

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Arthrotec 75, 75 mg + 0,2 mg, comprimidos de libertação modificada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido é constituído por um núcleo gastrorresistente contendo 75 mg de diclofenac de sódio revestido por uma camada externa contendo 200 microgramas de misoprostol.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 19,5 mg de lactose mono-hidratada.

Cada comprimido contém 1,3 mg de óleo de rícino hidrogenado.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação modificada.

Comprimidos brancos, redondos e biconvexos, com a gravação “SEARLE” sobre “1421” numa face e quatro “A” em redor da circunferência com “75” no centro na face oposta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Arthrotec 75 está indicado em doentes adultos que necessitam de tratamento com o anti-inflamatório não esteroide (AINE) diclofenac em associação com o misoprostol.

O componente diclofenac de Arthrotec 75 está indicado no tratamento sintomático da osteoartrite e da artrite reumatoide. O componente misoprostol de Arthrotec 75 está indicado em doentes com uma necessidade específica de profilaxia da úlcera gástrica e duodenal induzidas por AINE.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

Um comprimido administrado com alimentos, duas vezes por dia.

Idosos/ doentes com compromisso renal, cardíaco e hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos ou em doentes com compromisso hepático ou em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, uma vez que os parâmetros farmacocinéticos não sofrem alterações clinicamente relevantes. No entanto, os doentes idosos e doentes com compromisso renal, cardíaco ou hepático devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secções 4.4 e 4.8).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Arthrotec 75 em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

Método de administração

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros sem mastigar.

4.3 Contraindicações

O Arthrotec 75 é contraindicado em:

- Doentes com úlcera péptica/hemorragia ou perfuração ou que tenham hemorragia gastrointestinal ativa ou outras hemorragias ativas, por ex., hemorragias vasculares cerebrais.
- Mulheres grávidas ou que planeiem engravidar (ver secção 4.6).
- Mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes (ver secções 4.4, 4.6 e 4.8).
- Doentes com hipersensibilidade conhecida ao diclofenac, ácido acetilsalicílico, outros AINEs, misoprostol, outras prostaglandinas, ou qualquer um dos excipientes deste medicamento.
- Doentes com crises de asma, urticária ou rinite aguda precipitadas pelo ácido acetilsalicílico ou outros AINEs.
- Tratamento da dor peri-operatória na cirurgia de bypass da artéria coronária (CABG).
- Doentes com insuficiência renal e hepática grave.
- 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

Advertências:

A administração concomitante de diclofenac + misoprostol com AINEs sistémicos, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, deve ser evitada, exceto em doentes com necessidade de doses baixas de ácido acetilsalicílico – aconselha-se precaução e monitorização cuidadosa nestes doentes. A utilização concomitante de um AINE sistémico com outro AINE sistémico pode aumentar a frequência de úlceras e hemorragias gastrointestinais.

Arthrotec 75 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 dos riscos da administração do medicamento durante a gravidez (ver secção 4.6).

A rotulagem irá mencionar: "Não utilizar em mulheres com potencial para engravidar, a não ser que utilizem contraceção eficaz".

Precauções:

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

- *Compromisso renal/cardíaco/hepático*

Nos doentes com compromisso renal, cardíaco ou hepático e nos doentes idosos são necessárias precauções especiais, uma vez que a utilização de AINEs pode deteriorar a função renal. Nas seguintes situações Arthrotec 75 apenas deve ser utilizado em circunstâncias excecionais e com uma monitorização clínica apertada: doença hepática avançada e desidratação grave.

