

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Arthrotec 50 mg + 0,2 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

50 mg de diclofenac de sódio e 0,2 mg de misoprostol.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Lactose mono-hidratada- 13 mg

Óleo de rícino hidrogenado- 1,3 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos brancos, redondos e biconvexos, aproximadamente com 10 mm de diâmetro. Cada comprimido é constituído por um núcleo com um revestimento entérico contendo 50 mg de diclofenac de sódio revestido por uma camada externa contendo 0,2 mg de misoprostol.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O diclofenac de sódio/misoprostol está indicado no tratamento dos sinais e sintomas da artrite reumatoide e da osteoartrose em fase aguda ou crónica, particularmente em doentes com história conhecida ou suspeita de intolerância gástrica ou hemorragia digestiva devida ao uso de anti-inflamatórios.

O diclofenac é o componente eficaz no tratamento da artrite. O misoprostol está indicado para a profilaxia da úlcera gástrica e duodenal induzida por AINEs.

4.2 Posologia e modo de administração

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados pela utilização da menor dose eficaz necessária, durante o mais curto período de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.4).

Adultos

O diclofenac de sódio/misoprostol está recomendado nas seguintes doses:

| Patologia | Dose/posologia |
|-----------------------------|---|
| Osteoartrose, Reumatóide | Artrite 1 comprimido duas ou três vezes ao dia |

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos. Os doentes com insuficiência renal, cardíaca ou hepática devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.4).

Crianças (idade inferior a 18 anos)

A segurança e eficácia do diclofenac de sódio/misoprostol não foram avaliadas em crianças com idade inferior a 18 anos.

Método de administração

Os comprimidos devem ser sempre tomados por via oral, inteiros e durante as refeições, não devendo ser mastigados.

4.3 Contraindicações

Arthrotec está contraindicado em:

- Doentes com hipersensibilidade às substâncias ativas ou a outros AINEs, incluindo o ácido acetilsalicílico, ou a outras prostaglandinas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Doentes com história de hemorragia gastrointestinal ou perfuração, relacionada com terapêutica anterior com AINE.
- Mulheres grávidas, ou em que a gravidez não tenha sido excluída (ver secções 4.6 e 4.8).
- Mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes (ver secções 4.4, 4.6 e 4.8) - Tratamento da dor peri-operatória na cirurgia de bypass da artéria coronária (CABG).
- Doentes com insuficiência renal e hepática severa.
- Úlcera péptica/hemorragia ativa ou história de úlcera péptica/hemorragia recorrente (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovada);
- Doentes em que os ataques de asma, urticária ou rinite aguda são precipitadas pelo ácido acetilsalicílico ou outro AINE.
- Doentes com insuficiência cardíaca congestiva estabelecida (NYHA II-IV), doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A administração concomitante de Arthrotec com outros AINE, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, deve ser evitada, devido à ausência de evidências que suportem benefícios sinérgicos e ao potencial de efeitos indesejáveis aditivos.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secções 4.2 e informação sobre os riscos GI e cardiovasculares em seguida mencionada).

Utilização em mulheres pré-menopáusicas (ver secção 4.3):

Arthrotec não pode ser utilizado em mulheres com potencial para engravidar (ver também secção 4.3), exceto se estas utilizarem métodos de contraceção eficazes e se tiverem sido informadas sobre os riscos da administração do medicamento durante a gravidez (ver secção 4.6).

O rótulo irá referir: “Não utilizar em mulheres com potencial para engravidar, a não ser que utilizem contraceção eficaz.”.

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

Têm sido notificados casos de retenção de líquidos e edema associados ao tratamento com AINE, pelo que os doentes com história de hipertensão arterial e/ou insuficiência cardíaca congestiva ligeira a moderada deverão ser adequadamente monitorizados e aconselhados.

Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de diclofenac, em particular de doses elevadas (150 mg diárias) e durante longos períodos de tempo poderá estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo enfarte do miocárdio ou AVC).

