

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ARTHROTEC FORTE

75 mg/0,2 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta pozostáva z gastrorezistentného jadra, ktoré obsahuje 75 mg sodnej soli diklofenaku, obklopeného vonkajším obalom, ktorý obsahuje 0,2 mg mizoprostolu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 19,5 mg monohydrátu laktózy.

Jedna tableta obsahuje 1,3 mg hydrogenovaného ricínového oleja.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biele okrúhle bikonvexné tablety s vyrytým označením „SEARLE 1421“ na jednej strane a „AA75AA“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ARTHROTEC FORTE je indikovaný na akútnu i dlhodobú liečbu prejavov a príznakov reumatoidnej artritídy, osteoartrózy, ankylozujúcej spondylitídy a akútnych muskuloskeletálnych porúch.

Diklofenaková zložka je účinná v liečbe prejavov a príznakov artritíd.

Mizoprostolová zložka je indikovaná na profylaxiu žalúdočných a duodenálnych vredov indukovaných nesteroidovými antiflogistikami (NSAID).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Vedľajšie účinky môžu byť minimalizované použitím najnižšej účinnej dávky v najkratšom čase potrebnom na kontrolu symptómov (pozri časť 4.4).

Dospelí

Pri reumatoidnej artritíde, osteoartróze, pri ankylozujúcej spondylitíde a pri akútnych muskuloskeletálnych poruchách sa užíva 1 tableta dvakrát denne.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je nutná úprava dávkovania.

Porucha funkcie obličiek, srdca a pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, srdca alebo pečene sa odporúča opatrnosť, pretože používanie nesteroidných antiflogistík, vrátane ARTHROTECU FORTE, môže mať za následok zhoršenie funkcie obličiek (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ARTHROTECU FORTE u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

Spôsob podávania

ARTHROTEC FORTE sa má užívať spolu s jedlom, tablety sa užívajú celé, nerozhryzené, nerozdrvené alebo nerozpustené.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Existuje možnosť skríženej citlivosti na kyselinu acetylsalicylovú a iné NSAID. ARTHROTEC FORTE sa nemá podávať pacientom, u ktorých kyselina acetylsalicylová alebo iné NSAID vyvolávajú príznaky astmy, nosové polypy, angioedém alebo urtikáriu.
- ženy vo fertilnom veku nepoužívajúce účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.4, 4.6 a 4.8);
- gravidné ženy a ženy, u ktorých nemožno vylúčiť graviditu (pozri časti 4.6 a 4.8);
- pacienti s aktívnym gastrointestinálnym krvácaním;
- liečba perioperačnej bolesti u pacientov po chirurgickom zákroku – koronárny bypass (CABG);
- pacienti so závažným renálnym a hepatálnym zlyhávaním;
- preukázané kongestívne zlyhávanie srdca (NYHA II-IV), ischemická choroba srdca, periférne arteriálne ochorenie a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu diklofenaku/mizoprostolu s inými systémovými NSAID okrem kyseliny acetylsalicylovej vrátane inhibítorov cyklooxygenázy 2 (COX-2). Súbežné podávanie systémového NSAID a iných systémových NSAID môže zvyšovať frekvenciu výskytu gastrointestinálnych vredov a krvácania.

Kardiovaskulárne účinky

NSAID môžu spôsobiť zvýšené riziko závažných kardiovaskulárnych (KV) trombotických príhod, infarktu myokardu a mozgovej mŕtvice, ktoré môžu byť fatálne. Toto riziko sa môže zvyšovať s dĺžkou užívania. Relatívne zvýšenie rizika sa zdá byť podobné u pacientov s alebo bez známeho KV ochorenia alebo KV rizikových faktorov. Pacienti so známym kardiovaskulárnym ochorením alebo KV rizikovými faktormi však môžu byť vo väčšom riziku v zmysle absolútneho výskytu kvôli zvýšenej východiskovej miere. Na minimalizáciu rizika nežiaducich kardiovaskulárnych príhod u pacientov liečených diklofenakom/mizoprostolom sa má používať najnižšia účinná dávka čo najkratší čas. Lekári a pacienti majú pozorne sledovať rozvoj týchto udalostí, a to aj v prípade neprítomnosti predchádzajúcich kardiovaskulárnych príznakov. Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a/alebo príznakoch závažnej kardiovaskulárnej toxicity a o postupe, ktorý treba dodržať v prípade ich výskytu (pozri časť 4.3).

