

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ARTHROTEC Forte, 75 mg + 0,2 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancje czynne: Każda tabletki składa się z rdzenia odpornego na działanie soku żołądkowego, zawierającego 75 mg diklofenaku sodowego, osłoniętego zewnętrzną otoczką zawierającą 0,2 mg mizoprostolu (w postaci zawiesiny Mizoprostol : Hypromeloza 1:100) (*Diclofenacum natricum* + *Misoprostolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu  
Każda tabletki zawiera 19,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, oznaczone „A” i „75” na jednej stronie oraz „Searle 1421” na drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt ARTHROTEC Forte jest wskazany do stosowania u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania niesteroidowego leku przeciwzapalnego (diklofenak) z mizoprostolem.

Diklofenak wchodzący w skład produktu ARTHROTEC Forte jest wskazany w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów oraz reumatoidalnego zapalenia stawów. Mizoprostol jest wskazany w leczeniu pacjentów, u których istnieje konieczność profilaktyki owrzodzenia żołądka i (lub) dwunastnicy wywołanego przez leki z grupy NLPZ.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Występowanie działań niepożądanych można ograniczyć stosując produkt w najmniejszej skutecznej dawce i nie dłużej niż to konieczne do kontrolowania objawów (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Dawkowanie

#### Dorośli

Jedna tabletki przyjmowana podczas posiłku, jeden do dwóch razy na dobę. Tabletki należy połykać w całości, nie rozgryzać.

### Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, wątroby, pacjenci z niewydolnością serca

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania produktu u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie stwierdzono znaczących klinicznie zmian właściwości farmakokinetycznych produktu w tych grupach pacjentów. Jednak pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby oraz pacjenci z niewydolnością serca, powinni być dokładnie monitorowani (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.8).

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu ARTHROTEC Forte u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały zbadane.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt ARTHROTEC Forte jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na diklofenak, kwas acetylosalicylowy, leki z grupy NLPZ, mizoprostol, inne prostaglandyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, perforacja lub krwawienie; inne czynne krwawienia, np. krwawienia o charakterze naczyniowo-mózgowym;
- u kobiet w czasie ciąży lub u kobiet planujących ciążę (patrz punkty 4.6 i 4.8);
- u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.4, 4.6 i 4.8);
- u pacjentów, u których kwas acetylosalicylowy lub leki z grupy NLPZ wywołują napady astmy, pokrzywkę lub ostry nieżyt nosa;
- leczenie bólu okołoperacyjnego w przypadku zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych;
- stwierdzona zastoinowa niewydolność serca (klasa II–IV wg NYHA), choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych;
- ciężka niewydolność nerek lub wątroby.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Ostrzeżenia

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu ARTHROTEC Forte i innych podawanych ogólnoustrojowo leków z grupy NLPZ innych niż kwas acetylosalicylowy, w tym inhibitorów COX-2. Jednoczesne stosowanie podawanego ogólnoustrojowo leku z grupy NLPZ i innego podawanego ogólnoustrojowo leku z grupy NLPZ może zwiększać częstość występowania owrzodzeń i krwawień z przewodu pokarmowego.

- Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym

Nie stosować produktu ARTHROTEC Forte u kobiet w wieku rozrodczym (patrz też punkt 4.3), chyba że stosują one skuteczne metody antykoncepcji i zostały poinformowane o zagrożeniach związanych z przyjmowaniem tego produktu w okresie ciąży (patrz punkt 4.6).

Na opakowaniu znajduje się ostrzeżenie: „Nie stosować u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że stosują one skuteczne metody antykoncepcji”.

### Środki ostrożności

Działania niepożądane mogą być zmniejszone poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez

możliwie najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.2 oraz informacje poniżej).

- Zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zaburzenia serca

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wątroby lub z poważnymi zaburzeniami serca oraz u osób w podeszłym wieku, ponieważ stosowanie leków z grupy NLPZ może powodować zaburzenia czynności nerek. W przypadku poważnych zaburzeń serca, ciężkich zaburzeń czynności nerek, ciężkich zaburzeń czynności wątroby, znacznego odwodnienia produkt ARTHROTEC Forte powinien być stosowany tylko w wyjątkowych sytuacjach i w warunkach ścisłego monitorowania stanu pacjenta.

