

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Artrotec 50 mg /200 microgramos comprimidos recubiertos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de diclofenaco sódico y 200 microgramos de misoprostol.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 13 mg de lactosa y 1,3 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

Biconvexos, redondos, de color blanco, con un diámetro aproximado de 10-11 mm y marcados con “A” en un lado y “Searle 1411” en el otro.



Cada comprimido recubierto consta de un núcleo con recubrimiento entérico conteniendo 50 mg de diclofenaco sódico rodeado por una cubierta exterior con 200 microgramos de misoprostol. El misoprostol utilizado es misoprostol dispersión en HPMC 1:100.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Artrotec está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide y la artrosis en pacientes con un riesgo elevado de desarrollar lesiones gastrointestinales por ser pacientes de edad avanzada o por tener antecedentes de úlcera gastroduodenal.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el periodo de tratamiento más corto posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

Artrotec se administra por vía oral. El comprimido debe tomarse preferentemente después de las principales comidas. Ha de tragarse entero, no debiendo ser masticado, troceado o disuelto.

#### Adultos

Un comprimido recubierto tomado dos o tres veces al día según la severidad de los síntomas.

#### Pacientes de edad avanzada/ Pacientes con función hepática alterada/ Pacientes con función renal alterada de leve a moderada

No es necesario ajustar la dosis en este tipo de pacientes, ya que la farmacocinética no está alterada. No obstante, se recomienda el uso de la dosis más baja posible al comienzo del tratamiento, y los pacientes con alteración renal o hepática deben ser estrechamente vigilados (ver secciones 4.4 y 4.8).

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Artrotec en niños menores de 18 años.

### **4.3. Contraindicaciones**

Pacientes con úlcera péptica/hemorragia o perforación gastrointestinal activa.

Pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática grave.

Tratamiento del dolor perioperatorio tras cirugía de derivación (bypass) coronaria.

Mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos (ver secciones 4.4, 4.6 y 4.8).

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, al ácido acetilsalicílico, a otras prostaglandinas o a otros AINE.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### **Riesgos gastrointestinales**

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se encuentra el diclofenaco, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible.

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los pacientes de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los de sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, y los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con Artrotec, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente (ver sección 4.3).

Los AINE, incluido el diclofenaco, pueden aumentar el riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Se recomienda una vigilancia médica estrecha y precaución cuando se utilice diclofenaco después de una intervención quirúrgica gastrointestinal.

Los pacientes que presentan mayor riesgo de padecer estas complicaciones gastrointestinales en asociación con AINE son los pacientes de edad avanzada, pacientes con enfermedad cardiovascular, pacientes bajo tratamiento concomitante con corticoides, antiagregantes plaquetarios (como la aspirina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ver sección 4.5), pacientes que consumen alcohol, o pacientes con antecedentes, o que presentan, enfermedad gastrointestinal, como puede ser úlcera, hemorragia gastrointestinal o perforación. Por ello, Artrotec se ha de administrar con precaución en este tipo de pacientes (ver sección 4.3).

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 4.8).

### **Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares**

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca (clasificación I de NYHA), ya que se han notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales graves e incluso mortales (por ejemplo infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg al día) y en tratamientos a largo plazo. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos pacientes con o sin enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular pueden tener mayor riesgo en términos de incidencia absoluta debido a que su estado basal es más elevado.

Los pacientes que presenten insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación I de NYHA), y los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (por ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico) sólo se deben tratar con diclofenaco tras una cuidadosa consideración. Dado que los riesgos cardiovasculares de diclofenaco pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria eficaz más baja y la duración del tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento y la respuesta al mismo.

Al igual que todos los AINE, Artrotec puede originar hipertensión o empeorar el cuadro de hipertensión previamente existente, lo que contribuye a aumentar la incidencia de eventos cardiovasculares. Los AINE, incluyendo Artrotec, deben emplearse con precaución en pacientes con hipertensión. La presión sanguínea ha de monitorizarse al comienzo del tratamiento y a lo largo del mismo.