Hypertenzia

Rovnako ako všetky NSAID, diklofenak/mizoprostol môže viesť k vzniku novej hypertenzie alebo k zhoršeniu existujúcej hypertenzie, pričom každý z nich môže prispieť k zvýšenému výskytu kardiovaskulárnych príhod. NSAID, vrátane diklofenaku/mizoprostolu, sa má používať opatrne u pacientov s hypertenziou. Krvný tlak sa má starostlivo sledovať na začiatku liečby diklofenakom/mizoprostolom a v priebehu liečby.

Pacienti so signifikantnými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) musia byť liečení diklofenakom len po starostlivom zvážení. Keďže kardiovaskulárne riziká diklofenaku sa zvyšujú s dávkou a trvaním expozície, trvanie liečby má byť čo najkratšie a účinná denná dávka čo najnižšia. Pacientova potreba úľavy od symptómov a odpoveď na liečbu sa musí periodicky prehodnocovať.

Retencia tekutín a edém

Rovnako ako u iných liekov, o ktorých je známe, že inhibujú syntézu prostaglandínov, retencia tekutín a edém boli pozorované u niektorých pacientov užívajúcich NSAID, vrátane diklofenaku/mizoprostolu. Preto sa má diklofenak/mizoprostol používať s opatnosťou u pacientov so zníženou funkciou srdca a inými ochoreniami s predispozíciou k zhoršeniu retencie tekutín alebo ktoré môže zhoršiť retencia tekutín. Pacienti s už existujúcim kongestívnym srdcovým zlyhaním alebo hypertenziou sa majú starostlivo monitorovať.

Účinky na gastrointestinálny trakt

NSAID vrátane diklofenaku/mizoprostolu môžu vyvolávať závažné gastrointestinálne nežiaduce udalosti vrátane zápalu, krvácania, ulcerácie a perforácie žalúdka, tenkého čreva alebo hrubého čreva, ktoré môžu byť smrteľné. Ak sa objaví gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia u pacientov užívajúcich diklofenak/mizoprostol, liečba sa má ukončiť. Najväčšie riziko rozvoja týchto typov gastrointestinálnych komplikácií pri užívaní NSAID majú starší ľudia, pacienti s kardiovaskulárnym ochorením, pacienti súbežne užívajúci kortikosteroidy, antiagreganciá trombocytov (ako je kyselina acetylsalicylová - aspirín), selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, pacienti užívajúci alkohol alebo pacienti s aktívnym ochorením alebo predchádzajúcou anamnézou gastrointestinálnej choroby ako ulcerácia, gastrointestinálne krvácanie alebo zápalové stavy. Diklofenak/mizoprostol sa preto má používať s opatnosťou u týchto pacientov (pozri časť 4.3).

Používanie NSAID vrátane diklofenaku môže súvisieť so zvýšeným rizikom gastrointestinálneho anastomotického leaku (presakovania). Pri použití diklofenaku po gastrointestinálnom chirurgickom zákroku sa odporúča starostlivý lekársky dohľad a opatnosť.

Renálne účinky

V zriedkavých prípadoch môžu NSAID, vrátane diklofenaku/mizoprostolu, spôsobiť intersticiálnu nefritídu, glomerulitídu, papilárnu nekrózu a nefrotický syndróm. NSAID inhibujú syntézu renálnych prostaglandínov, ktoré zohrávajú podpornú úlohu v udržiavaní perfúzie obličiek u pacientov, ktorých renálny prietok krvi a krvný objem sú znížené. U týchto pacientov môže podávanie NSAID vyvolať zreteľnú renálnu dekompenzáciu, po ktorej zvyčajne nasleduje zotavenie na stav pred liečbou po prerušení liečby NSAID. Pacienti s najväčším rizikom takýchto reakcií sú pacienti s kongestívnym srdcovým zlyhaním, cirhózou pečene, nefrotickým syndrómom, zreteľným ochorením obličiek a starší pacienti. Títo pacienti sa majú starostlivo sledovať počas liečby NSAID.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, srdca alebo pečene je potrebná opatnosť, pretože použitie NSAID, vrátane diklofenaku/mizoprostolu môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek. Opatnosť je potrebná na začiatku liečby diklofenakom/mizoprostolom u pacientov s ťažkou dehydratáciou. Opatnosť sa odporúča aj u pacientov s ochorením obličiek (pozri časť 4.3). Musí sa udržiavať čo najnižšia dávka a sledovať funkcia obličiek.