Metabolity diklofenaku są wydalane głównie przez nerki (patrz punkt 5.2). Nie określono stopnia, w jakim metabolity te mogą się kumulować u pacjentów z niewydolnością nerek. Podobnie jak w przypadku stosowania pozostałych leków z grupy NLPZ, których metabolity wydalane są przez nerki, podczas stosowania produktu ARTHROTEC Forte należy dokładnie monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Rzadko, leki z grupy NLPZ, w tym produkt złożony zawierający diklofenak i mizoprostol, mogą powodować śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie kłębuszków nerkowych, martwicę brodawek nerkowych oraz zespół nerczycowy. Leki z grupy NLPZ hamują syntezę prostaglandyny w nerkach, która wspomaga utrzymywanie perfuzji nerek u pacjentów z obniżonym przepływem krwi przez nerki oraz zmniejszoną objętością krwi krążącej. U tych pacjentów podawanie leków z grupy NLPZ może powodować klinicznie jawną dekompensację czynności nerek, która zazwyczaj ustępuje do stanu sprzed leczenia po odstawieniu leków z tej grupy. Do grupy najwyższego ryzyka w tym zakresie należą pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, marskością wątroby, zespołem nerczycowym, klinicznie jawną chorobą nerek i pacjenci w podeszłym wieku. Pacjenci ci powinni być dokładnie monitorowani podczas podawania leków z grupy NLPZ.

- Wpływ na wątrobę

W badaniach klinicznych trwających od 4 do 12 tygodni, zaobserwowano klinicznie znamienne (>3-krotnie powyżej górnej granicy normy) zwiększenie aktywności AlAT (SGPT) i (lub) AspAT (SGOT) u 1,6% lub u mniejszego odsetka pacjentów otrzymujących diklofenak+mizoprostol lub diklofenak+placebo. W dużym badaniu, w którym pacjenci otrzymywali diklofenak w okresie wynoszącym średnio 18 miesięcy, u 3,1% pacjentów zaobserwowano zwiększenie aktywności AlAT/AspAT. Występowało ono zazwyczaj w okresie od 1. do 6. miesiąca. W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących diklofenak obserwowano przypadki zapalenia wątroby; po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano inne reakcje ze strony wątroby, w tym żółtaczkę i niewydolność wątroby. U pacjentów leczonych produktem ARTHROTEC Forte należy okresowo kontrolować czynność wątroby. Podczas stosowania produktu ARTHROTEC Forte należy dokładnie monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy podjąć decyzję o zaprzestaniu stosowania produktu, jeśli badania wskazują na utrzymywanie się lub pogorszenie zaburzeń czynności wątroby, wystąpią objawy kliniczne wskazujące na chorobę wątroby, zmiany ogólnoustrojowe lub wystąpią inne objawy, takie jak eozynofilia czy wysypka (patrz punkt 4.3). Zapalenie wątroby może przebiegać bez poprzedzających objawów.

Przyjmowanie produktu w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewód pokarmowy i układ krążenia poniżej).

- Wpływ na układ krążenia i naczynia zaopatrujące mózg

Ze względu na obserwowane przypadki zatrzymywania płynów i obrzęków związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) łagodną zastoinową niewydolnością serca konieczne jest odpowiednie monitorowanie i zalecenia lekarskie.

Diklofenak należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń dotyczących układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu). Produkt ten należy stosować możliwie najkrócej i w najmniejszej skutecznej dawce dobowej, ze względu na możliwość nasilenia ryzyka dotyczącego układu krążenia po zastosowaniu diklofenaku w dużych dawkach i długotrwałe. Należy okresowo kontrolować konieczność kontynuacji leczenia objawowego i odpowiedź na leczenie.

Badania kliniczne oraz dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg na dobę) oraz w leczeniu długotrwałym, może być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. zawału serca lub udaru), które mogą prowadzić do zgonu. Względny wzrost tego ryzyka wydaje się być podobny u pacjentów z rozpoznaną lub nierozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jednak u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, ryzyko to może być zwiększone, gdyż występuje ono już na początku obserwacji.

Lekarze i pacjenci powinni być świadomi możliwości wystąpienia takich zdarzeń nawet wówczas, gdy wcześniej nie pojawiły się żadne objawy dotyczące układu sercowo-naczyniowego. Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej toksyczności dotyczącej układu sercowo-naczyniowego oraz o działaniach, jakie należy podjąć w przypadku wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.3).

