasestumisvastast meetodit ning neid on nõustatud võimalike riskide asjus, mis võivad kaasneda ravimi kasutamisega raseduse ajal (vt lõik 4.6).

Ettevaatusabinõud

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis on sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.2 ning seedetrakti ja kardiovaskulaarsete riskide kohta allpool).

Neeru-, südame- või maksapuudulikkus

Neeru-, südame- või maksapuudulikkusega patsientide puhul on vajalik ettevaatus, kuna MSPVA-de (sh diklofenaki/misoprostooli) kasutamine võib põhjustada neerufunktsiooni halvenemist. Arthroteci tohib järgmiste seisundite puhul kasutada ainult erandolukordades tähelepaneliku kliinilise jälgimise all: kaugelearenenud südamepuudulikkus, kaugelearenenud neerupuudulikkus, kaugelearenenud maksahaigus, raske dehüdratsioon.

Suures uuringus, mille jooksul anti patsientidele diklofenakki keskmiselt 18 kuud, täheldati ALAT/ASAT tõusu 3,1%-l patsientidest. ALAT/ASAT tõus tekib tavaliselt 1...6 kuu jooksul. Kliinilistes uuringutes on diklofenakki saanud patsientidel täheldatud hepatiiti ja turuletulekujärgselt on kirjeldatud teisi maksaga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas ikterust ja maksapuudulikkust. Ravi ajal diklofenaki/misoprostooliga tuleb maksafunktsiooni jälgida kindlate ajavahemike järel. Kui diklofenaki/misoprostooli kasutatakse maksafunktsiooni häire korral, on tarvilik patsiendi jälgimine. Ravi diklofenakiga tuleb katkestada juhul, kui kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates püsivad või süvenevad, kui tekivad maksahaigusele viitavad nähud ja sümptomid või kui esinevad süsteemsed ilmingud (vt lõik 4.3).

Diklofenaki metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu (vt lõik 5.2). Ei ole uuritud, millises ulatuses võivad neerupuudulikkusega patsientidel metaboliidid organismis kumuleeruda. Nagu ka teiste MSPVA-de metaboliitide puhul, mida eritatakse neerude kaudu, tuleb märkimisväärse neerufunktsiooni kahjustusega patsiente hoolikalt jälgida.

Harva võivad MSPVA-d (sh diklofenak/misoprostool) põhjustada interstitsiaalset nefriiti, glomerulonefriiti, papillaarset nekroosi ja nefrootilist sündroomi. MSPVA-d inhibeerivad renaalse prostaglandiini sünteesi, millel on aga toetav roll renaalse perfusiooni säilitamises patsientidel, kelle neerude verevool ja vere ruumala on vähenenud. Nendel patsientidel võib MSPVA-de manustamine põhjustada märgatavat renaalset dekompensatsiooni, mille tõttu taastub pärast MSPVA-ravi lõppu tavaliselt ravieelne olukord. Sellise reaktsiooni tekkeoht on suurem patsientidel, kellel esinevad südame paispuudulikkus, maksatsirroos, nefrootiline sündroom ja väljendunud neeruhaigus. Selliseid patsiente tuleb MSPVA-ravi ajal hoolikalt jälgida.

Nagu kõigi MSPVA-de puhul, võib ka diklofenaki/misoprostooli kasutamise ajal tekkida esmakordselt või süveneda juba varasemalt teadaolev hüpertensioon, millest tulenevalt suureneb kardiovaskulaarsete haiguste risk. Hüpertensiooniga patsientidel tuleb MSPVA-sid, kaasa arvatud diklofenakki/misoprostooli, kasutada ettevaatusega. Ravi alguses diklofenaki/misoprostooliga ja kogu ravikuuri vältel tuleb hoolikalt jälgida vererõhku.

Kardiovaskulaarsete haiguste märkimisväärsete riskifaktoritega (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet, suitsetamine) patsiente tuleb ravida diklofenakiga üksnes pärast hoolikat kaalumist. Kuna diklofenakist põhjustatud kardiovaskulaarne risk võib suurenedada koos annuse ja toime kestusega, tuleb diklofenakki kasutada võimalikult lühikest aega ja väikseimat efektiivset päevaannust. Perioodiliselt tuleb uuesti hinnata patsientide valu sümptomaatilise leevendamise vajadust ja ravivastust.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et diklofenaki kasutamine, eriti suurtes annustes (150 mg ööpäevas) ja pikaajaliselt võib olla seotud tõsiste arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt või insult) esinemise riski vähese tõusuga.