Num ensaio de larga escala em que os doentes foram tratados com diclofenac por um período médio de 18 meses, foram observados aumentos de ALT/AST em 3,1% dos doentes. Os aumentos de ALT/AST geralmente ocorrem dentro de 1-6 meses. Em ensaios clínicos, tem sido observada hepatite em doentes tratados com diclofenac e, na experiência pós-comercialização, foram notificadas outras reações hepáticas, incluindo icterícia e insuficiência hepática. Durante o tratamento com diclofenac + misoprostol, a função hepática deve ser monitorizada periodicamente. Caso o diclofenac + misoprostol seja utilizado na presença de função hepática alterada, é necessária uma monitorização rigorosa. Se os testes de função hepática alterados persistirem ou se agravarem, se se desenvolverem sinais e sintomas clínicos consistentes com doença hepática, ou se ocorrerem manifestações sistémicas, o tratamento com diclofenac deve ser interrompido.

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.

Em casos raros, os AINEs, incluindo o diclofenac + misoprostol, podem causar nefrite intersticial, glomerulonefrite, necrose papilar e síndrome nefrótica. Os AINEs 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 de recuperação, até ao estágio 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, doença renal e os idosos. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados enquanto sob terapêutica com AINE.

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.

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

Os doentes com fatores de risco significativos para acontecimentos cardiovasculares (por 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.

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

Médicos e doentes devem estar alerta para o desenvolvimento destes efeitos, mesmo na ausência de sintomas cardiovasculares prévios. Os doentes devem ser informados sobre os sinais e/ou sintomas de toxicidade cardiovascular grave e o que devem fazer se os mesmos ocorrerem (ver secção 4.3).

- *Sistema sanguíneo/gastrointestinal*

Os AINEs, incluindo diclofenac + misoprostol podem provocar acontecimentos adversos gastrointestinais (GI) graves incluindo inflamação, hemorragia, ulceração e perfuração do estômago, intestino delgado ou intestino grosso, o que pode ser fatal. Quando ocorrem hemorragia ou ulcerações GI, em doentes a tomar diclofenac + misoprostol, o tratamento deve ser interrompido. Estes acontecimentos podem ocorrer em qualquer altura do tratamento, com ou sem sintomas de alerta, ou em doentes com história prévia de acontecimentos GI graves.

Os doentes em maior risco de desenvolver estes tipos de complicações GI com AINEs são os doentes tratados com doses elevadas, os idosos, doentes com doença cardiovascular, doentes a tomar concomitantemente ácido acetilsalicílico, corticosteroides, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, doentes que consomem álcool ou doentes com história prévia de doença GI ou doença GI ativa, como ulcerações, hemorragia GI ou situações de inflamação.

Deste modo o diclofenac + misoprostol deve ser utilizado com precaução nestes doentes e o tratamento deve ser iniciado com a dose mais baixa disponível (ver secção 4.3).

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.

Doentes com história de toxicidade GI, particularmente quando idosos, devem notificar quaisquer sintomas abdominais não comuns (especialmente hemorragia GI), particularmente nos estádios iniciais do tratamento. Recomenda-se precaução em doentes a tomar medicamentos concomitantes que possam aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tais como corticosteroides orais, inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou antiagregantes plaquetários, como a aspirina (ver secção 4.5). A utilização concomitante de AINEs, incluindo Arthrotec 75, com anticoagulantes orais aumenta o risco de hemorragias GI e não GI e devem ser administrados com precaução. Os anticoagulantes orais incluem anticoagulantes do tipo varfarina/cumarina e anticoagulantes orais de nova geração (por ex., apixabano, dabigatrano, rivaroxabano). A anticoagulação/INR deve ser monitorizada em doentes a tomar anticoagulantes do tipo varfarina/cumarina (ver secção 4.5).

Tal como com outros AINEs, Arthrotec 75 pode diminuir a agregação plaquetária e prolongar o tempo de hemorragia. Recomenda-se uma supervisão adicional em presença de alterações hematopoiéticas, em condições de défice de coagulação ou em doentes com história de hemorragia cerebrovascular.

Os doentes que sofrem de colite ulcerosa ou doença de Crohn necessitam de precauções especiais, uma vez que estas situações podem ser exacerbadas (ver secção 4.8).