- Zaburzenia układu pokarmowego

Leki z grupy NLPZ, w tym produkt złożony zawierający diklofenak i mizoprostol, mogą powodować ciężkie działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego, w tym stany zapalne, krwawienie, owrzodzenie oraz perforacje żołądka, jelita cienkiego i jelita grubego, mogące kończyć się zgonem. W przypadku wystąpienia krwawienia lub owrzodzeń w przewodzie pokarmowym należy przerwać podawanie produktu złożonego zawierającego diklofenak i mizoprostol. Powyższe zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia, z objawami zwiastującymi lub bez, lub u pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Do grupy największego ryzyka występowania wymienionych powikłań dotyczących układu pokarmowego związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ należą pacjenci otrzymujący duże dawki produktu leczniczego, pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, pacjenci przyjmujący jednocześnie kwas acetylosalicylowy, kortykosteroidy, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, pacjenci spożywający alkohol lub pacjenci z chorobami przewodu pokarmowego, czynnymi lub w wywiadzie, takimi jak owrzodzenie, krwawienie z przewodu pokarmowego lub stan zapalny błony śluzowej przewodu pokarmowego.

Z tego względu produkt złożony zawierający diklofenak i mizoprostol należy stosować w tej grupie pacjentów ostrożnie, rozpoczynając leczenie od możliwie najmniejszej skutecznej dawki (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z objawami toksycznego wpływu na przewód pokarmowy w wywiadzie, w szczególności

pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać zwłaszcza w początkowej fazie leczenia, wszelkie nietypowe objawy brzuszne (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego). Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, acenokumarol, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz leki hamujące agregację płytek, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Stosowanie NLPZ, w tym diklofenaku, może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka nieszczelności zespolenia żołądkowo-jelitowego. Zaleca się ścisły nadzór medyczny i zachowanie ostrożności podczas stosowania diklofenaku po operacjach przewodu pokarmowego.

Produkt ARTHROTEC Forte, podobnie jak inne leki z grupy NLPZ, może zmniejszać agregację płytek i wydłużać czas krwawienia. Szczególnie uważne monitorowanie pod tym kątem jest wskazane u pacjentów z zaburzeniami układu krwiotwórczego lub o zmniejszonej krzepliwości, oraz u pacjentów z krwawieniem naczyniowo-mózgowym w wywiadzie.

Produkt może zaostrzać objawy choroby u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna, dlatego konieczne jest zachowanie ostrożności podczas jego stosowania w tych grupach pacjentów (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy, inne leki z grupy NLPZ oraz leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.5).

- Toczeń rumieniowaty układowy i choroby tkanki łącznej

U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym i chorobami tkanki łącznej, produkt ARTHROTEC Forte może zwiększać ryzyko wystąpienia jałowego zapalenia opon mózgowych.

- Wpływ na skórę, reakcje skórne

Podczas stosowania leków z grupy NLPZ, w tym produktu złożonego zawierającego diklofenak i mizoprostol (patrz punkt 4.8), bardzo rzadko obserwowano ciężkie reakcje skórne, niektóre zakończone zgonem, w tym osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz zespół Lyella. Uważa się, że ryzyko wystąpienia powyższych zdarzeń jest największe na początku leczenia, zazwyczaj w pierwszym miesiącu leczenia. Należy przerwać leczenie produktem ARTHROTEC Forte w przypadku pierwszego wystąpienia wysypki skórnej, zmian w obrębie błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

- Reakcje nadwrażliwości, astma

Leki z grupy NLPZ mogą powodować skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub chorobą alergiczną - czynną lub w wywiadzie.

Tak, jak w przypadku innych NLPZ, rzadko mogą również występować reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne (rzekomoanafilaktyczne), po podaniu diklofenaku u osób, które wcześniej nie przyjmowały tego leku. Reakcje nadwrażliwości mogą także rozwinąć się w zespół Kounisa, ciężką reakcją alergiczną, która może prowadzić do zawału mięśnia sercowego. Objawy takich reakcji mogą obejmować ból w klatce piersiowej występujący w związku z reakcją alergiczną na diklofenak.

- Leczenie długotrwałe

Wszystkich pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie produktem ARTHROTEC Forte należy monitorować (np. monitorowanie czynności nerek i wątroby, oraz morfologii krwi). Podczas leczenia długotrwałego z zastosowaniem dużych dawek produktu ARTHROTEC Forte może wystąpić ból głowy, którego nie wolno leczyć poprzez podawanie kolejnych dawek tego produktu ani innych leków z grupy NLPZ.

- Produkt ARTHROTEC Forte może maskować gorączkę, a tym samym chorobę zasadniczą, będącą przyczyną gorączki.
- Produkt ARTHROTEC FORTE nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę. Pacjentów będących na diecie niskosodowej można poinformować, że ten produkt leczniczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.