Arstid ja patsiendid peaksid selliste nähtude avaldumise suhtes olema tähelepanelikud ka siis, kui eelnevaid kardiovaskulaarsüsteemi probleeme esinenud ei ole. Patsientidele tuleks rääkida raske kardiovaskulaarse toksilisusega kaasnevatest sümptomitest ja/või sellest, mida nende ilmnemisel teha (vt lõik 4.3).

Vereringe/Seedetrakt

MSPVA-d (sh diklofenak/misoprostool) võivad põhjustada tõsiseid seedetrakti kõrvaltoimeid, sh põletik, veritsus, haavandumine ja mao, peensoole või jämesoole perforatsioonid, mis võivad osutada ka surmavateks. Kui patsientidel tekib diklofenaki/misoprostooli võtmise ajal seedetrakti veritsus või haavandumine, tuleb ravi lõpetada. Need kõrvaltoimed võivad tekkida ükskõik millal ravi käigus koos hoiatavate sümptomitega või ilma, samuti patsientidel, kellel on anamneesis mõni varasem tõsine seedetraktiga seotud kõrvaltoime.

MSPVA-de kasutamisel on kõige suurem oht nende seedetrakti tüsistuste tekkimiseks patsientidel, keda ravitakse suuremate annustega, eakatel patsientidel, kardiovaskulaarsete haigustega patsientidel, samaaegselt atsetüülsalitsüülhapet kasutavatel patsientidel või patsientidel, kellel on praegu või on olnud varem anamneesis seedetrakti haigused, nagu haavandumine, seedetrakti veritsus või põletikulised seisundid.

Seetõttu tuleb diklofenakki/misoprostooli nimetatud patsientidel kasutada ettevaatusega ja ravi alustada väikseima võimaliku annusega (vt lõik 4.3).

Patsiendid, kellel on ravi ajal täheldatud seedetrakti kahjustust (eriti juhul, kui on tegemist eakate patsientidega), peavad eelkõige ravi algperioodis teavitama oma arsti ükskõik millises ebatavalises seedetraktiga seotud sümptomist (eriti seedetrakti verejooksust). Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad suurendada haavandi või seedetrakti verejooksu tekkeriski, nagu suukaudsed kortikosteroidid, antikoagulandid (nt varfariin), selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid (nt atsetüülsalitsüülhape), (vt lõik 4.5).

Nagu teised MSPVA-d, võib ka Arthrotec pärssida trombotsüütide agregatsiooni ja pikendada veritsusaega. Vereloom- ja koagulatsioonihäiretega või eelnenud tserebrovaskulaarse verejooksuga patsiente tuleb jälgida eriti hoolikalt.

Ettevaatus on vajalik seedetrakti haigustega patsientidel (nt haavandiline koliit, Crohn'i tõbi), sest ravi võib haigusprotsessi ägestada (vt lõik 4.8).

Ettevaatus on vajalik eakatel patsientidel ja kortikosteroididega, teiste MSPVA-dega või antikoagulantidega ravitud patsientide puhul (vt lõik 4.5).

Nahareaktsioonid

Seoses MSPVA-de (sh diklofenaki/misoprostooli) kasutamisega on väga harva täheldatud raskeid ja mõnikord isegi surmavaid nahareaktsioone, sh eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekroolüüs (vt lõik 4.8). Kõige suurem oht nimetatud kõrvaltoimete tekkeks on ravi varajastes etappides ja enamikul patsientidest ilmnevad need nähud esimese ravikuu jooksul. Diklofenaki/misoprostooli kasutamine tuleb lõpetada, kui ilmnevad esimesed nahalööbe, limaskestade kahjustuse ilmingud või teised ülitundlikkuse sümptomid.

Ülitundlikkus

MSPVA-d võivad bronhiaalastmat ja allergilisi haigusi põdevatel patsientidel põhjustada bronhospasmi.

Pikaajaline ravi

Kõiki patsiente, keda ravitakse pika aja vältel MSPVA-dega, tuleb vastavalt jälgida (näiteks neeru- ja maksafunktsiooni näitajad ning vere vormelementide arv). Valuvaigistite/põletikuvastaste ravimite suurte annuste pikaajasel kasutamisel võib tekkida peavalu, mille raviks ei tohi kasutatava ravimi annust suurendada.

Arthrotec võib maskeerida palavikku ja niiviisi varjata infektsiooni.