Deve ser dada particular atenção aos doentes idosos e aos doentes tratados com corticosteroides, outros AINEs, ou anticoagulantes (ver secção 4.5).

- *Reações cutâneas*

Muito raramente, têm sido 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 AINEs, 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. Diclofenac + misoprostol deve ser interrompido ao primeiro sinal de erupção cutânea, lesões nas mucosas, ou outras manifestações de hipersensibilidade.

- *Hipersensibilidade*

Os AINEs podem precipitar situações de broncospasmo em doentes que sofram, ou com antecedentes de asma brônquica ou doenças alérgicas.

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.

- *Terapêutica a longo-prazo*

Todos os doentes que fazem tratamento prolongado com AINEs deverão ser monitorizados como medida de precaução (por ex., parâmetros renais, função hepática e contagens sanguíneas). Durante as terapêuticas prolongadas com doses elevadas de fármacos analgésicos/anti-inflamatórios, podem ocorrer situações de cefaleias que não deverão ser tratadas com doses elevadas do medicamento.

- Arthrotec 75 pode mascarar os sintomas febris e, conseqüentemente, esconder os sinais de uma infecção.
- Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Conteúdo em sódio

Arthrotec 75 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".

Óleo de rícino hidrogenado

Arthrotec 75 também contém óleo de rícino hidrogenado, que pode causar distúrbios no estômago e diarreia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os AINEs podem atenuar a eficácia natriurética dos diuréticos devido à inibição da síntese intrarrenal de prostaglandinas. O tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio poderá estar associado a níveis aumentados do potássio sérico, assim, os níveis de potássio sérico deverão ser monitorizados.

Devido ao seu efeito sobre as prostaglandinas renais, os AINEs como o diclofenac poderão aumentar a nefrotoxicidade da ciclosporina. Quando coadministrados com a ciclosporina, existe um aumento para o dobro na exposição sistêmica ao diclofenac. É prudente iniciar com a dose mais baixa de Arthrotec 75 e monitorizar de forma cuidadosa quanto a sinais de toxicidade.

Existe um possível aumento do risco de nefrotoxicidade quando se administram AINEs com tacrolímus.

As concentrações plasmáticas de lítio e digoxina no estado estacionário podem estar aumentadas e as de cetoconazol podem estar diminuídas.

Estudos farmacodinâmicos com o diclofenac demonstraram não existir uma potenciação do efeito de fármacos hipoglicemiantes e anticoagulantes, quando administrados por via oral. Contudo, como foram notificadas interações com outros AINEs, aconselha-se precaução e monitorização adequada (ver a descrição sobre agregação plaquetária nas Precauções).

Aconselha-se precaução na administração de Arthrotec 75 concomitantemente com fármacos anticoagulantes devido à diminuição da agregação plaquetária. Os AINEs podem potenciar o efeito dos anticoagulantes, como a varfarina, antiagregantes plaquetários, como o ácido acetilsalicílico e inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), aumentando, deste modo, o risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).

Quando o diclofenac foi administrado com ácido acetilsalicílico, a ligação do diclofenac às proteínas foi reduzida, apesar da depuração do diclofenac livre não ter sido alterada. O significado clínico desta interação é desconhecido. Contudo, como acontece com outros AINEs, a administração concomitante de diclofenac + misoprostol e ácido acetilsalicílico não é, em geral, recomendada devido ao aumento do risco potencial dos efeitos adversos gastrointestinais.

Foram relatados casos de hipo e hiperglicemia quando o diclofenac foi administrado concomitantemente com fármacos antidiabéticos.

Aconselha-se precaução na administração concomitante de metotrexato e AINEs, devido à possibilidade destes últimos potenciarem a toxicidade do metotrexato como resultado do aumento dos seus níveis plasmáticos, especialmente em doentes a receber doses elevadas de metotrexato.