Os doentes com hipertensão arterial não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquémica cardíaca estabelecida, doença arterial periférica, e/ou doença cerebrovascular apenas devem ser tratados com diclofenac após cuidadosa avaliação. Os doentes com fatores de risco significativos para eventos cardiovasculares (ex. hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) apenas devem ser tratados com diclofenac após cuidadosa avaliação.

Como os riscos cardiovasculares do diclofenac podem aumentar com a dose e duração da exposição, deve ser usada a menor dose diária eficaz, durante o mais curto período de tempo. As necessidades do doente para alívio sintomático e a resposta à terapêutica devem ser reavaliadas periodicamente.

Tal como todos os AINE, Arthrotec pode levar a novas situações de hipertensão arterial ou ao agravamento de hipertensão arterial pré-existente, o que pode contribuir para o aumento da incidência de eventos cardiovasculares. Os AINE, incluindo diclofenac/misoprostol, devem ser utilizados com precaução em doentes com hipertensão arterial. A pressão arterial deverá ser cuidadosamente monitorizada durante o início e no decorrer da terapêutica com diclofenac/misoprostol.

Idosos

Os idosos apresentam uma maior frequência de reações adversas com AINE, especialmente de hemorragias gastrointestinais e de perfurações que podem ser fatais (ver secção 4.2).

Efeitos gastrointestinais

Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal.

Têm sido notificados com todos os AINE casos de hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal potencialmente fatais, em várias fases do tratamento, associados ou não a sintomas de alerta ou história de eventos gastrointestinais graves.

O risco de hemorragia, ulceração e perfuração é maior com doses mais elevadas de AINE, em doentes com história de úlcera péptica, especialmente se associada a hemorragia ou perfuração (ver secção 4.3) e em doentes idosos. Nestas situações os doentes devem ser instruídos no sentido de informar o seu médico assistente sobre a ocorrência de sintomas abdominais e de hemorragia digestiva, sobretudo nas fases iniciais do tratamento.

Nestes doentes o tratamento deve ser iniciado com a menor dose eficaz. A coadministração de agentes protetores (ex.: misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deverá ser considerada nestes doentes, assim como naqueles que necessitem de tomar simultaneamente ácido acetilsalicílico em doses baixas, ou outros medicamentos suscetíveis de aumentar o risco de úlcera ou hemorragia, tais como corticosteroides, anticoagulantes (como a varfarina), inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou antiagregantes plaquetários tais como o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5).

Em caso de hemorragia gastrointestinal ou ulceração em doentes a tomar Arthrotec o tratamento deve ser interrompido.

Os AINE, incluindo o diclofenac, podem estar associados a um maior risco de fuga anastomótica gastrointestinal. Recomenda-se vigilância médica rigorosa e precaução na utilização de diclofenac após cirurgia gastrointestinal.

Os AINE devem ser administrados com precaução em doentes com história de doença inflamatória do intestino (colite ulcerosa, doença de Crohn), na medida em que estas situações podem ser exacerbadas (ver secção 4.8).

Reações cutâneas

Têm sido muito raramente notificadas reações cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome de DRESS), dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas a administração de AINE, incluindo diclofenac/misoprostol (ver secção 4.8). Aparentemente o risco de ocorrência destas reações é maior no início do tratamento, sendo que na maioria dos casos estas reações se manifestam durante o primeiro mês de tratamento. Arthrotec deve ser interrompido aos primeiros sinais de rash, lesões mucosas, ou outras manifestações de hipersensibilidade.

Efeitos hepáticos

Em estudos clínicos com a duração de 4 a 12 semanas, foram observadas elevações significativas de SGTP e SGOT (superiores a 1.2 x o limite superior normal, LSN), fosfatase alcalina (superior a 1.25 x LSN) e bilirubina (superior a 1.5 x LSN) foram encontrados em 13% ou menos dos doentes que receberam diclofenac de sódio/misoprostol ou diclofenac de sódio/placebo. Num ensaio clínico de grande dimensão no qual os doentes foram tratados com diclofenac de sódio durante um período médio de 18 meses, verificou-se elevações ALT/AST em 3,1% dos doentes. As elevações de ALT/AST ocorrem geralmente dentro de 1-6 meses. Em ensaios clínicos foram registados casos de hepatite em doentes tratados com diclofenac de sódio, e na experiência pós comercialização foram notificadas outras reações hepáticas, incluindo icterícia e insuficiência hepática. Durante a terapêutica com diclofenac de sódio/misoprostol, a função hepática deve ser monitorizada regularmente. Se o diclofenac de sódio/misoprostol estiver a ser usado em doentes com insuficiência hepática, deve fazer-se uma monitorização cuidadosa.