Tanto el médico como el paciente deben prestar atención a la aparición de este tipo de manifestaciones, incluso si no hay síntomas cardiovasculares previos. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y/o síntomas de la toxicidad cardiovascular grave y los pasos a seguir si aparece (ver sección 4.3).

### **Riesgos de reacciones cutáneas graves**

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), dermatitis exfoliativa síndrome de Stevens-Johnson, y necrolisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de un caso cada 10.000 pacientes en asociación con la utilización de AINE (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Artrotec ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Se han comunicado con los AINE, incluyendo Artrotec, reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia y han ocurrido sin exposición previa a AINE. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al diclofenaco.

### **Riesgos de reacciones hepáticas**

En ensayos clínicos de 4 a 12 semanas de duración, se observaron elevaciones clínicamente significativas (> 3 veces el límite superior de normalidad) de la GPT (ALT) y/o la GOT (AST) en el 1,6% o menos de los pacientes que recibieron diclofenaco/misoprostol o diclofenaco/placebo. En un gran ensayo clínico en el que los pacientes recibieron diclofenaco durante una media de 18 meses, se observaron elevaciones de GPT y GOT en el 3,1% de los pacientes. Dichas elevaciones generalmente ocurrían dentro de 1-6 meses. Se han observado casos de hepatitis en pacientes que recibieron diclofenaco en los ensayos clínicos, y se han comunicado otras reacciones hepáticas, incluyendo ictericia e insuficiencia hepática, en la experiencia post-comercialización.

Diclofenaco puede producir una elevación de los enzimas hepáticos. Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco/misoprostol debería controlarse la función hepática como medida de precaución. Si se usa diclofenaco/misoprostol en presencia de alteración de la función hepática, es necesario un seguimiento estrecho. Si las pruebas de función hepática muestran anomalías que persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos de desarrollo de enfermedad hepática, o si se producen otros síntomas (p.ej. eosinofilia, rash) deberá interrumpirse el tratamiento (ver sección 4.3). Puede aparecer hepatitis sin síntomas prodrómicos. En pacientes con porfiria, diclofenaco puede desencadenar un episodio agudo.

### **Efectos renales**

Se requiere precaución en los pacientes con alteración renal, cardíaca o hepática y en pacientes de edad avanzada que usen AINE, ya que pueden sufrir deterioro de la función renal. También se requiere precaución al inicio del tratamiento en aquellos pacientes que presenten una grave deshidratación. La dosis deberá ajustarse con la cantidad más baja posible y monitorizar la función renal.

Los metabolitos del diclofenaco se eliminan principalmente vía renal (ver sección 5.2). No se ha estudiado el grado en el cual estos metabolitos se acumulan en pacientes con fallo renal. Al igual que con otros AINE, cuyos metabolitos se eliminan por el riñón, los pacientes con un deterioro significativo de la función renal se deben monitorizar cuidadosamente.

En casos raros los AINE, incluyendo el diclofenaco/misoprostol, pueden causar nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar, y síndrome nefrótico. Los AINE inhiben la síntesis de la prostaglandina renal, que juega un papel de apoyo en el mantenimiento de la perfusión renal en pacientes cuyo flujo sanguíneo renal y volumen sanguíneo estén disminuidos. En estos pacientes, la administración de un AINE puede precipitar una descompensación renal manifiesta; tras la interrupción del AINE, el paciente se recupera y vuelve al estado previo al tratamiento. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir estas reacciones son aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, enfermedad renal manifiesta y pacientes de edad avanzada. Se debe realizar un estrecho seguimiento de estos pacientes cuando reciban un tratamiento con AINE.

Todos los pacientes sometidos a tratamientos a largo plazo con AINE, deberán de ser vigilados (función hepática, renal y análisis de sangre), como medida de precaución.

### **Uso con anticoagulantes orales**

El uso concomitante de AINE, incluyendo diclofenaco/misoprostol, con anticoagulantes orales (entre los que se incluyen la warfarina/anticoagulantes de tipo cumarínico y los nuevos anticoagulantes orales (ej.: apixaban, dabigatran, rivaroxaban)) aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal y no gastrointestinal,

y debe pautarse con precaución. Debe controlarse la coagulación/índice internacional normalizado (INR por sus siglas en inglés) en pacientes que están tomando warfarina/anticoagulantes de tipo cumarínico (ver sección 4.5).