A utilização concomitante com outros AINEs ou com corticosteroides poderá aumentar a frequência de ulcerações ou hemorragias gastrointestinais e a generalidade dos efeitos secundários.

Anti-hipertensores, incluindo diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), antagonistas da angiotensina II (AAII) e bloqueadores beta: os AINEs podem diminuir a eficácia de diuréticos e outros fármacos anti-hipertensores, incluindo inibidores da ECA, AAII e bloqueadores beta.

Em doentes com compromisso renal (por ex., doentes desidratados ou doentes idosos com compromisso da função renal), a coadministração de um inibidor da ECA ou um AAII e/ou diuréticos com o inibidor da ciclooxigenase pode aumentar a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. A ocorrência destas interações deve ser considerada em doentes a tomar diclofenac + misoprostol com um inibidor da ECA ou um AAII e/ou diuréticos.

A utilização de antiácidos pode retardar a absorção do diclofenac. Os antiácidos que contêm magnésio demonstraram exacerbar as situações de diarreia associadas à utilização de misoprostol.

Os dados resultantes de estudos realizados em animais indicam que os AINEs podem aumentar o risco de convulsões associadas aos antibióticos da classe das quinolonas. Os

doentes que tomam AINEs concomitantemente com quinolonas poderão ter um risco aumentado de desenvolvimento de convulsões.

Os AINEs não devem ser utilizados durante um período de 8-12 dias após a administração de mifepristona, uma vez que reduzem o efeito deste último fármaco.

Recomenda-se precaução ao prescrever diclofenac em simultâneo com inibidores ligeiros do CYP2C9 (tais como, sulfimpirazona e voriconazol), o que poderia resultar num aumento significativo no pico das concentrações plasmáticas e na exposição ao diclofenac devido à inibição do metabolismo do diclofenac. Recomenda-se igualmente precaução ao prescrever diclofenac em simultâneo com inibidores moderados do CYP2C9 (tais como, fluconazol, miconazol e amiodarona). A administração concomitante de diclofenac com estes inibidores moderados do CYP2C9 não foi estudada, mas é de esperar que resulte numa interação de maior magnitude.

O voriconazol aumentou a $C_{máx}$ e a AUC do diclofenac (dose única de 50 mg) em 114% e 78%, respetivamente.

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 75 está contraindicado em mulheres grávidas ou que pretendam engravidar.

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 artrogripose.

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.

Diclofenac:

A inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrionário/fetal. Dados de estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de aborto e de malformações cardíacas e gastroquise após a utilização de inibidores da síntese das prostaglandinas no início 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 das prostaglandinas demonstrou resultar num aumento das perdas pré e pós-implantação e da letalidade embrionária. 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 organogénico.

Durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez, os AINEs podem expor o feto a:

- disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligohidramniose. Tais efeitos podem ocorrer logo após o início do tratamento e geralmente são reversíveis após a descontinuação.

- Além disso, foram notificados casos de constrição do ducto arterial após tratamento no segundo trimestre, a maioria dos quais foi resolvida após a cessação do tratamento.

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

o feto a:

- toxicidade cardiopulmonar (constrição/encerramento prematuro do ducto arterial e hipertensão pulmonar);

- disfunção renal (ver acima);

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.

Amamentação

O misoprostol é rapidamente metabolizado em ácido misoprostólico, que é biologicamente ativo e excretado no leite materno. O diclofenac é excretado no leite materno em quantidades muito reduzidas. De um modo geral, os efeitos potenciais para a criança, decorrentes da exposição ao misoprostol e seus metabolitos, através do aleitamento, são desconhecidos. Contudo, diarreia é um efeito secundário reconhecido do misoprostol e pode ocorrer em lactentes. Portanto, Arthrotec 75 não deve ser administrado a mulheres que estejam a amamentar.