Se se verificar deterioração da função hepática, se o quadro sintomático for consistente com o desenvolvimento de doença hepática, ou se ocorrer outra manifestação (por exemplo eosinofilia, rash), o tratamento deve ser interrompido. Pode verificar-se o desenvolvimento de hepatite sem sintomas prodrómicos.

O diclofenac deve ser utilizado com precaução em doentes com porfiria hepática, uma vez que pode desencadear uma crise.

Efeitos renais

Em doentes com insuficiência renal, hepática ou cardíaca, a utilização de AINEs deve ser cuidadosamente monitorizada, pois a sua utilização, mesmo a de diclofenac de sódio/misoprostol pode causar deterioração da função renal. Recomenda-se precaução quando é iniciado o tratamento com diclofenac/misoprostol em doentes com desidratação grave.

Em casos raros, os AINE, incluindo o diclofenac/misoprostol, podem causar nefrite intersticial, glomerulonefrite, necrose papilar e síndrome nefrótica. Os AINE inibem a síntese das prostaglandinas renais, que têm um papel de suporte na manutenção da perfusão renal, em doentes cujo fluxo sanguíneo renal e volume sanguíneo estão diminuídos. Nestes doentes, a administração de um AINE pode precipitar a descompensação renal, que é usualmente seguida por recuperação, até ao estadio de pré-tratamento, após descontinuação da terapêutica com AINE. Os doentes com risco mais elevado de desenvolver esta reação, são os doentes com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, síndrome nefrótica e doença renal. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados enquanto sob terapêutica com AINE.

Os metabolitos do diclofenac são eliminados principalmente pelos rins (ver secção 5.2). A extensão da possível acumulação dos metabolitos em doentes com insuficiência renal não foi estudada. Os doentes com função renal significativamente comprometida devem ser cuidadosamente monitorizados, tal como sucede com outros AINE, cujos metabolitos são excretados pelos rins.

Efeitos hematológicos

Embora raras, estão descritas discrasias hemorrágicas associadas ao uso de AINEs. Apesar do misoprostol não exacerbar/aumentar o efeito do diclofenac na função plaquetária, o diclofenac de sódio/misoprostol deve ser usado com precaução em doentes com coagulopatias, ou que apresentem um tempo de hemorragia ou de agregação plaquetária prolongado.

Outros

Tal como os outros anti-inflamatórios não esteroides, o diclofenac de sódio/misoprostol pode mascarar os sinais de infeção.

O diclofenac de sódio/misoprostol não deve ser administrado a doentes com asma, urticária, rinite ou outras manifestações alérgicas precipitadas pelo ácido acetilsalicílico ou outros AINEs.

À semelhança de outros AINE, podem também ocorrer reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, em casos raros com diclofenac sem exposição prévia ao fármaco. As reações de hipersensibilidade podem também progredir para a síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode causar enfarte do miocárdio. Os sintomas de tais reações podem incluir dor no peito que ocorre em associação com uma reação alérgica ao diclofenac.

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém óleo de rícino hidrogenado. Pode causar distúrbios no estômago e diarreia.

Arthrotec contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido. Doentes com uma dieta com baixo teor em sódio podem ser informados que este medicamento é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Embora não estejam descritas interações farmacológicas em estudos efetuados com diclofenac de sódio/misoprostol, os componentes presentes podem evidenciar as seguintes interações:

Ácido acetilsalicílico: o diclofenac é deslocado dos seus locais de ligação pelo ácido acetilsalicílico, o que resulta em concentrações plasmáticas inferiores, pico nos níveis plasmáticos, e nos valores de AUC. Desta forma, não se recomenda a administração concomitante de diclofenac/misoprostol e ácido acetilsalicílico.