Stosowanie diklofenaku z mizoprostolem może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub są poddawane badaniom diagnostycznym w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania diklofenaku z mizoprostolem.

Tak jak inne NLPZ, ARTHROTEC Forte może powodować zaburzenia widzenia. Należy poinformować pacjenta, że powinien skontaktować się z lekarzem okulistą w przypadku wystąpienia zaburzeń widzenia.

- Stosowanie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi

Jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ, w tym diklofenaku/mizoprostolu oraz doustnych leków przeciwzakrzepowych zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego i innych krwawień. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Do doustnych leków przeciwzakrzepowych należą warfaryna/pochodne kumaryny oraz nowe leki przeciwzakrzepowe (np. apiksaban, dabigatran, rywaroksaban). U pacjentów przyjmujących warfarynę/leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny należy kontrolować efekt przeciwwkrzepliwy i (lub) wartość współczynnika INR (patrz punkt 4.5).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać skuteczność działania diuretyków, ze względu na hamowanie nerkowej syntezy prostaglandyn. Podczas jednoczesnego stosowania z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w osoczu. Dlatego w takich przypadkach należy monitorować stężenie potasu w surowicy.

Ze względu na działanie na prostaglandyny nerkowe, leki z grupy NLPZ, takie jak diklofenak, mogą zwiększać działania nefrotoksyczne cyklosporyny. W przypadku jednoczesnego podawania leków z grupy NLPZ z takrolimusem może wystąpić zwiększone działanie nefrotoksyczne.

Jednoczesne stosowanie z cyklosporyną prowadzi do dwukrotnego zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na diklofenak. W związku z tym, ważne jest aby podawanie diklofenaku/mizoprostolu rozpocząć od najmniejszej dawki i uważnie monitorować stan pacjenta pod kątem wystąpienia objawów działania toksycznego.

Produkt ARTHROTEC Forte może powodować zwiększenie stężenia litu i digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym oraz zmniejszać stężenie ketokonazolu.

Pacjentów przyjmujących digoksynę jednocześnie z produktem ARTHROTEC Forte należy obserwować w kierunku możliwego wystąpienia toksycznego działania digoksyny.

Badania farmakodynamiczne nie wykazały, aby diklofenak nasilał działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz doustnych leków zmniejszających krzepliwość. Diklofenak nie zmienia metabolizmu glukozy u zdrowych osób, a oddziaływanie doustnych leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi nie ulegało zmianie w wyniku jednoczesnego podawania diklofenaku. Jednak ze względu na doniesienia o takich interakcjach z innymi lekami z grupy NLPZ zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie pacjentów przyjmujących insulinę lub doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Ze względu na zmniejszoną agregację płytek krwi, zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu ARTHROTEC Forte jednocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi. Leki z grupy NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna, leków hamujących agregację płytek, takich jak kwas acetylosalicylowy oraz inhibitorów selektywnego wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), tym samym zwiększając ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

*Kwas acetylosalicylowy:* Diklofenak zostaje wyparty ze swojego miejsca wiązania przez kwas acetylosalicylowy, co prowadzi do zmniejszenia stężenia w osoczu, mniejszego maksymalnego stężenia w osoczu oraz zmniejszenia wartości AUC. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu ARTHROTEC Forte w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym.

Podczas jednoczesnego podawania z lekami przeciwcukrzycowymi obserwowano przypadki hipo- i hiperglikemii.

Należy ostrożnie stosować leki z grupy NLPZ jednocześnie z metotreksatem ze względu na możliwość zwiększonego działania toksycznego metotreksatu, związanego z jego zwiększonym stężeniem w osoczu, szczególnie u pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami z grupy NLPZ lub z kortykosteroidami może zwiększać częstość występowania owrzodzeń lub krwawień z przewodu pokarmowego i innych działań niepożądanych.

*Leki przeciwnadciśnieniowe, w tym leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora AT1 angiotensyny II (AIIA) i  $\beta$ -adrenolityki:*

Leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać skuteczność leków moczopędnych i innych leków przeciwnadciśnieniowych, w tym inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIA) i  $\beta$ -adrenolityków.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjentów odwodnionych lub w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek), jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub leków z grupy AIIA i (lub) leków moczopędnych z inhibitorem cyklooksygenazy może prowadzić do zaburzenia czynności nerek, w tym do powstania ostrej niewydolności nerek, która jest na ogół odwracalna. Należy uwzględnić możliwość wystąpienia powyższych interakcji u pacjentów stosujących produkt złożony, zawierający diklofenak i mizoprostol jednocześnie z inhibitorem ACE lub lekiem z grupy AIIA, i (lub) lekami moczopędnymi.