Fertilidade

Com base no mecanismo de ação, a utilização de AINEs, incluindo diclofenac + misoprostol, poderá retardar ou prevenir a ruptura de folículos ovários, o que tem sido associado a infertilidade reversível em algumas mulheres. Em mulheres com dificuldades em engravidar ou que estão a fazer estudos de infertilidade, deve ser ponderada a interrupção dos AINEs, incluindo diclofenac + misoprostol.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes que tiveram tonturas ou outras alterações do sistema nervoso central associadas à administração de AINEs deverão abster-se de conduzir ou utilizar máquinas. Os efeitos de Arthrotec 75 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A tabela seguinte contém as reações adversas ao medicamento (RAM) ou os efeitos indesejáveis ocorridos em ensaios clínicos em que Arthrotec 75 foi administrado em mais de 2000 doentes. Adicionalmente, foram identificadas reações adversas durante a vigilância pós-comercialização e a frequência de algumas RAM não pode ser estimada a partir da informação disponível. Os efeitos adversos observados com maior frequência são de natureza gastrointestinal. Em geral, o perfil de acontecimentos adversos do diclofenac + misoprostol em doentes com idade igual ou superior a 65 anos (556 indivíduos) foi semelhante ao de doentes mais jovens (1564 indivíduos). As únicas diferenças clinicamente relevantes foram que os doentes com idade igual ou superior a 65 anos pareceram ser menos tolerantes aos efeitos gastrointestinais de diclofenac + misoprostol administrado três vezes por dia.

Lista tabulada das reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100, <1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000, <1/100)	Raros (≥1/10 000, <1/1000)	Muito raros (<1/10 000)	Desconhecido
Infeções e infestações			Infeção vaginal			
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, leucopenia			Anemia aplástica, agranulocitose, anemia hemolítica, inibição da agregação plaquetária
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	Reação anafilática		
Doenças do			Diminuição			Retenção de

metabolismo e da nutrição			do apetite			líquidos
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Depressão, ansiedade	Pesadelos		Distúrbios psicóticos, desorientação, alteração do humor, irritabilidade
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia, tonturas	Acidente vascular cerebral, sonolência, tremor, parestesia			Meningite asséptica ¹ , convulsões, compromisso da memória, disgeusia
Afeções oculares			Visão turva			Compromisso visual
Afeções do ouvido e do labirinto			Acufenos			
Cardiopatias			Insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, palpitações			Síndrome de Kounis
Vasculopatias			Hipertensão	Hipotensão		Choque, vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Dispneia	Pneumonia		Asma
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, diarreia ² , náuseas, dispepsia	Gastrite, vômitos, flatulência, eructação, obstipação, úlcera péptica, inflamação gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, duodenite, esofagite	Estomatite, melena, ulceração da boca, boca seca, hemorragia gastrointestinal ³	Pancreatite, hematemese, colite, distúrbios esofágicos, glossite		Perfuração gastrointestinal ³ , doença de Crohn, edema da língua
Afeções hepatobiliares				Hepatite, icterícia	Insuficiência hepática	Hepatite fulminante
Afeções dos tecidos cutâneos e		Erupção cutânea, prurido	Púrpura, urticária	Angioedema, dermatite		Eritema multiforme, necrólise

subcutâneos				bolhosa, reação de fotossensibilidade, alopecia		epidérmica tóxica ⁴ , síndrome de Stevens-Johnson ⁴ , dermatite esfoliativa ⁴ , púrpura de Henoch Schonlein, erupção mucocutânea, erupção vesicular, síndrome de DRESS
Doenças renais e urinárias						Insuficiência renal, insuficiência renal aguda, necrose papilar renal, nefrite túbulo-intersticial, síndrome nefrótica, proteinúria, hematúria, glomerulonefrite, glomerulonefrite por lesões mínimas, glomerulonefrite membranosa, compromisso renal
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais						Morte fetal, aborto incompleto, parto prematuro, síndrome anafilactoide da gravidez, retenção da placenta ou das membranas,