Metabolity diklofenaku sa primárne vylučujú obličkami (pozri časť 5.2). Neskúmalo sa do akej miery sa metabolity môžu kumulovať u pacientov so zlyhaním obličiek. Rovnako ako u iných NSAID, ktorých metabolity sa vylučujú obličkami, pacienti s výrazne zhoršenou funkciou obličiek sa majú starostlivo sledovať.

Kožné reakcie

Pri používaní diklofenaku boli pozorované veľmi zriedkavo závažné kožné reakcie, niektoré z nich smrteľné, zahŕňajúce liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm), exfoliatívnu dermatitídu, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxickú epidermálnu nekrolýzu a generalizovanú bulóznú fixnú liekovú erupciu. Zdá sa, že najväčšie riziko týchto udalostí pre pacientov je na začiatku liečby, nástup udalosti je vo väčšine prípadov v prvom mesiaci liečby. Liečba

diklofenakom/mizoprostolom má byť prerušená pri prvom prejave kožnej vyrážky, mukózných lézií alebo akéhokoľvek iného prejavu hypersenzitivity.

Tak ako pri iných NSAID v zriedkavých prípadoch môžu vzniknúť alergické reakcie vrátane anafylaktických/anafylaktoidných reakcií aj bez predošlej expozície diklofenaku. Reakcie z precitlivenosti môžu dokonca vyústiť do Kounisovho syndrómu, závažnej alergickej reakcie, ktorá môže viesť k infarktu myokardu. Príznaky takýchto reakcií môžu zahŕňať bolesť na hrudi vyskytujúcu sa v spojení s alergickou reakciou na diklofenak.

Účinky na pečeň

V klinických štúdiách s trvaním 4 – 12 týždňov sa pozorovali klinicky významné (> 3 -násobok hornej hranice normálu) zvýšenia hladiny SGPT (ALT) a/alebo SGOT (AST) u 1,6 % alebo menej pacientov, ktorí dostávali diklofenak/mizoprostol alebo diklofenak/placebo. Vo veľkej štúdii, v ktorej pacienti dostávali diklofenak v priemere počas 18 mesiacov sa zvýšenie ALT/AST pozorovalo u 3,1 % pacientov. Zvýšenie ALT/AST sa zvyčajne vyskytuje počas 1 – 6 mesiacov. V klinických štúdiách sa hepatitída pozorovala u pacientov, ktorí dostávali diklofenak, a po uvedení lieku na trh sa zaznamenali ďalšie hepatálne reakcie, vrátane žltacky a zlyhania pečene. Počas liečby diklofenakom/mizoprostolom sa má pravidelne sledovať funkcia pečene. Ak sa diklofenak/mizoprostol používa za prítomnosti poruchy funkcie pečene, je nevyhnutné starostlivé sledovanie. Ak abnormálne pečeňové testy pretrvávajú alebo sa zhoršujú, ak sa vyvíjajú klinické prejavy a symptómy zhodné s ochorením pečene alebo ak sa vyskytnú systémové prejavy, liečba diklofenakom sa má prerušiť (pozri časť 4.3).

Hematologické účinky

NSAID, vrátane diklofenaku, zvyšujú čas agregácie trombocytov. Mizoprostol nezhoršuje účinky diklofenaku na aktivitu trombocytov.

Použitie s perorálnymi antikoagulanciami

Súbežné podávanie NSAID, vrátane diklofenaku/mizoprostolu, s perorálnymi antikoagulanciami zvyšuje riziko gastrointestinálneho a iného krvácania a majú sa podávať opatrne. Perorálne antikoagulanciá zahŕňajú warfarín/kumarínové a nové perorálne antikoagulanciá (napr. apixabán, dabigatrán, rivaroxabán). U pacientov užívajúcich warfarín/kumarínové antikoagulanciá je potrebné monitorovať antikoaguláciu/INR (pozri časť 4.5).