Produkty neutralizujące kwas solny mogą opóźnić wchłanianie diklofenaku. Produkty neutralizujące kwas solny w soku żołądkowym zawierające magnez mogą nasilać biegunkę wywołaną przez mizoprostol.

Dane z badań na zwierzętach wskazują, że leki z grupy NLPZ mogą zwiększać częstość drgawek związanych z podawaniem chinolonów. U pacjentów przyjmujących leki z grupy NLPZ i chinolony może występować zwiększone ryzyko drgawek.

Leki z grupy NLPZ nie powinny być stosowane w ciągu 8 do 12 dni po podaniu mifeprystonu, ponieważ mogą zmniejszać jego działanie.

*Silne inhibitory CYP2C9:* Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku przepisywania diklofenaku w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP2C9 (takimi jak sulfipirazon i worykonazol), ponieważ może to skutkować znaczącym zwiększeniem stężenia maksymalnego w osoczu oraz ekspozycji na diklofenak w wyniku zahamowania metabolizmu diklofenaku.

*Worykonazol:* Worykonazol zwiększa  $C_{max}$  oraz AUC diklofenaku (przy zastosowaniu pojedynczej dawki 50 mg) odpowiednio o 114% i 78%.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Stosowanie produktu ARTHROTEC Forte jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży oraz planujących zajście w ciążę.

##### Mizoprostol

Mizoprostol wywołuje skurcze macicy i może powodować przerwanie ciąży, przedwczesny poród, śmierć płodu lub wady rozwojowe płodu. U kobiet w ciąży narażonych na działanie mizoprostolu w pierwszym trymestrze ciąży notowano około 3-krotnie większe ryzyko wad rozwojowych niż w grupie kontrolnej, w której ryzyko to wynosiło 2%. Narażenie na mizoprostol w okresie prenatalnym wiązało się w szczególności z wystąpieniem: zespołu Möbiusa (wrodzone porażenie nerwu twarzonego, prowadzące do hipomimii, trudności ze ssaniem i połykaniem oraz ruchy gałek ocznych, z wadami kończyn lub bez), zespoły pasm owodniowych [między innymi brak lub deformacja kończyn, zwłaszcza stopa końsko-szpotawa, wrodzony brak jednej lub obu rąk (ang. acheiria), oligodaktylia, rozszczep podniebienia] i wad rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego (wady rozwojowe mózgu i czaszki, bezmózgowie, wodogłowie, niedorozwój, mózdzku, wady cewy nerwowej). Obserwowano również inne wady, w tym artrogrypozę.

W związku z tym:

- pacjentkę należy poinformować o ryzyku działania teratogennego,
- jeśli po narażeniu na działanie mizoprostolu in utero, pacjentka chce kontynuować ciążę, konieczne jest uważne monitorowanie ciąży za pomocą USG, ze szczególnym uwzględnieniem oceny kończyn i głowy płodu.

##### Diklofenak

Hamowanie syntezy prostaglandyn może wpływać negatywnie na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia, wad wrodzonych serca i wytrzewienia po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym stadium ciąży. Całkowite ryzyko wad rozwojowych układu krążenia zwiększyło się z poniżej 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i czasem leczenia. U zwierząt wykazano, że podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn prowadzi do zwiększenia przed- i poimplantacyjnej utraty zarodków oraz do obumierania zarodka lub płodu. U zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy dodatkowo odnotowano zwiększoną częstość występowania różnych wad rozwojowych, w tym wad układu krążenia.



W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą działać na płód w następujący sposób:

- toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (w tym przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek mogące prowadzić do niewydolności nerek z małowodziem.

U matki i noworodka, pod koniec ciąży mogą prowadzić do:

- wydłużenia czasu krwawienia w wyniku działania antyagregacyjnego, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek;
- hamowania czynności skurczowej macicy powodującego opóźnienie lub przedłużanie się porodu.

#### Karmienie piersią

W organizmie kobiety karmiącej mizoprostol ulega szybkiemu przekształceniu do kwasu mizoprostolowego – związku biologicznie czynnego, i przenika do mleka matki. Nie należy stosować produktu ARTHROTEC Forte u kobiet karmiących piersią, ponieważ kwas mizoprostolowy może wywołać u niemowląt karmionych piersią działania niepożądane, takie jak biegunka.