						contrações uterinas anormais
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Menorragia, metrorragia, hemorragia vaginal, hemorragia pós-menopausa, perturbações menstruais	Dor mamária, dismenorria		Hemorragia uterina, espasmo uterino, infertilidade (fertilidade feminina diminuída)
Afeções congénitas, familiares e genéticas		Malformações fetais				
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Dor torácica, edema facial, edema ⁵ , pirexia, arrepios, fadiga			Inflamação
Exames complementares de diagnóstico		Elevação da alanina aminotransferase, elevação da fosfatase alcalina sanguínea, diminuição do hematócrito	Bilirrubinemia aumentada, elevação da aspartato aminotransferase			
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações						Rutura do útero, perfuração do útero

¹ Foram notificados sintomas de meningite asséptica (rigidez do pescoço, cefaleia, náuseas, vômitos, febre ou compromisso da consciência) durante o tratamento com AINEs. Os doentes que sofrem de doença autoimune (por ex., lúpus eritematoso, afeções mistas do tecido conjuntivo) parecem ser mais suscetíveis.

² A diarreia é habitualmente ligeira a moderada e transitória, podendo ser minimizada se o Arthrotec 75 for administrado com alimentos e se evitar a utilização concomitante de antiácidos contendo magnésio.

³ A perfuração ou hemorragia GI pode, por vezes, ser fatal, sobretudo nos idosos (ver secção 4.4).

⁴ Foram notificadas, muito raramente, reações cutâneas graves, algumas das quais fatais (ver secção 4.4).

⁵ Sobretudo em doentes com hipertensão ou compromisso da função renal (ver secção 4.4).

Devido à falta de um denominador preciso e fiável, o sistema de notificação de reações adversas espontâneas, pelo qual os dados de segurança pós-comercialização são recolhidos, não permite a classificação dos efeitos indesejáveis por frequência de ocorrência.

Relativamente à frequência relativa de notificação de reações adversas durante a vigilância pós-comercialização, os efeitos indesejáveis gastrointestinais foram os mais frequentemente notificados ao titular da AIM (aproximadamente 45% de todos os casos notificados, na base de dados de farmacovigilância da companhia), seguidos por reações cutâneas/hipersensibilidade, o que está de acordo com o perfil de efeitos secundários conhecidos para os medicamentos da classe dos AINEs.

Descrição de reações adversas selecionadas

Dados de ensaios clínicos e epidemiológicos apontam consistentemente para um aumento do risco de acontecimentos tromboticos arteriais (por ex., 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 para Contraindicações e Advertências e precauções especiais de utilização).

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 Arthrotec 75 não foi determinada e a experiência em situações de sobredosagem é limitada. Os efeitos farmacológicos podem ser intensificados em caso de sobredosagem.

Sintomas

Os sinais clínicos que podem indicar uma sobredosagem de diclofenac incluem queixas gastrointestinais, confusão, sonolência, cefaleia, tonturas, desorientação, excitação, coma, acufenos, desmaio ou convulsões. Em caso de intoxicação elevada é possível a ocorrência de insuficiência renal aguda e lesões hepáticas. Os sinais clínicos que podem indicar uma sobredosagem de misoprostol são sedação, tremores, convulsões, dispneia, dor abdominal, diarreia, febre, palpitações, hipotensão ou bradicardia.

Tratamento

Os doentes devem ser tratados com medidas sintomáticas e de suporte após uma sobredosagem de Arthrotec 75. Não existem antídotos específicos. A administração de carvão ativado, como tratamento de primeira linha, pode auxiliar na redução da absorção de Arthrotec 75. Em caso de sobredosagem, a função renal deve ser monitorizada. É improvável que medidas especiais, tais como hemodiálise ou hemoperfusão, sejam úteis na aceleração da eliminação do diclofenac e do misoprostol, devido à elevada ligação às proteínas e ao metabolismo extenso.