Anticoagulantes: os AINE podem aumentar os efeitos dos anticoagulantes, tais como a varfarina (ver secção 4.4).

Agentes antiagregantes plaquetários e inibidores seletivos da recaptação da serotonina: aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).

Corticosteroides: aumento do risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).

Inibidores do CYP2C9: recomenda-se precaução aquando da coadministração de diclofenac com inibidores potentes do CYP2C9 (como a sulfinpirazona e o voriconazol), que poderá resultar num aumento significativo da concentração plasmática máxima e da exposição do diclofenac.

Fenitoína: em doentes a tomar fenitoína e diclofenac concomitantemente, recomenda-se efetuar a monitorização das concentrações plasmáticas de fenitoína, devido ao potencial para aumento da exposição à fenitoína.

Foram observadas concentrações elevadas de digoxina em doentes a tomar digoxina e diclofenac. Todos os doentes medicados com digoxina e diclofenac/misoprostol devem ser seguidos cuidadosamente, para prevenir situações de intoxicação digitalica.

A terapêutica concomitante do diclofenac com diuréticos poupadores de potássio pode estar associada a um aumento dos níveis séricos deste eletrólito; dever-se-à ter em atenção este facto quando da utilização de diclofenac de sódio/misoprostol com estes fármacos.

Devido ao seu efeito sobre as prostaglandinas renais, os inibidores da ciclo-oxigenase como o diclofenac podem aumentar a nefrotoxicidade da ciclosporina. Existe um possível aumento do risco de nefrotoxicidade quando se administra AINE com tacrolimus.

O diclofenac não altera o metabolismo da glucose nos indivíduos saudáveis, não se verificando igualmente alterações nos efeitos dos antidiabéticos orais quando coadministrados com o diclofenac. Registaram-se, contudo, casos de alterações do efeito dos antidiabéticos orais na presença de AINEs. Recomenda-se, portanto, precaução na administração do diclofenac de sódio/misoprostol a doentes que recebem insulina ou antidiabéticos orais.

Devem ser tomadas precauções especiais quando da utilização concomitante de metotrexato com AINEs, incluindo o diclofenac/misoprostol, pois a administração de AINEs pode levar a uma elevação dos níveis plasmáticos de metotrexato.

O diclofenac provoca uma redução da depuração renal do lítio e aumenta os níveis plasmáticos do mesmo; conseqüentemente, poderão ser necessários ajustes posológicos do lítio com diclofenac de sódio/misoprostol.

Os antiácidos são passíveis de retardar a absorção do diclofenac, podendo o hidróxido de magnésio exacerbar a tendência para a diarreia associada ao misoprostol.

O diclofenac pode reduzir o efeito dos fármacos anti-hipertensivos em doentes com hipertensão arterial;

Diuréticos, Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) e Antagonistas da Angiotensina II (AAII): Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) podem diminuir a eficácia dos diuréticos assim como de outros medicamentos anti-hipertensores. Nalguns doentes com função renal diminuída (ex: doentes desidratados ou idosos com comprometimento da função renal) a coadministração de um IECA ou AAII e agentes inibidores da ciclo-oxigenase pode ter como consequência a progressão da deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível. A ocorrência destas interações deverá ser tida em consideração em doentes a tomar diclofenac em associação com um IECA ou AAII. Conseqüentemente, esta associação medicamentosa deverá ser administrada com precaução, sobretudo em doentes idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deverá ser analisada a necessidade de monitorizar a função renal após o início da terapêutica concomitante, e periodicamente desde então.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de ser informadas sobre o risco de teratogenicidade antes do tratamento com diclofenac + misoprostol. O tratamento não pode ser iniciado até que tenha sido excluída a possibilidade de gravidez, e as mulheres devem ser instruídas sobre a importância da utilização de contraceção adequada, enquanto estão em tratamento. Caso se suspeite de gravidez, o tratamento tem de ser imediatamente interrompido (ver secções 4.3, 4.4 e 4.8).