#### Płodność

Mechanizm działania sugeruje, że stosowanie NLPZ, w tym diklofenaku z mizoprostolem, może opóźnić lub uniemożliwić pęknięcie pęcherzyków Graafa, co wiązano z odwracalną bezpłodnością u niektórych kobiet. U kobiet mających trudności z poczęciem lub przechodzących badanie przyczyn bezpłodności, należy rozważyć odstawienie NLPZ, w tym diklofenaku z mizoprostolem.

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Przed rozpoczęciem stosowania diklofenaku z mizoprostolem kobietę w wieku rozrodczym należy koniecznie poinformować o ryzyku działania teratogennego. Nie rozpoczynać stosowania produktu do czasu upewnienia się, że kobieta nie jest w ciąży i że została w pełni poinformowana o znaczeniu stosowania odpowiedniej antykoncepcji w okresie przyjmowania produktu. Jeśli podejrzewa się, że kobieta jest w ciąży, leczenie należy natychmiast przerwać (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.8).

Leki z grupy NLPZ, stosowane w drugim lub trzecim trymestrze ciąży mogą powodować zaburzenia czynności nerek u płodu, które mogą przyczyniać się do zmniejszenia ilości płynu owodniowego lub w ciężkich przypadkach do małowodzia. Takie efekty mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia i zwykle są odwracalne. Należy ściśle monitorować ilość płynu owodniowego u kobiet w ciąży przyjmujących leki z grupy NLPZ.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pacjenci, u których występują zawroty głowy lub inne zaburzenia dotyczące ośrodkowego układu nerwowego podczas stosowania leków z grupy NLPZ, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W poniższej tabeli przedstawiamy działania niepożądane produktu ARTHROTEC Forte zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często (≥1/10)</b>	<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	<b>Niezbyt często (≥1/1 000 do &lt;1/100)</b>	<b>Rzadko (≥1/10 000 do &lt;1/1 000)</b>	<b>Bardzo rzadko (&lt;1/10 000)</b>	<b>Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			zapalenie pochwy			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			trombocytopenia*			niedokrwistość hemolityczna*, agranulocytoza*, zahamowanie agregacji płytek krwi*
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna*		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						retencja płynów*
Zaburzenia psychiczne		bezsenność		koszmary senne*		zmiany nastroju*
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy	udar*			aseptyczne zapalenie opon mózgowych*
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie*			
Zaburzenia serca			zawał serca*, niewydolność serca*			zespół Kounisa
Zaburzenia naczyń			nadciśnienie tętnicze*			zapalenie naczyń*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność*			

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często (≥1/10)</b>	<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	<b>Niezbyt często (≥1/1 000 do &lt;1/100)</b>	<b>Rzadko (≥1/10 000 do &lt;1/1 000)</b>	<b>Bardzo rzadko (&lt;1/10 000)</b>	<b>Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, biegunka, nudności, niestrawność	owrzodzenie przewodu pokamowego*, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie przełyku, zapalenie przewodu pokamowego*, wymioty, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej	krwotok z przewodu pokamowego*, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej*	zapalenie trzustki*		perforacje przewodu pokamowego*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				zapalenie wątroby*		niewydolność wątroby*, żółtaczk*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka*, świąd	pokrzywka*, płamica	pęcherzowe zapalenie skóry*, obrzęk na czynioruchowy*		toksyczne martwicze oddzielanie się na skórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, rumień wielopostaciowy*, złuszczone zapalenie skóry*, reakcje śluzówkowo-skórne*, zespół DRESS

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ )	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						niewydolność nerek*, zaburzenia czynności nerek*, martwica brodawek nerkowych*, zespół nerczycowy*, śródmiąższowe zapalenie nerek*, zapalenie kłębuszków nerkowych błoniaste*, zapalenie kłębuszków nerkowych submikroskopowe*, zapalenie kłębuszków nerkowych*
Ciąża, poród i okres okołoporodowy						obumarcie płodu*, zator płynem owodniowym*, poronienie niepełne*, poród przedwczesny*, nieprawidłowe skurcze macicy* <sup>†</sup> , zatrzymanie łożyska lub błon płodowych*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			nieregularne lub śródcykliczne krwawienie menstruacyjne, nadmierne krwawienie miesiączkowe, krwotok z pochwy (w tym krwawienie pomenopauzalne) <sup>†</sup> , zaburzenia miesiączkowania	ból piersi, bolesne miesiączkowanie		krwotok z macicy*, skurcz macicy, niepłodność kobieca (obniżenie płodności u kobiet)*
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne		wady rozwojowe płodu*				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			gorączka*, obrzęk*, dreszcze*			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaminowej, obniżenie wartości hematokrytu, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						pęknięcie macicy*, perforacja macicy*

\* Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

† Terminy te dotyczą działań niepożądanych, które nie są zgodne ze słownikiem MedDRA 17.1.