Patsiendid, kellel on tegemist selliste harvaesinevate pärilike haigustega nagu galaktoosi talumatus, laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi antud ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

MSPVA-d võivad nõrgendada diureetikumide natriureetilist efektiivsust prostaglandiinide intrarenaalse sünteesi inhibeerimise tõttu. Samaaegne ravi kaaliumi säästvate diureetikumidega võib olla seotud seerumi suurenenud kaaliumisisaldusega, mistõttu seerumi kaaliumisisaldust tuleb jälgida.

Mõju tõttu renaalsetele prostaglandiinidele võivad tsüklooksügenaasi inhibiitorid, näiteks diklofenak, suurendada tsüklosporiini nefrotoksilisust. MSPVA-de manustamisel koos takroliimusega esineb võimalik suurenenud nefrotoksilisuse risk.

Tasakaalukontsentratsioonid võivad plasma liitiumi- ja digoksiinisisaldus olla suurenenud ja ketokonasoolisisaldus vähenenud.

Diklofenaki farmakodünaamilised uuringud ei ole näidanud suukaudsete hüproglükeemiliste ravimite ja antikoagulantide toime tugevnemist. Teatatud on koostoimetest teiste MSPVA-dega ja seetõttu soovitatatakse siiski ettevaatlikkust ning piisavat jälgimist (vt teavet trombotsüütide agregatsiooni kohta ettevaatusabinõude lõigus).

Kuna Arthrotec võib pärssida trombotsüütide agregatsiooni, tuleb olla ettevaatlik Arthroteci koosmanustamisel antikoagulantidega. MSPVA-d võivad võimendada antikoagulantide (näiteks varfariin), trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorite (näiteks atsetüülsalitsüülhape) ja selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI) toimet, suurendades seeläbi seedetrakti verejooksu tekkeriski (vt lõik 4.4).

Teatatud on hüpo- ja hüperglükeemilisest toimest, kui diklofenakki manustati samaaegselt diabeediravimitega.

Ettevaatus on vajalik, kui metotreksaati manustatakse samaaegselt koos MSPVA-dega, mistõttu metotreksaadi toksilisus suureneb, kuna MSPVA-d tõstavad metotreksaadi kontsentratsiooni veres.

Samaaegne kasutamine koos muude MSPVA-de või kortikosteroididega võib suurendada gastrointestinaalsete haavandite või verejooksude ja üldiselt kõrvaltoimete esinemise sagedust.

Kõrgvererõhutõvevastased ravimid, sh diureetikumid, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II antagonistid: MSPVA-d võivad nõrgendada diureetikumide ja teiste kõrgvererõhutõvevastaste ravimite toimet.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (nt dehüdratsiooniga patsiendid või neerukahjustusega eakad patsiendid) võib AKE inhibiitori või angiotensiin II antagonistiga ja tsüklooksügenaasi pärssivate ravimite koosmanustamise tagajärjel neerufunktsioon veelgi halveneda (sealhulgas on võimalik ägeda neerupuudulikkuse tekkimine), kuid see on tavaliselt pöörduv. Diklofenaki/misoprostooli kasutamisel koos AKE inhibiitorite või angiotensiin II antagonistidega tuleb nende koostoimete võimalusega arvestada.

Antatsiidid võivad pikendada diklofenaki imendumisaega. On teada, et magneesiumi sisaldavad antatsiidid süvendavad misoprostoolist tingitud kõhulahtisust.

Uuringud loomadel viitavad sellele, et MSPVA-d võivad suurendada riski kinoloonrea antibiootikumidest põhjustatud krampide tekkeks. Loomkatsete andmed viitavad sellele, et MSPVA-d võivad suurendada kinoloonantibiootikumidega seotud krampide riski. MSPVA-sid ja kinoloone võtvatel patsientidel võib esineda suurenenud risk krampide tekkimiseks.

MSPVA-d ei tohi kasutada 8...12 päeva pärast mifepristooni kasutamist, kuna MSPVA-d võivad vähendada mifepristooni toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Diklofenak/misoprostool on vastunäidustatud rasedatele või naistele, kes planeerivad rasedust, sest misoprostool põhjustab emaka kontraktsioone, mida on seostatud aborti, enneaegse sünnituse ja loote hukkumisega. Misoprostooli kasutamist on seostatud sünnidefektidega. Diklofenak võib põhjustada arterioosjuha enneaegset sulgumist.