Gravidez

Arthrotec está contraindicado em mulheres grávidas ou que pretendam engravidar (ver secção 4.3).

Misoprostol:

O misoprostol induz contrações uterinas e está associado a aborto, parto prematuro, morte fetal e malformações fetais. Foi notificado um risco de malformações em grávidas expostas ao misoprostol durante o primeiro trimestre aproximadamente 3 vezes superior em comparação com uma incidência de 2% num grupo controlo. Em particular, a exposição pré-natal ao misoprostol tem sido associada ao síndrome de Moebius (paralisia facial congénita que causa hipomímia, dificuldades de sucção e deglutição e movimentos oculares, com ou sem defeitos nos membros), síndrome da brida amniótica

(deformações/amputações de membros, especialmente pé boto, aquiria, oligodactilia, fenda palatina, entre outras) e anomalias do sistema nervoso central (anomalias cerebrais e cranianas como anencefalia, hidrocefalia, hipoplasia cerebelar e defeitos do tubo neural). Foram observados outros defeitos, incluindo artrogrípese.

Por conseguinte:

- As mulheres devem ser informadas do risco de teratogenicidade.
- Se a doente desejar continuar a gravidez após a exposição do útero ao misoprostol, deve ser realizada uma ecografia detalhada para monitorização da gravidez, tendo em especial atenção os membros e a cabeça

O aborto provocado pelo misoprostol pode ser incompleto. Em estudos com mulheres que se submeteram a interrupção eletiva da gravidez durante o primeiro trimestre, o misoprostol causou a expulsão parcial ou completa do feto em 11% dos casos, e provocou um aumento da incidência de hemorragia em 41%.

Diclofenac:

A inibição da síntese da prostaglandina pode ter efeitos adversos na gravidez e /ou o desenvolvimento embrionário/fetal. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto de malformações cardíacas e gastrosquise após a utilização de inibidores da síntese da prostaglandina na fase inicial da gravidez. O risco absoluto de malformações cardiovasculares aumentou de um valor inferior a 1% até aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumenta com a dose e a duração do tratamento. Em animais, a administração de inibidores da síntese de prostaglandina demonstrou resultar num aumento da perda pré e pós-implantação e da letalidade embriofetal. Adicionalmente, foi reportado a incidência aumentada de várias malformações, incluindo as cardiovasculares, em animais aos quais foi administrado um inibidor da síntese das prostaglandinas durante o período organogenético.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese das prostaglandinas

podem expor:

o feto a:

- toxicidade cardiopulmonar (com encerramento prematuro do ducto arterial e hipertensão pulmonar);
- disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligo-hidroamniose; a mãe e o recém-nascido, no final da gravidez, a:
- provável prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode ocorrer mesmo com doses muito baixas;
- inibição das contrações uterinas resultando em atraso ou prolongamento do trabalho de parto.

Caso se verifique gravidez durante o tratamento, deverá interromper-se a administração do fármaco, informando as doentes dos seus potenciais riscos sobre o feto.

As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos adequados enquanto estão a ser medicadas com diclofenac de sódio/misoprostol. Se ocorrer gravidez, a utilização do fármaco deve ser imediatamente interrompida.

Amamentação

O misoprostol é rapidamente metabolizado em ácido misoprostol, que é biologicamente ativo e excretado no leite materno.

Arthrotec não deverá ser administrado a mulheres que amamentem uma vez que a excreção do misoprostol pode causar efeitos indesejáveis, como diarreia, no lactente.