Ženy vo fertilnom veku

U žien vo fertilnom veku (pozri aj časť 4.3) sa ARTHROTEC FORTE nesmie používať, pokiaľ nepoužívajú účinnú antikoncepciu a neboli informované o rizikách užívania lieku v prípade gravidity (pozri časť 4.6).

Celkové

Zmiernením zápalu môže diklofenak zhoršiť využitie diagnostických prejavov, ako je horúčka, na diagnostiku infekcií.

Pomocné látky

ARTHROTEC FORTE obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

ARTHROTEC FORTE obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete. Pacientov na diéte s nízkym obsahom sodíka možno informovať, že tento liek obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

ARTHROTEC FORTE tiež obsahuje hydrogenovaný ricínový olej, ktorý môže vyvolať žalúdočné ťažkosti a hnačku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antacidá: antacidá môžu spomaliť absorpciu diklofenaku. Preukázalo sa, že antacidá obsahujúce horčík zhoršujú hnačku súvisiacu s mizoprostolom.

Antidiabetiká: diklofenak neovplyvňuje metabolizmus glukózy u zdravých jedincov ani súbežné podávanie diklofenaku neovplyvnilo účinky perorálnych antidiabetík. Boli však hlásené zmeny účinkov perorálnych antidiabetík za prítomnosti NSAID. Preto sa má diklofenak/mizoprostol podávať opatrne u pacientov liečených inzulínom alebo perorálnymi antidiabetikami.

Antihypertenzíva zahrňajúce diuretiká, inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE) a antagonisty angiotenzínu II (AIIA) a beta blokátory: NSAID môžu znižovať účinnosť diuretík a iných antihypertenzív vrátane ACE inhibítorov, AIIA a beta blokátorov.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (t.j. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti s oslabenou funkciou obličiek) môže súbežné podávanie ACE inhibítora alebo AIIA a/alebo diuretík s inhibítorom cyklooxygenázy spôsobiť ďalšie zhoršenie renálnej funkcie vrátane možnosti akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. U pacientov užívajúcich diklofenak/mizoprostol s ACE inhibítorom alebo AIIA a/alebo diuretikami treba vziať do úvahy výskyt týchto interakcií.

Preto pri súbežnom podávaní týchto liekov je potrebná opatrnosť, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť adekvátne hydratovaní a je potrebné zväziť sledovanie funkcie obličiek a to na začiatku súbežnej liečby a pravidelne počas liečby.

Antikoagulanciá: ukázalo sa, že niektoré NSAID interagujú s perorálnymi antikoagulanciami, aj keď sa nepreukázalo, že diklofenak interaguje s antikoagulanciami warfarínového typu. Preto sa majú pacienti užívajúci súbežnú liečbu diklofenakom/mizoprostolom sledovať, aby sa zabezpečilo, že nie je nutná žiadna zmena dávkovania antikoagulancií.

Cyklosporín: NSAID ako diklofenak, môžu zvyšovať riziko nefrotoxicity cyklosporínu kvôli svojmu účinku na renálne prostaglandíny.

Pri súbežnom podávaní s cyklosporínom dochádza k dvojnásobnému nárastu systémovej expozície diklofenaku. Liečbu je vhodné začať najnižšou dávkou diklofenaku/mizoprostolu a starostlivo sledovať prípadný rozvoj známok toxicity.

Digoxín: u pacientov užívajúcich digoxín a diklofenak sa zaznamenali zvýšené hladiny digoxínu. Pacienti užívajúci digoxín a diklofenak/mizoprostol sa majú sledovať kvôli novej toxicite digoxínu.

Kortikosteroidy: súbežné podávanie s kortikosteroidmi môže zvýšiť riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania.

Kyselina acetylsalicylová: kyselina acetylsalicylová vytesňuje diklofenak z jeho väzbových miest, čo vedie k zníženiu plazmatických koncentrácií, maximálnych plazmatických hladín a hodnôt AUC. Preto sa súbežné podávanie diklofenaku/mizoprostolu a kyseliny acetylsalicylovej neodporúča.

Lítium: diklofenak znižuje renálny klírens lítia a zvyšuje plazmatické hladiny lítia. Preto sa má diklofenak/mizoprostol podávať opatrne u pacientov užívajúcich lítium.