Fertiilses eas naistel ei tohiks diklofenaki/misoprostooli manustamist alustada enne, kui rasedus on välistatud ja patsiendile on täielikult selgitatud, kui oluline on adekvaatsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine ravi ajal. Raseduse kahtluse korral tuleb ravimi kasutamine lõpetada.

Imetamine

Misoprostool muundub ema organismis kiiresti misoprostoolhappeks, mis on bioloogiliselt aktiivne aine ja eritub rinnapiima. Diklofenak eritub vähesel määral rinnapiima. Üldiselt ei ole võimalikud toimed imetamise ajal lapsele kokkupuute tõttu misoprostooli ja selle metaboliitidega teada. Siiski on kõhulahtisus teadaolev misoprostooli kõrvaltoime ja seda võib rinnapiima saavatel imikutel esineda. Seetõttu ei tohi imetavad emad Arthroceci manustada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

MSPVA-sid kasutavad patsiendid, kellel esineb pearinglust või teisi kesknärvisüsteemi häireid, peavad vältima autojuhtimist või masinatega töötamist.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus Arthroceci manustati rohkem kui 2000 patsiendile. Lisaks on turuletulekujärgse jälgimise käigus (nagu spontaansed teated) teatatud kõrvaltoimetest, mille sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal ja need on loetletud „teadmata“ esinemissageduse all. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on seotud seedetraktiga.

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Teadmata	Aseptiline meningiit ¹
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia
	Teadmata	Aplastiline aneemia, agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, leukopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Harv	Anafülaktiline reaktsioon
	Teadmata	Ülitundlikkus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Teadmata	Anoreksia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Sage	Unetus
	Teadmata	Psühhootiline reaktsioon, desorientatsioon, depressioon, ärevus, luupainajad, meeleolu muutused, ärrituvus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu, pearinglus
	Teadmata	Krambid, mäluhäire, unisus, värisemine, maitsetundlikkuse häire, paresteesia
<i>Silma kahjustused</i>	Teadmata	Nägemishäired, nägemise hägustumine
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Teadmata	Tinnitus
<i>Südame häired</i>	Teadmata	Südamepuudulikkus, palpitatsioonid
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Teadmata	Šokk, hüpertensioon, hüpotensioon, vaskuliit
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Teadmata	Astma, pneumoniit, düspnoe
<i>Seedetrakti häired</i>	Väga sage	Kõhuvalu, kõhulahtisus ² , iiveldus, düspepsia
	Sage	Gastriit, oksendamise, kõhupuhitus, röhitsused, kõhukinnisus, peptiline haavand
	Aeg-ajalt	Stomatiit
	Teadmata	Seedetrakti perforatsioon ³ , seedetrakti verejooks ³ , veriroid, veriokse, koliit, Crohni tõbi, ösofagiit, suu haavand, glossiit, keele turse, suukuivus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Sage	Alaniini aminotransferaasi tõus, aspartaadi aminotransferaasi tõus
	Harv	Hepatiit, ikterus
	Väga harva	Maksapuudulikkus
	Teadmata	Fulminantne hepatiit, bilirubiini tõus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Multiformne erüteem, lööve, pruritus
	Aeg-ajalt	Purpur, urtikaaria
	Harv	Angioödeem
	Teadmata	Epidermise toksiline nekrolüüs ⁴ , Stevensi-Johnsoni sündroom ⁴ , eksfoliatiivne dermatiit ⁴ , bulloosne dermatiit, Henochi-Schönleini purpur, mukokutaane lööve,

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoime
		vesikulaarne lööve, fotosensitiivsus-reaktsioon, alopeetsia
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Teadmata	Neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus, papillaarne nekroos, interstitsiaalne nefriit, nefrootiline sündroom, proteiinuuria, hematuuria
<i>Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid</i>	Teadmata	Emakasisene surm, emaka ruptuur, mittetäielik abort, enneaegne sünnitus, raseduse anafülaktoidne sündroom, platsenta või lootekestade peetus, ebatavalised emaka kontraktsioonid
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Aeg-ajalt	Menorraagia, metrorraagia, vaginaalne hemorraagia, postmenopausaalne hemorraagia
	Teadmata	Emaka hemorraagia
<i>Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired</i>	Teadmata	Sünnidefektid
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Teadmata	Ödem ⁵ , valu rinnus, näo paistetud, väsimus, palavik, külmavärinad, põletik
<i>Uuringud</i>	Sage	Alkaalse fosfataasi tõus
	Teadmata	Hemoglobiinisalduse vähenemine
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>	Teadmata	Emaka perforatsioon

¹ Ravi ajal MSPVA-ga on teatatud aseptilise meningiidi sümptomitest nagu kaelakangus, peavalu, iiveldus, oksendamine, palavik või teadvuseta olek. Patsiendid, kes põevad autoimmuunhaigusi (nt erütematoosne luupus, segatüüpi sidekoe kahjustused), on rohkem vastuvõtlikumad.