Działania niepożądane z kontrolowanych badań klinicznych, trwających do 24 miesięcy, dotyczą głównie układu pokarmowego. Biegunka i ból brzucha mają zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie i są przemijające; objawy te występują na wczesnym etapie leczenia i mogą trwać przez kilka dni. Biegunka i ból brzucha ustępują spontanicznie w trakcie trwania terapii diklofenakiem+mizoprostolem.

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych profil działań niepożądanych diklofenaku+mizoprostolu był zbliżony do profilu u młodszych pacjentów. Jediną kliniczną różnicą było to, że pacjenci w wieku 65 lat i starsi wykazywali mniejszą tolerancję w stosunku do działań niepożądanych dotyczących żołądka i jelit, związanych ze stosowaniem diklofenaku+mizoprostolu podawanego trzy razy na dobę.

Podczas stosowania leków z grupy NLPZ, w bardzo rzadkich przypadkach obserwowano nasilenie stanu zapalnego związanego z infekcją.

W odniesieniu do *względnej częstości zgłaszania* działań niepożądanych obserwowanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, najczęściej zgłaszano działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego (około 45% wszystkich zgłoszonych przypadków w bazie danych podmiotu odpowiedzialnego dotyczącej bezpieczeństwa stosowania), drugie w kolejności częstości zgłaszania były reakcje skórne oraz nadwrażliwości, co jest zgodne z profilem działań niepożądanych leków z grupy NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg/dobę) i w leczeniu długotrwałym zwiększa ryzyko zakrzepicy tętnic (np. zawał serca lub udar) (patrz punkty 4.3 Przeciwwskazania i 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ustalono dawki toksycznej produktu ARTHROTEC Forte. Brak danych dotyczących przedawkowania. W przypadku przedawkowania może nastąpić nasilenie działania farmakologicznego. Leczenie ostrego zatrucia lekami z grupy NLPZ polega na zastosowaniu leczenia podtrzymującego i objawowego. Zaleca się podjęcie działań mających na celu zmniejszenie wchłaniania niedawno przyjętego produktu poprzez wywoływanie wymiotów, płukanie żołądka lub podanie węgla aktywowanego.

Do przedmiotowych objawów klinicznych, mogących wskazywać na przedawkowanie mizoprostolu, należą: uspokojenie polekowe, drżenie, drgawki, duszność, ból brzucha, biegunka, gorączka, kołatanie serca, niedociśnienie tętnicze i bradykardia. Korzystne wyniki może przynieść wywołanie diurezy, ponieważ metabolity diklofenaku i mizoprostolu są wydalane z moczem. Nie potwierdzono wpływu dializy na eliminację diklofenaku (99% w postaci związanej z białkami) i kwasu mizoprostolu (mniej niż 90% w postaci związanej z białkami).

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu octowego w połączeniu z innymi lekami, diklofenak w połączeniach.

Kod ATC: M01AB55

Produkt ARTHROTEC Forte jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, skutecznym w leczeniu objawów podmiotowych i przedmiotowych stanów zapalnych stawów.

Powyższe działanie jest związane z obecnością diklofenaku, który ma właściwości przeciwzapalne i przeciwbólowe.

Produkt ARTHROTEC Forte zawiera również składnik działający ochronnie na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy – mizoprostol, który jest syntetycznym analogiem prostaglandyny E<sub>1</sub>, wzmacniającym szereg czynników działających ochronnie na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Profil farmakokinetyczny diklofenaku i mizoprostolu wchodzących w skład produktu ARTHROTEC Forte jest zbliżony do profilu oddzielnie podawanych tabletek zawierających diklofenak i mizoprostol. Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych pomiędzy substancjami czynnymi produktu.

## Wchłanianie

Po podaniu doustnym na czczo diklofenak sodowy jest całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Ze względu na metabolizm pierwszego przejścia 50% wchłoniętej dawki jest dostępne układowo. Maksymalne stężenie produktu w osoczu występuje w ciągu 2 godzin (zakres 1 do 4 godzin), zaś pole powierzchni pod krzywą stężenia w osoczu (AUC) jest proporcjonalne do dawki w zakresie od 25 mg do 150 mg. Pokarm nie wpływa w sposób istotny na stopień wchłaniania diklofenaku sodowego.