Fertilidade

Com base no mecanismo de ação, a utilização de AINEs (incluindo o diclofenac de sódio/misoprostol) pode atrasar ou impedir a ruptura dos folículos ovários, o que está associado a infertilidade reversível em algumas mulheres. No caso de mulheres que apresentem dificuldade em engravidar ou cuja infertilidade esteja a ser investigada, deverá ser considerada a descontinuação de AINEs, incluindo o diclofenac de sódio/misoprostol.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Foram descritos casos de cefaleias, tonturas e diminuição da acuidade visual. Os doentes que apresentem estes sintomas devem ser advertidos para tomarem precauções quando utilizarem máquinas ou conduzirem veículos com motor, até que a reação ao medicamento seja conhecida e se verifique que não produz efeitos desfavoráveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em doentes a tomar diclofenac/misoprostol até 24 meses, os efeitos secundários foram maioritariamente de natureza gastrointestinal. A incidência destes efeitos diminuiu com o tempo e não se observaram efeitos cumulativos aparentes.

Em estudos clínicos com 4 a 12 semanas de duração, a dor abdominal e diarreia foram geralmente transitórias e de intensidade ligeira a moderada. Cada um destes efeitos geralmente ocorreu como episódio único, começando cerca de 3 a 4 dias após o início da terapêutica com diclofenac/misoprostol, e durou cerca de 2 a 4 dias, desaparecendo habitualmente de forma espontânea, mesmo sem interrupção da terapêutica com diclofenac/misoprostol.

Infeções e infestações:

Pouco frequente – vaginite

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Pouco frequente – trombocitopenia

Desconhecida – inibição da agregação plaquetária

Doenças do sistema imunitário:

Raro – reações alérgicas (incluindo anafilaxia e angioedema)

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Desconhecida – retenção de líquidos

Perturbações do foro psiquiátrico:

Frequente – insónia

Muito raro – pesadelos

Desconhecida – variações de humor

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes – tonturas, cefaleias

Pouco frequente – AVC

Desconhecida – meningite asséptica

Afeções oculares:

Pouco frequente – visão turva

Cardiopatias:

Pouco frequente – enfarte do miocárdio

Dados de ensaios clínicos e epidemiológicos apontam consistentemente para um aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou AVC) associados com a utilização de diclofenac, particularmente em doses elevadas (150 mg por dia) e no tratamento de longa duração (ver secções 4.3 e 4.4.)

Desconhecida - Síndrome de Kounis

Vasculopatias:

Pouco frequente – hipertensão

Desconhecida – vasculite

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Pouco frequente – dispneia

Doenças gastrointestinais:

Muito frequente – dor abdominal, diarreia, náuseas, dispepsia

Frequente – gastrite, obstipação, flatulência, vômito, úlcera péptica, inflamação gastrointestinal, ulceração gastrointestinal, eructação, esofagite

Pouco frequente – estomatite, hemorragia gastrointestinal

Raro - pancreatite

Desconhecida – perfuração gastrointestinal, hematemesa, melena, exacerbação de colite ou doença de Crohn

Afeções hepatobiliares:

Muito rara – hepatite

Desconhecida – insuficiência hepática, icterícia

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas:

Frequente – erupção cutânea, prurido

Pouco frequente – urticária, púrpura

Muito raro – reações bolhosas

Desconhecida – síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, dermatite exfoliativa, eritema multiforme, reações mucocutâneas, síndrome de DRESS

Doenças renais e urinárias:

Desconhecida – nefrite intersticial, insuficiência renal, glomerulonefrite, necrose papilar, síndrome nefrótica, compromisso renal, glomerulonefrite com lesão mínima, glomerulonefrite membranosa

Situações na gravidez, no puerpério e perinatais:

Desconhecida – contrações uterinas anormais, rutura/perfuração uterina, retenção da placenta, embolismo do fluido amniótico, aborto incompleto, parto prematuro, morte fetal

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Pouco frequente – hemorragias intermenstruais, menorragia, alterações menstruais, hemorragias vaginais (incluindo hemorragias pós-menopausicas)

Raro – dor mamária, dismenorreia

Desconhecida – hemorragia uterina, câibras uterinas, fertilidade feminina diminuída

Afeções congénitas, familiares e genéticas:

Frequentes – malformações fetais

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Pouco frequente – arrepios, febre, edema

Exames complementares de diagnóstico:

Frequente – aumento da alanina aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina, diminuição do hematócrito

Pouco frequente – aumento da aspartato aminotransferase

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contatos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita) E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A dose tóxica para o diclofenac/misoprostol não foi determinada. No entanto sinais de sobredosagem relativos aos dois componentes do fármaco estão descritos.