² Tavaliselt on kõhulahtisus kerge kuni mõõdukas ning vähendatav võttes Arthrotec 50 mg koos toiduga ja vältides peamiselt magneesiumi sisaldavate antatsiidide võtmist.

³ Eriti eakatel patsientidel võib seedetrakti perforatsioon või veritsus mõnikord lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

⁴ Surmaga lõppevatest rasketest nahareaktsioonidest on teatatud väga harva (vt lõik 4.4).

⁵ Eriti hüpertensiooni ja neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Et turuletulekujärgselt kogutakse andmeid spontaansete kõrvaltoimete registreerimise süsteemi kaudu, mille puhul puuduvad täpsed ja/või usaldusväärsed lugejasse ja nimetajasse kuuluvad arvud, ei ole võimalik anda meditsiinilise tähendusega hinnanguid ühegi kõrvaltoime *esinemissageduse* kohta.

Turuletulekujärgse jälgimise käigus kogutud andmete põhjal leitud kõrvaltoimete *suhtelise registreerimissageduse* järgi on müügiloo hoidja seadnud esikohale seedetrakti kõrvaltoimed (umbes 45% kõigist haigusjuhtude kirjeldustest ettevõtte ohutusosalases andmebaasis), millele järgnevad nahareaktsioonid/ülitundlikkusreaktsioonid, mis on kooskõlas MSPVA-de ravimklassi teadaolevate kõrvaltoimetega.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed viitavad järjepidevalt arteri trombootiliste kahjustuste suurenenud tekkeriskile, mida seostatakse diklofenaki kasutamisega, eriti kõrge annuse (150 mg ööpäevas) ja pikaajalise ravi korral (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Arthroteci toksiline annus ei ole kindlaks määratud ja üleannustamise kogemused puuduvad. Üleannustamisel võivad farmakoloogilised toimed tugevneda. MSPVA-dest tingitud ägeda mürgistuse ravi koosneb toetavatest ja sümptomaatilistest meetmetest. Mõistlik on hiljuti manustatud ravimi imendumise vähendamiseks kutsuda esile forsseeritud oksendamine, teha maoloputust ja manustada aktiivsütt.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Mittesteroidsed põletiku –ja reumavastased ained.
ATC-kood: M01AB80

Arthrotec on mittesteroidne põletikuvastane ravim, mis on tõhus artriidiseisundite nähtude ja sümptomite ravis.

Toime aluseks on diklofenak, millel on põletikuvastane ja valuvaigistav toime.

Arthrotec sisaldab ka mao ja kaksteistsõrmiksoole limaskesta kaitsvat koostisainet misoprostooli, mis on sünteetiline prostaglandiin E₁ analoog. See soodustab mitmeid tegureid, mis säilitavad gastroduodenaalse limaskesta terviklikkust.

Arthroteci manustamine kaks korda päevas annab 200 mikrogrammi vähem misoprostooli kui Arthroteci manustamine kolm korda päevas, kuid patsient saab ühtlasi sama päevaannuse (150 mg) diklofenakki. Selline terapeutiline suhe võib mõnedele patsientidele rohkem sobida.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Diklofenak/misoprostool

Arthrotecina manustatud diklofenaknaatriumi ja misoprostooli farmakokineetiline profiil pärast üksikannuse või korduvate annuste manustamist on samasugune kui kummagi ravimi manustamisel eraldi tablettidena. Kahe koostisaine vahel puuduvad farmakokineetilised koostoimed, välja arvatud diklofenaknaatriumi C_{max}-i kerge vähenemine manustamisel koos misoprostooliga.

Pärast suukaudset manustamist tühja kõhu peale imendub diklofenaknaatrium seedetraktist täielikult. Ainult 50% imendunud annusest on süsteemselt kättesaadav esimese passaaži metabolismi tõttu. Üksikannuse manustamisel tühja kõhuga saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon 2 tunniga (vahemik 1...4 tundi). Manustamisel täis kõhuga pikeneb diklofenaki T_{max} 4 tunnini. Plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) on annusega proportsionaalne vahemikus 25 mg kuni 150 mg. Diklofenaki imendumine tasakaalutingimustes on vähenenud pärast Arthrotec tablettide manustamist koos toiduga, C_{max} ja AUC on vähenenud vastavalt ligikaudu 40% ja 20%.