Metotrexát: opatrnosť sa odporúča pri podávaní metotrexátu súbežne s NSAID, vrátane diklofenaku/mizoprostolu, kvôli možnému zvýšeniu plazmatických hladín metotrexátu pôsobením NSAID, hlavne u pacientov užívajúcich vysoké dávky metotrexátu.

Silné inhibítory CYP2C9: opatrnosť sa odporúča pri predpisovaní diklofenaku súbežne so silnými inhibítormi CYP2C9 (ako je sulfínpyrazón a vorikonazol), čo môže mať za následok významné

zvýšenie maximálnych plazmatických koncentrácií a expozície diklofenaku z dôvodu inhibície metabolismu diklofenaku.

Takrolimus: existuje možné zvýšené riziko nefrotoxicity pri podávaní NSAID s takrolimom.

Vorikonazol: vorikonazol zvyšuje $C_{\max}$ diklofenaku o 114 % a AUC o 78 % (pri jednorazovej dávke 50 mg).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

ARTHROTEC FORTE je kontraindikovaný u gravidných žien a u žien, ktoré plánujú otehotnieť (pozri časť 4.3).

Mizoprostol:

Mizoprostol indukuje kontrakcie maternice a spája sa s potratom, predčasným pôrodom, úmrtím plodu a fetálnymi malformáciami. Približne 3-násobne zvýšené riziko malformácií bolo hlásené pri graviditách, ktoré boli vystavené mizoprostolu počas prvého trimestra, v porovnaní s 2 % incidenciou v kontrolnej skupine. Prenatálna expozícia mizoprostolu sa spájala najmä s Moebiusovým syndrómom (vrodenu faciálnou paralýzou vedúcou k hypomímií, problematickému satiu a prehĺtaniu a očným pohybom, s alebo bez postihnutia končatín), syndrómom amniotického pásu (okrem iného deformity/amputácie končatín, najmä konská noha, acheiria, olygodaktília, rázštep podnebia) a anomáliami centrálného nervového systému (cerebrálne a kraniálne anomálie, ako anencefália, hydrocefália, cerebelárna hypoplázia, poruchy nervovej trubice). Pozorovali sa aj ďalšie poruchy vrátane artrogrypózy (pozri časť 4.8).

Preto:

- Ženy sa majú informovať o riziku teratogenity.
- Ak si pacientka praje pokračovať v gravidite, potom ako došlo k vystaveniu mizoprostolu *in utero*, musí sa realizovať dôkladné ultrazvukové monitorovanie gravidity, pričom špeciálna pozornosť sa musí venovať končatinám a hlave.

Diklofenak:

Inhibícia syntézy prostaglandínu môže mať negatívny vplyv na graviditu a/alebo vývoj embrya/plodu. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratu a malformácie srdca a gastroschízy po používaní inhibítorov syntézy prostaglandínu v skorých štádiách gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnej malformácie sa zvýšilo z menej ako 1 % až na približne 1,5 %. Toto riziko sa považuje za zvyšujúce sa s dávkou a trvaním liečby. U zvierat sa dokázalo, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínu vedie k zvýšeniu pred- a postimplantačných strát a embryo-fetálnej letality. Okrem toho, u zvierat, ktorým sa počas obdobia organogenézy podával inhibítor syntézy prostaglandínu, bol hlásený zvýšený výskyt rôznych malformácií vrátane kardiovaskulárnych.

Počas druhého a tretieho trimestra gravidity môžu NSAID vystaviť plod:

- renálnej dysfunkcii, ktorá môže viesť k zlyhaniu obličiek s oligohydroamniózou. Takéto účinky sa môžu objaviť krátko po začatí liečby a pri ukončení liečby sú zvyčajne reverzibilné,
- okrem toho boli hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus* po liečbe v druhom trimestri, z ktorých väčšina vymizla po ukončení liečby.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínu vystaviť:

Plod:

- kardiopulmonálnej toxicite (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcna hypertenzia),
- renálnej dysfunkcii (pozri vyššie).