Os sinais clínicos indicativos de sobredosagem com diclofenac podem incluir queixas gastrointestinais, confusão, tonturas ou hipotonia generalizada.

Os sinais clínicos indicativos de sobredosagem com o misoprostol podem incluir sedação, tremor, convulsões, dispneia, dor abdominal, diarreia, febre, palpitações, hipotensão ou bradicardia.

Em caso de sobredosagem deverá ser feita terapêutica de suporte.

Não existe antídoto para o diclofenac, pelo que se deve evitar a sua absorção o mais rapidamente possível, por indução do vômito, lavagem gástrica e terapêutica com carvão ativado. A indução da diurese também pode trazer benefício pois o diclofenac e os metabolitos do misoprostol são excretados na urina. O efeito da diálise na eliminação

do diclofenac (ligação às proteínas em 99%) ou do misoprostol (ligação às proteínas inferior a 90%) não está demonstrada.

O tratamento sintomático e de suporte para controlo das complicações deve incluir medidas gerais face à hipotensão, insuficiência renal, convulsões, queixas gastrointestinais e depressão respiratória.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.1.2. Aparelho locomotor. Anti-inflamatórios não esteroides. Derivados do ácido acético, código ATC: M01AB55

O Arthrotec é uma combinação fixa de um fármaco anti-inflamatório não esteroide (diclofenac de sódio) com propriedades analgésicas, e de um agente protetor da mucosa gastroduodenal (misoprostol), um análogo sintético da prostaglandina E1. Os números da classificação ATC da OMS são M01AB e A02BB.

O diclofenac tem demonstrado propriedades anti-inflamatórias e analgésicas. O mecanismo de ação parece estar relacionado com a inibição da prostaglandina sintetase. Devido à ação protetora da mucosa gastroduodenal do misoprostol, o diclofenac de sódio/misoprostol está associado a uma menor incidência de lesões clinicamente significativas da mucosa gastroduodenal comparativamente ao diclofenac quando administrado isoladamente.

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1 que estimula múltiplos fatores implicados na manutenção da integridade da mucosa gastroduodenal, tais como a manutenção do fluxo sanguíneo para a mucosa gástrica, o aumento da secreção de bicarbonato duodenal e a secreção de muco gástrico, bem como a inibição da secreção gástrica de ácido basal e estimulada.

O misoprostol diminui o débito da pepsina, da acidez gástrica e o volume do fluido gástrico no estado basal e em algumas condições estimuladas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Diclofenac/misoprostol

Os perfis farmacocinéticos do diclofenac e do misoprostol quando administrados isoladamente são semelhantes aos perfis dos mesmos quando administrados em comprimidos de combinação fixa. Não se registaram interações farmacocinéticas entre os dois fármacos depois de tomas múltiplas. Não houve acumulação plasmática de diclofenac ou ácido misoprostol depois de tomas repetidas de Arthrotec.

Diclofenac

No homem, o diclofenac administrado oralmente é rápida e quase completamente absorvido e distribuído no sangue, fígado e rins, ligado às proteínas plasmáticas.

As concentrações plasmáticas apresentam uma relação linear relativamente à quantidade de fármaco, e não ocorre acumulação desde que se respeitem os intervalos entre as tomas. A semivida de eliminação ($t_{1/2}$) é de 1 a 2 horas. Quarenta por cento (40%) a 60% do fármaco e seus metabolitos (conjugados do 3'-, 4'- e 5'-hidroxi derivados do diclofenac) são eliminados através da urina e o restante através da bÍlis.

O metabolismo do diclofenac é mediado predominantemente via o citocromo P450 CYP 2C9 do fígado. A administração de diclofenac deve ser feita com precaução em doentes que de acordo com o seu historial/experiências anteriores com outros substratos do CYP2C9 sejam ou se suspeite que sejam fracos metabolizadores do CYP2C9, uma vez que poderá resultar em níveis plasmáticos significativamente elevados devido à fraca depuração metabólica.