Terminaalne poolväärtusaeg on umbes 2 tundi. Kliirens ja jaotusruumala on vastavalt ligikaudu 350 ml/min ja 550 ml/kg. Enam kui 99% diklofenaknaatriumist on pöördvalt seotud inimese plasma albumiiniga ja see ei sõltu vanusest.

Diklofenaknaatrium elimineeritakse metabolismi ja järgneva metaboliitide glükuroniid- ja sulfaatkonjugaatide eritumise teel uriini ning sapiga. Umbes 65% annusest eritub uriini ja 35% sapiga. Alla 1% ravimiannusest eritub muutumatul kujul.

Misoprostool imendub kiiresti ja ulatuslikult ning toimub kiire metabolism aktiivse metaboliidi misoprostoolhappe tekkimiseni, mille eliminatsiooni $t_{1/2}$ on umbes 30 minutit. Korduvannuste uuringutes ei täheldatud misoprostoolhappe akumulereerumist ja plasma tasakaalukontsentratsioon saavutati 2 päeva jooksul. Misoprostoolhappe seondumine seerumi valkudega on alla 90%. Umbes 70% manustatud annusest eritub uriiniga peamiselt bioloogiliselt inaktiivsete metaboliitidena.

Läbi on viidud üksik- ja korduvannuste uuringud, mis võrdlevad Arthrotec 75 (75 mg diklofenakki / 200 mg misoprostooli) farmakokineetikat eraldi manustatud 75 mg diklofenaki ja 200 mikrogrammi misoprostooli komponentidega. Mõlema diklofenaki manustamise meetodi bioekvivalentsust näidati AUC ja imendumiskiiruse osas (C_{max}/AUC). Tasakaalukontsentratsioonide võrdlemisel tühja kõhu tingimustes oli bioekvivalentsus tõendatav AUC osas. Toit vähendas diklofenaki imendumise kiirust ja ulatust nii Arthrotec 75 kui ka eraldi manustatud diklofenaki puhul. Hoolimata praktiliselt identsetest keskmistest AUC-dest ei näidatud täis kõhuga tasakaalutingimustes statistilist bioekvivalentsust. Selle põhjuseks on suured variatsioonikoefitsiendid uuringutes. Selle põhjuseks olid suured isikutevahelised erinevused ajast imendumiseni ja diklofenaki ulatuslik esimese passaaži metabolism.

Bioekvivalentsus AUC (0...24 h) mõistes oli tõendatav, võrreldes kaks korda päevas manustatava Arthrotec 75 tasakaalutingimuste farmakokineetikat kolm korda päevas manustatava 50 mg diklofenaki / 200 mikrogrammi misoprostooliga. Mõlemad ravirežiimid andsid 150 mg diklofenaki ööpäevase annuse.

Seoses misoprostooli manustamisega näidati bioekvivalentsust pärast Arthrotec 75 üksikannuse või ainult misoprostooli manustamist. Tasakaalutingimustes vähendab toit misoprostooli C_{max} -i pärast Arthrotec 75 manustamist ja pikendab veidi imendumisaega, kuid AUC on ekvivalentne.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Koosmanustamise uuringutes loomadel ei suurendanud misoprostooli lisamine diklofenaki toksilisi toimeid. Samuti näidati, et see kombinatsioon ei ole teratogeenne ega mutageenne. Üksikud komponendid ei näita tõendeid kartsinogeense potentsiaali kohta.

Misoprostooli annused, mis kordades ületavad soovitatavat terapeutilist annust, on loomadel põhjustanud mao limaskesta hüperplaasiat. Selline iseloomulik vastus E-prostaglandiinidele normaliseerub ravi katkestamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Maisitärklis
Povidoon K-30
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Metakrüülhappe kopolümeer tüüp C
Naatriumhüdroksiid
Talk
Trietüültsitraat
Hüpromelloos
Mikrokristalliline tselluloos
Krospvidoon
Kolloidne ränidioksiid
Hüdروgeenitud riitsinusöli

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

60 tk blisterpakendis (polüamiid/alumiinium/PVC).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Enterprises SARL
Rond-Point du Kirchberg
51, Avenue J.F. Kennedy
L-1855 Luksemburg

8. MÜÜGILOA NUMBER

137096

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

07.12.2001 / 13.12.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014