#### **Otras advertencias**

Se debe evitar la administración concomitante de Artrotec con otros AINE sistémicos que no contengan ácido acetilsalicílico, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (Coxib).

El uso concomitante de un AINE sistémico y de otro AINE sistémico puede aumentar la frecuencia de úlcera gastrointestinal y hemorragia.

Uso en pacientes de edad avanzada: estos pacientes sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección 4.2).

Artrotec, como otros AINE, puede disminuir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de hemorragia. Este efecto se tendrá en cuenta cuando se determinen los tiempos de hemorragia.

Se ha observado en pacientes que toman AINE, incluyendo Artrotec, retención de líquido y edema. Artrotec se utilizará con precaución en pacientes con función cardíaca alterada o con predisposición a retener líquido.

Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Al reducir la inflamación, diclofenaco puede disminuir la utilidad de signos diagnósticos, tales como la fiebre, para detectar infecciones.

En mujeres en edad fértil (ver también la sección 4.3). Artrotec no debe utilizarse a menos que estén utilizando métodos anticonceptivos efectivos y se les haya advertido sobre los riesgos de tomar el medicamento en caso de estar embarazadas (ver sección 4.6).

La etiqueta debe indicar: «No debe utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que utilicen métodos anticonceptivos efectivos».

#### **Artrotec contiene lactosa, aceite de ricino hidrogenado y sodio**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede provocar molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino hidrogenado.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Ácido acetilsalicílico:

El ácido acetilsalicílico desplaza de su sitio de unión al diclofenaco, dando como resultado concentraciones plasmáticas, niveles plasmáticos máximos y valores de AUC más bajos. Por tanto, no se recomienda la administración concomitante de ácido acetilsalicílico y Artrotec.

##### Antiácidos:

Los antiácidos retrasan la absorción de diclofenaco. Los antiácidos que contienen magnesio han demostrado exacerbar la diarrea asociada al misoprostol.

Antihipertensivos, incluyendo diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la Angiotensina II (ARAI) y betabloqueantes:

Los AINE pueden atenuar la eficacia de los diuréticos y de otros antihipertensivos, incluyendo inhibidores de la ECA, ARAII y betabloqueantes, al inhibir la síntesis intrarenal de las prostaglandinas.

El tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio sérico, por lo que deberá vigilarse este nivel.

En pacientes con la función renal dañada (p.ej. pacientes deshidratados o población de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración concomitante de un IECA o un ARAII y/o diuréticos con un inhibidor de la ciclo-oxigenasa (p.ej. diclofenaco) puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo la posibilidad de originar un fallo renal agudo, que normalmente suele ser reversible. Se ha de tener en cuenta la frecuencia de estas interacciones en pacientes que toman diclofenaco/misoprostol con un IECA o un ARAII y/o diuréticos.

Por tanto, la administración concomitante de estos fármacos debe realizarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben tener un nivel de hidratación adecuado y debe evaluarse la necesidad de vigilar la función renal al comienzo del tratamiento concomitante y de forma periódica posteriormente.

Litio:

Diclofenaco reduce el aclaramiento renal del litio, aumentando los niveles plasmáticos de éste. Por lo tanto, diclofenaco/misoprostol debe administrarse con precaución en pacientes en tratamiento con litio.

Digoxina:

Se han notificado aumentos en los niveles de digoxina en pacientes tratados con digoxina y diclofenaco. Los pacientes que estén recibiendo digoxina y diclofenaco/misoprostol han de ser monitorizados por la posible toxicidad de la digoxina.

Anticoagulantes:

Los AINE pueden aumentar los efectos anticoagulantes tipo dicumarínico (ver sección 4.4). Estudios farmacodinámicos con diclofenaco han demostrado que no hay potenciación de los medicamentos anticoagulantes administrados por vía oral. Sin embargo y puesto que se han notificado interacciones con otros AINE, se recomienda realizar una adecuada monitorización de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales, para asegurar que no se requiere ningún cambio en la dosis del anticoagulante.