Matku a novorodenca na konci gravidity:

- možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach,
- inhibícii kontrakcií maternice, ktorá vedie k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

Dojčenie

Mizoprostol sa rýchlo metabolizuje u matky na kyselinu mizoprostolu, ktorá je biologicky aktívna a vylučuje sa do materského mlieka. ARTHROTEC FORTE sa nemá preto podávať dojčiacim matkám, pretože vylučovanie kyseliny mizoprostolu môže vyvolať u dojčených detí nežiaduce účinky ako je hnačka.

Fertilita

Na základe mechanizmu účinku môže používanie NSAID, vrátane diklofenaku/mizoprostolu, oddialiť alebo zabrániť ruptúre ovariálnych folikulov, čo sa spájalo s reverzibilnou neplodnosťou u niektorých žien. U žien, ktoré majú problémy s otehotnením alebo ktoré podstupujú vyšetrenie na neplodnosť, sa má zvážiť ukončenie liečby NSAID, vrátane diklofenaku/mizoprostolu.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia byť informované o riziku teratogenity pred liečbou s diklofenakom/mizoprostolom. Liečba sa nesmie začať, kým sa nevytlúči gravidita a ženy sa majú podrobne informovať o dôležitosti adekvátnej antikoncepcie počas liečby. V prípade podozrenia na graviditu sa liečba musí okamžite ukončiť (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.8).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vplyv diklofenaku/mizoprostolu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje sa systematicky nehodnotil.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce liekové reakcie hlásené z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh zahŕňajú:

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy			vaginálna infekcia		
Poruchy krvi a lymfatického systému			trombocytopenia*		hemolytická anémia*, agranulocytóza*, inhibícia agregácie trombocytov*
Poruchy imunitného systému				anafylaktická reakcia*	
Poruchy metabolizmu a výživy					retencia tekutín*
Psychické poruchy		insomnia		nočná mora*	zmenená nálada*
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy, závrat	cerebrovaskulárna príhoda*		aseptická meningitída*

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy oka			rozmazané videnie*		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			infarkt myokardu*, zlyhanie srdca*		Kounisov syndróm
Poruchy ciev			hypertenzia*		vaskulitída*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			dyspnoe*		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	abdominálna bolesť, hnačka, nauzea, dyspepsia	Gastroduodenálny vred*, duodenitída, gastritída, ezofagitída, zápal gastrointestinálneho traktu*, vracanie, obštipácia, plynatosť, eruktácia	gastrointestinálna hemorágia*, stomatitída*	pankreatitída*	perforácia gastrointestinálneho traktu*
Poruchy pečene a žlčových ciest				hepatitída*	zlyhanie pečene*, žltacka*
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka*, pruritus	urtikária*, purpura	bulózna dermatitída*, angioedém*	toxická epidermálna nekrolýza*, Stevensov-Johnsonov syndróm*, multiformný erytém*, exfoliatívna dermatitída*, mukokutánne reakcie*†, DRESS syndróm, fixná lieková erupcia, generalizovaná bulózna fixná lieková erupcia

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy obličiek a močových ciest					zlyhanie obličiek*, porucha funkcie obličiek*, renálna papilárna nekróza*, nefrotický syndróm*, tubulointerstiál- na nefritída*, membranózna glomerulonefrití- da*, glomerulonefrití- da s minimálnou léziou*, glomerulonefrití- da*
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období					úmrtie plodu*, anafylaktoidný syndróm gravidity*, nekompletný potrat*, predčasný pôrod*, abnormálne kontrakcie maternice*†, retencia placenty alebo membrán*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			metrorágia, menorágia, vaginálna hemorágia (vrátane postmeno- pauzálneho krvácania)†, porucha menštruácie	bolesť prsníkov, dysmenorea	maternicová hemorágia*, spazmy maternice, neplodnosť u žien (zníženie plodnosti u žien)*
Vrodené, familiárne a genetické poruchy		fetálne malformácie*			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			pyrexia*, edém*, zimnica*		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina alanínaminotransferázy, znížený hematokrit, zvýšená hladina alkalického fosfatázy	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu					ruptúra maternice*, perforácia maternice*

* Nežiaduce reakcie identifikované zo skúseností po uvedení lieku na trh.

† Tieto výrazy nežiaducich reakcií nie sú podľa MedDRA 17.1.