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 75 é um medicamento anti-inflamatório não esteroide eficaz no tratamento dos sinais e sintomas das condições artríticas.

Esta atividade deve-se à presença do diclofenac que revelou propriedades anti-inflamatórias e analgésicas.

O Arthrotec 75 também contém um componente protetor da mucosa gastroduodenal, o misoprostol, que é um análogo sintético da prostaglandina E1 e que favorece vários fatores que mantêm a integridade da mucosa gastroduodenal.

O Arthrotec 75, administrado 2 vezes por dia, permite diminuir o aporte de misoprostol em 200 microgramas em relação ao Arthrotec, administrado 3 vezes ao dia, e proporcionar a mesma dose diária (150 mg) de diclofenac, e pode proporcionar melhores resultados terapêuticos em certos doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os perfis farmacocinéticos, após administração oral em dose única ou doses múltiplas, do diclofenac de sódio e do misoprostol quando administrados como Arthrotec 75 são semelhantes aos perfis observados quando estes fármacos são administrados

isoladamente. Não existem interações farmacocinéticas entre os dois componentes, para além de uma ligeira diminuição da $C_{m\acute{a}x}$ do diclofenac de sódio quando administrado concomitantemente com misoprostol.

O diclofenac de sódio é completamente absorvido através do aparelho gastrointestinal (GI) após administração por via oral em jejum. Devido ao metabolismo de primeira passagem, apenas 50% da dose absorvida fica sistemicamente disponível. Os picos plasmáticos são atingidos em 2 horas (intervalo de 1-4 horas) quando administrado em dose única em condições de jejum. Na presença de alimentos, a $T_{m\acute{a}x}$ do diclofenac aumenta para 4 horas. A área sob a curva das concentrações plasmáticas (AUC) é proporcional à dose dentro do intervalo 25-150 mg. A absorção em estado estacionário do diclofenac é reduzida após a administração dos comprimidos de Arthrotec 75 com alimentos, a $C_{m\acute{a}x}$ e AUC são reduzidas em aproximadamente 40% e 20%, respetivamente.

A semivida de eliminação é de 2 horas, aproximadamente. A depuração e o volume de distribuição são de cerca de 350 ml/min e 550 ml/kg, respetivamente. Mais de 99% do diclofenac de sódio liga-se reversivelmente à albumina plasmática humana, situação que se revelou independente da idade do doente. O metabolismo do diclofenac é predominantemente mediado por via do citocromo P450 CYP2C9 no fígado. Nos doentes que se sabe ou se suspeita serem fracos metabolizadores do CYP2C9, com base em antecedentes/experiência anterior com outros substratos do CYP2C9, o diclofenac deve ser administrado com precaução pois podem ter níveis plasmáticos anormalmente elevados devido a uma depuração metabólica reduzida.

O diclofenac de sódio é eliminado através da metabolização e subsequente excreção urinária e biliar sob a forma de glucoronido e de sulfatos conjugados dos metabolitos. Aproximadamente 65% da dose é eliminada através da urina e 35% através da bÍlis. Menos de 1% do fármaco é excretado na sua forma inalterada.

O misoprostol é rápida e extensamente absorvido e sofre metabolização rápida no seu metabolito ativo, o ácido misoprostol, que é eliminado com um $t_{1/2}$ de eliminação de cerca de 30 minutos. Estudos de dose múltipla demonstraram a inexistência de acumulação de ácido misoprostol, e as concentrações plasmáticas em estado estacionário foram atingidas em 2 dias. A ligação do ácido misoprostol às proteínas séricas é inferior a 90%. Cerca de 73% da dose administrada é eliminada através da urina, maioritariamente sob a forma de metabolitos biologicamente inativos. Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada, o $t_{1/2}$ (tempo de semivida de eliminação), a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC estavam aumentados em comparação aos controles, mas não houve uma correlação clara entre o grau de insuficiência renal e a AUC. Em doentes com insuficiência renal total, a AUC foi aproximadamente o dobro em quatro de seis doentes.