Misoprostol

O misoprostol administrado oralmente é extensivamente absorvido e sofre uma rápida desesterificação para a sua forma de ácido livre, o ácido misoprostol, o seu principal metabolito. A semivida de eliminação ($t_{1/2}$) é de cerca de 20-30 minutos. Tomas únicas apresentam uma relação linear com a dose dentro dos limites 200 a 400 mcg. Os níveis plasmáticos normais foram atingidos em dois dias. Cerca de 73% da dose administrada é excretada pela urina, principalmente como metabolitos biologicamente inativos. Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada, a $t_{1/2}$ a C_{max} e a AUC foram superiores em comparação com o grupo controlo, mas não se registou uma correlação evidente entre o grau de insuficiência renal e a AUC. Em doentes com insuficiência renal, a AUC aumentou (cerca do dobro em 4 de 6 doentes), sugerindo que nestes casos, a utilização de diclofenac/misoprostol deve ser iniciada com dose mais baixa (ver secção 4.2).

A ligação do ácido misoprostol às proteínas plasmáticas é inferior a 90% e é independente da concentração nos níveis terapêuticos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O diclofenac não aumentou significativamente a incidência de tumores no rato, e apresentou um potencial mutagénico negativo em ensaios *in vivo* e *in vitro*. Também não foi afetada a fertilidade no rato, embora se tenha registado toxicidade materna com 4 mg/kg. Não se evidenciaram efeitos teratogénicos em estudos teratológicos realizados no ratinho, rato ou coelho, mas registaram-se ocorrências de toxicidade materna e embrionária em alguns estudos. O diclofenac atravessa a barreira placentária no ratinho e no rato.

O misoprostol não afetou a ocorrência ou incidência de tumores no ratinho ou rato, e não apresentou potencial mutagénico em ensaios *in vitro* e *in vivo*. Não se registou evidência de teratogenicidade no coelho com doses até aos 1000 mg/kg, nem no rato com doses até aos 10.000 mcg/kg, que foram as dosagens mais elevadas possíveis devido à toxicidade materna. No coelho, com 1000 mcg/kg, registou-se uma incidência superior de mortes embrionárias. No rato, com 1.600 mcg registou-se um número inferior de implantações quando comparado com o grupo controlo, mas os valores mantiveram-se dentro dos parâmetros habituais para a estirpe. Observou-se perda fetal pós-implantação no rato com 1.000 mg/kg.

Foi realizado um estudo de teratologia com administração oral no coelho com diclofenac e misoprostol com a relação 250:1. Com doses de 10 mg/kg de diclofenac com 40 mcg/kg de misoprostol. Registou-se embriotoxicidade somente com a dosagem mais elevada; no entanto, não se observaram sinais de fetotoxicidade ou teratogenicidade com qualquer das restantes doses.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o Arthrotec.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada,
Celulose microcristalina,
Amido de milho,
Povidona K-30,
Citrato de trietilo
Copolímero de ácido metacrílico tipo C,
Crospovidona,
Estearato de magnésio,
Óleo de rícino hidrogenado,
Sílica coloidal anidra,
Talco,
Hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de diclofenac de sódio/misoprostol são acondicionados em blisters de alumínio moldado a frio.

Arthrotec apresenta-se em embalagens de 10, 20, 30 e 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park
Edifício 10
2740-271 Porto Salvo

Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4632782 - 10 comprimidos, 50 mg + 0,2 mg, blisters de alumínio

N.º de registo: 8786202 - 20 comprimidos, 50 mg + 0,2 mg, blisters de alumínio

N.º de registo: 4632881 - 30 comprimidos, 50 mg + 0,2 mg, blisters de alumínio

N.º de registo: 8786210 - 60 comprimidos, 50 mg + 0,2 mg, blisters de alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de julho de 1991

Data da última renovação: 18 de julho de 2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12 de março de 2021