Klinické štúdie

Nežiaduce reakcie hlásené z kontrolovaných klinických štúdií trvajúcich až 24 mesiacov postihovali predovšetkým gastrointestinálny systém. Bolesť brucha a hnačka boli zvyčajne prechodné a mierne až stredne závažné a vyskytovali sa na začiatku liečby a pretrvávali niekoľko dní. Bolesť brucha a hnačka zvyčajne spontánne ustúpili počas pokračujúcej liečby diklofenakom/mizoprostolom. Celkovo bol profil nežiaducich účinkov diklofenaku/mizoprostolu u pacientov vo veku 65 rokov a starších podobný ako u mladších pacientov. Jediný klinicky významný rozdiel bol, že pacienti vo veku 65 rokov a starší horšie znášali gastrointestinálne účinky diklofenaku/mizoprostolu podávaného trikrát denne.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Toxická dávka ARTHROTECU FORTE nebola stanovená. Avšak prejavy predávkovania zložkami lieku boli popísané. Klinické príznaky, ktoré môžu naznačovať predávkovanie diklofenakom, zahŕňajú gastrointestinálne ťažkosti, zmätenosť, ospalosť alebo celkovú hypotóniu. Klinické prejavy, ktoré môžu naznačovať predávkovanie mizoprostolom, sú sedácia, triaška, kŕče, dýchavičnosť, bolesť brucha, hnačka, horúčka, búšenie srdca, hypotenzia alebo bradykardia.

Pacienti majú po predávkovaní ARTHROTECOM FORTE podstúpiť symptomatickú a podpornú liečbu. Neexistujú žiadne špecifické antidotá. Použitie aktívneho uhlia, ako liečba prvej voľby, môže prispieť k zníženiu absorpcie ARTHROTECU FORTE. V prípade predávkovania sa má sledovať funkcia obličiek. Vplyv dialýzy na elimináciu diklofenaku (99 % sa viaže na bielkoviny) a kyseliny mizoprostolu (menej než 90 % sa viaže na bielkoviny) sa dosiaľ nezistil.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiflogistiká a antireumatiká, deriváty kyseliny octovej a príbuzné liečivá, ATC kód: M01AB55

Mechanizmus účinku

ARTHROTEC FORTE je fixná kombinácia nesteroidného protizápalového liečiva s analgetickými vlastnosťami a analógu prostaglandínu E₁, ktorý chráni gastroduodenálnu sliznicu.

Preukázalo sa, že diklofenak má protizápalové a analgetické vlastnosti. Predpokladá sa, že mechanizmus účinku súvisí s inhibíciou syntézy prostaglandínov.

Mizoprostol je syntetický analóg prostaglandínu E₁, ktorý podporuje rad faktorov udržiavajúcich celistvosť gastroduodenálnej sliznice. Inhibuje stimulovanú aj nestimulovanú sekréciu žalúdočnej kyseliny. Mizoprostol tiež udržiava prietok krvi v žalúdočnej sliznici a zvyšuje sekréciu bikarbonátu v duodéne a sekréciu žalúdočného hlienu.

Mizoprostol znižuje výdaj pepsínu, výdaj žalúdočnej kyseliny a objem žalúdočnej šťavy za normálnych podmienok a pri stimulácii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

ARTHROTEC FORTE

Farmakokinetické profily diklofenaku a mizoprostolu podaných v kombinácii ako ARTHROTECU FORTE sú rovnaké ako profily pri podaní oboch látok v samostatných tabletách. Medzi týmito dvoma látkami sa nepozorovala žiadna farmakokinetická interakcia po podaní viacnásobných dávok. Po opakovaných dávkach diklofenaku/mizoprostolu sa nepozorovala žiadna kumulácia diklofenaku ani kyseliny mizoprostolu v plazme.