Foram conduzidos estudos de dose única e estudos de dose múltipla com objetivo de comparar a farmacocinética do Arthrotec 75 com a farmacocinética do diclofenac a 75 mg e do misoprostol a 200 microgramas, quando administrados isoladamente. Através dos parâmetros, AUC e taxa de absorção ($C_{m\acute{a}x}/AUC$), demonstrou-se a bioequivalência entre estas duas formas de administrar o diclofenac. Em termos de AUC, foi possível demonstrar a bioequivalência, através de comparações no estado estacionário. A presença de alimentos reduziu a taxa e a extensão de absorção do

diclofenac, quer quando administrado no Arthrotec 75, quer quando administrado concomitantemente. Apesar das AUCs médias no estado estacionário, na presença de alimentos, serem virtualmente idênticas, não houve demonstração estatística de bioequivalência. Contudo, esta situação deve-se aos amplos coeficientes de variação destes estudos dada a enorme variabilidade interindividual no tempo de absorção e do extenso metabolismo de primeira passagem que ocorre com o diclofenac.

Em termos de AUC (0-24 h), a bioequivalência foi demonstrável quando se comparou a farmacocinética em estado estacionário do Arthrotec 75 administrado duas vezes por dia, com o diclofenac 50 mg/misoprostol 200 microgramas administrados três vezes por dia, com ambos os regimes a fornecerem uma dose diária de 150 mg de diclofenac.

Relativamente à administração de misoprostol, a bioequivalência foi demonstrada após a administração de uma dose única de Arthrotec 75 ou do misoprostol administrado isoladamente. Em condições de estado estacionário, a presença de alimentos diminui a C_{máx} do misoprostol após a administração de Arthrotec 75 e atrasa ligeiramente a absorção, contudo, a AUC é equivalente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de administração concomitante realizados em animais, a adição de misoprostol não potenciou os efeitos tóxicos do diclofenac. A combinação dos dois fármacos demonstrou não ser teratogénica ou mutagénica. Os componentes individuais revelaram a inexistência de potencial carcinogénico.

O misoprostol em doses múltiplas da dose terapêutica recomendada em animais produziu hiperplasia da mucosa gástrica. Este tipo de resposta é característico das prostaglandinas da série E, e é reversível até à normalidade com a descontinuação do fármaco.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Os comprimidos de Arthrotec 75 contêm:

Núcleo:

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Amido de milho
Povidona K-30
Estearato de magnésio

Revestimento/película

Copolímero do ácido metacrílico tipo C
Hidróxido de sódio
Talco
Citrato de trietilo
Hipromelose

Crospovidona
Óleo de rícino hidrogenado
Sílica coloidal anidra
Celulose microcristalina

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.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Arthrotec 75 são acondicionados em blisters de alumínio moldado a frio em embalagens de 10, 20, 30, 60, 90, 100 e 140 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) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.ºde registo: 4028981 - 10 comprimidos, 75 mg + 0,2 mg, blister Alu
N.ºde registo: 2536084 - 20 comprimidos, 75 mg + 0,2 mg, blister Alu
N.ºde registo: 4029088 - 30 comprimidos, 75 mg + 0,2 mg, blister Alu
N.ºde registo: 2536183 - 60 comprimidos, 75 mg + 0,2 mg, blister Alu
N.ºde registo: 4029187 - 90 comprimidos, 75 mg + 0,2 mg, blister Alu
N.ºde registo: 4029286 - 100 comprimidos, 75 mg + 0,2 mg, blister Alu
N.ºde registo: 4029385 - 140 comprimidos, 75 mg + 0,2 mg, blister Alu

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

Data da primeira autorização: 07 de junho de 1997
Data da última renovação: 06 de fevereiro de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

17 de abril de 2023