Mizoprostol jest wchłaniany szybko i w dużym stopniu. Podlega szybkiemu metabolizmowi do czynnej postaci – kwasu mizoprostolu, którego półokres eliminacji  $t_{1/2}$  wynosi około 30 minut. W badaniach po podaniu wielokrotnym nie wykazano kumulacji kwasu mizoprostolu, zaś stan stacjonarny w osoczu osiągnano w ciągu 2 dni. Stopień wiązania kwasu mizoprostolu z białkami osocza wynosi poniżej 90%. Około 73% podanej dawki jest wydalane z moczem, głównie w postaci biologicznie nieczynnych metabolitów (patrz punkty 4.2 i 4.3). U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek,  $t_{1/2}$  (okres półtrwania w fazie eliminacji),  $C_{max}$  oraz AUC były zwiększone w porównaniu do grupy kontrolnej, nie wykazano jednak wyraźnej korelacji pomiędzy stopniem zaburzenia czynności nerek a AUC. U czterech z sześciu pacjentów z całkowitą niewydolnością nerek wartość AUC była około dwukrotnie większa.

## Metabolizm

Przeprowadzono badania po podaniu jednokrotnym i wielokrotnym porównujące właściwości farmakokinetyczne produktu ARTHROTEC Forte i diklofenaku oraz mizoprostolu podawanych oddzielnie. Biorównoważność obu sposobów podawania diklofenaku wykazano dla AUC i szybkości wchłaniania ( $C_{max}/AUC$ ). W stanie stacjonarnym i na czczo wykazano biorównoważność pod względem AUC. Jedzenie zmniejszało szybkość i stopień wchłaniania diklofenaku podawanego zarówno w produkcie ARTHROTEC Forte, jak i diklofenaku podawanego oddzielnie. Pomimo niemal identycznych wartości AUC u pacjentów po posiłku, w stanie stacjonarnym, nie ustalono statystycznej biorównoważności. Jest to jednak związane z szerokim zakresem współczynnika wariancji w tych badaniach, ze względu na dużą zmienność międzyosobniczą pod względem długości czasu wchłaniania oraz intensywny metabolizm pierwszego przejścia, który występuje w przypadku diklofenaku.

W odniesieniu do podawania mizoprostolu wykazano biorównoważność po jednokrotnym podaniu produktu ARTHROTEC Forte lub tylko mizoprostolu. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego pokarm zmniejsza  $C_{max}$  mizoprostolu po podaniu produktu ARTHROTEC Forte oraz w niewielkim stopniu opóźnia wchłanianie, nie zmieniając jednak AUC.

## Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około dwie godziny. Klirens oraz objętość dystrybucji wynoszą odpowiednio około 350 ml/min i 550 ml/kg mc. (masy ciała). Ponad 99% diklofenaku sodowego w sposób odwracalny wiąże się z albuminami w osoczu, niezależnie od wieku pacjenta.

Diklofenak sodowy jest eliminowany w drodze metabolizmu, a następnie wydalany z moczem i kałem jako koniugaty metabolitów z kwasem glukuronowym i siarkowym. Około 65% dawki jest wydalane z moczem, zaś 35% z żółcią. Mniej niż 1% substancji macierzystej jest wydalane w postaci niezmienionej (patrz punkty 4.2 i 4.3).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach, podczas jednoczesnego podawania diklofenaku i mizoprostolu, mizoprostol nie nasilał toksycznego działania diklofenaku. Wykazano, że jednoczesne podawanie obu leków nie jest teratogenne ani mutagenne. Substancje czynne produktu ARTHROTEC Forte podawane oddzielnie nie wykazują żadnego potencjału działań karcynogennych.

Mizoprostol w dawce wielokrotnie przekraczającej zalecaną dawkę terapeutyczną u zwierząt powodował przerost błony śluzowej żołądka. Powyższa charakterystyczna reakcja na prostaglandyny typu E, ustępuje po odstawieniu składnika produktu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia kukurydziana

Powidon

Magnezu stearynian

Otoczka:

Kwasu metakrylowego kopolimer (typ C)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Talk

Trietylu cytrynian

Otoczka zewnętrzna:

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Olej rycynowy uwodorniony

Celuloza mikrokrystaliczna

Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium/ (OPA/Al/PVC) w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera: 10 tabletek (1 blister) lub 20 tabletek (2 blistry po 10 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie



z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

4221

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.06.1999  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.04.2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12.03.2021