Diklofenak

U človeka sa perorálne podaný diklofenak rýchlo a takmer úplne absorbuje a distribuuje do krvi, pečene a obličiek a vo veľkej miere sa viaže na bielkoviny v plazme. Plazmatické koncentrácie vykazujú lineárny vzťah k množstvu podaného liečiva a nedochádza ku kumulácii za predpokladu používania odporúčaných dávkovacích intervalov. Eliminačný polčas ($t_{1/2}$) je 1 až 2 hodiny. Metabolizmus diklofenaku je sprostredkovaný predovšetkým prostredníctvom cytochrómu P450 (CYP) 2C9 v pečeni. Pacienti, o ktorých je známe alebo u ktorých existuje podozrenie, že sú slabými metabolizérmi CYP2C9 na základe predchádzajúcej anamnézy/skúsenosti s inými substrátmi CYP2C9, majú dostávať diklofenak s opatnosťou, pretože môžu mať abnormálne vysoké plazmatické hladiny v dôsledku zníženého metabolického klírensu. Štyridsať percent (40 %) až 60 % liečiva a jeho metabolitov (konjugáty 3N-, 4N a 5N-hydroxyderiváty diklofenaku) sa vylučuje močom a zvyšok do žlče (pozri časti 4.2 a 4.3).

Mizoprostol

Perorálne podaný mizoprostol sa rýchle a extenzívne metabolizuje na voľnú kyselinu, ktorá je hlavným farmakologicky aktívnym metabolitom v krvi. Polčas eliminácie $t_{1/2}$ je približne 20 až 30 minút. Jednotlivé dávky vykazujú lineárny vzťah s dávkou v rozsahu 200 µg až 400 µg. Plazmatický rovnovážny stav sa dosiahol v priebehu dvoch dní. Približne 73 % podanej dávky sa vylučuje močom, hlavne ako biologicky neaktívne metabolity. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek boli $t_{1/2}$, C_{max} a AUC zvýšené v porovnaní s kontrolami, ale nebol zistený žiadny jednoznačný vzťah medzi stupňom poškodenia obličiek a AUC. U pacientov s úplným zlyhaním obličiek bola AUC približne dvojnásobná u štyroch zo šiestich pacientov (pozri časti 4.2 a 4.3).

Väzba kyseliny mizoprostolu na sérové bielkoviny je menej ako 90 % a nezávisí od koncentrácie v terapeutickom rozsahu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Diklofenak nijako významne nezvyšuje výskyt nádorov u potkanov a bol negatívny v *in vivo* a *in vitro* testoch na mutagénny potenciál. Diklofenak neovplyvňoval ani fertilitu u potkanov, hoci toxicita u matky bola zistená pri 4 mg/kg. V teratologických štúdiách sa nezistili žiadne teratogénne účinky

u myší, potkanov ani králikov, avšak v niektorých štúdiách sa zistila toxicita u matky a embryotoxicita. Preukázalo sa, že diklofenak prechádza placentárnu bariéru u myší a potkanov.

Mizoprostol neovplyvnil výskyt tumorov ani výskyt u myší alebo potkanov a nepreukázal mutagénny potenciál v *in vitro* a *in vivo* testoch. Nezistil sa žiadny dôkaz teratogenity u králikov pri dávkach mizoprostolu až 1 000 mikrogramov/kg ani u potkanov pri dávkach až 10 000 mikrogramov/kg, čo bolo najvyššie možné dávkovanie na testovanie kvôli materskej toxicite. U králikov, ktoré dostávali 1 000 mikrogramov/kg, bol zvýšený výskyt embryonálnych úmrtí. U králikov, ktoré dostávali 1 600 mikrogramov/kg, bola znížená implantácia v porovnaní s kontrolnou skupinou, ale hodnoty zostali v kontrolnom rozsahu pre druh. U potkanov, ktoré dostávali 1 000 mikrogramov/kg sa pozorovala postimplantačná strata.

Perorálna teratologická štúdia sa uskutočnila s králikmi, ktoré dostávali diklofenak a mizoprostol v pomere 250:1. Dávky sa pohybovali až do 10 mg/kg diklofenaku a 40 mikrogramov/kg mizoprostolu. Embryotoxicita sa pozorovala len pri podávaní vysokej dávky; avšak, nezistil sa žiadny dôkaz o fetotoxicite alebo teratogenite pri akejkoľvek dávke.

Žiadne štúdie karcinogenity diklofenaku/mizoprostolu sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
kukuričný škrob
povidón 40
hypromelóza
krospovidón
stearát horečnatý
hydrogenovaný ricínový olej
koloidný oxid kremičitý
mastenec
metakrylátový kopolymér typu C
hydroxid sodný
trietyl-citrát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávať v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Chladom tvarovaný hliníkový blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 10, 30, 60, 100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0199/95-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. apríla 1995
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. októbra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025