Antidiabéticos:

Estudios farmacodinámicos con diclofenaco han demostrado que no altera el metabolismo de la glucosa en sujetos normales. Los efectos de los antidiabéticos orales no se ven alterados por la administración concomitante con diclofenaco.

Sin embargo, y puesto que se han notificado cambios en el efecto de los antidiabéticos orales cuando se administran conjuntamente con algunos AINE, se recomienda prestar un especial cuidado cuando se administre Artrotec a pacientes en tratamiento con insulina o antidiabéticos orales.

Antiagregantes plaquetarios:

Los antiagregantes plaquetarios aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).

Corticosteroides:

Los corticoides pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).

Metotrexato:

Se recomienda precaución cuando se administra metotrexato con AINE, por el posible incremento de su toxicidad por el AINE, como resultado del aumento de los niveles de metotrexato en el plasma sobre todo en pacientes que reciben dosis elevadas de metotrexato.

#### Ciclosporina:

Los AINE, como el diclofenaco, pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina, debido a sus efectos sobre las prostaglandinas renales.

Cuando se administra concomitantemente con ciclosporina, se duplica la exposición sistémica de diclofenaco. Lo más prudente es comenzar con la dosis más baja de diclofenaco/misoprostol y vigilar estrechamente posibles signos de toxicidad.

#### Tacrolimus:

Cuando los AINE se administran con tacrolimus, también se puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad.

#### Inhibidores potentes del CYP2C9:

Se recomienda precaución a la hora de prescribir de forma conjunta diclofenaco con inhibidores potentes del CYP2C9 (como sulfpirazona y voriconazol), ya que podría resultar en una elevación importante de la concentración máxima plasmática y de la exposición al diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo del diclofenaco.

#### Voriconazol:

Voriconazol incrementa la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) y el área bajo la curva (AUC) de diclofenaco (50 mg en dosis única) en un 114% y 78% respectivamente.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Fertilidad**

Basándose en el mecanismo de acción, el uso de AINE, incluido Artrotec, puede retrasar o impedir la rotura de folículos ováricos, lo que se ha asociado con una infertilidad reversible en algunas mujeres. Por tanto, el uso de Artrotec puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

#### Mujeres en edad fértil

Se debe informar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo de teratogenicidad antes del tratamiento con diclofenaco/misoprostol. El tratamiento no debe iniciarse hasta que se excluya el embarazo, y las mujeres deben recibir un asesoramiento completo sobre la importancia de una anticoncepción adecuada durante el tratamiento. Si se sospecha un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.8).

### **Embarazo**

Artrotec está contraindicado en mujeres embarazadas, que piensen quedarse embarazadas y en aquellas cuyo embarazo no haya sido descartado (ver secciones 4.3 y 4.8).

El tratamiento con Artrotec no debe iniciarse en mujeres en edad fértil hasta que se haya descartado un posible embarazo y se le debe informar detalladamente de la importancia de utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con este medicamento. Si se sospecha la existencia de embarazo, se debe interrumpir el tratamiento con Artrotec.

#### Efectos del misoprostol:

Misoprostol induce contracciones uterinas y se ha asociado con aborto, nacimiento prematuro y muerte fetal. También se ha asociado con defectos de nacimiento (ver sección 4.8). Se ha notificado un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de malformaciones en los embarazos expuestos al misoprostol durante el

primer trimestre, en comparación con una incidencia del grupo control del 2 %. En particular, la exposición prenatal al misoprostol se ha relacionado con el síndrome de Möbius (parálisis facial congénita que conduce a hipomimia, problemas de succión y deglución y movimientos oculares, con o sin anomalías en las extremidades); el síndrome de bridas amnióticas (deformidades/amputaciones de las extremidades, especialmente pie zambo, aqueiría, oligodactilia, paladar hendido, entre otros) y anomalías del sistema nervioso central (anomalías cerebrales y craneales como anencefalia, hidrocefalia, hipoplasia cerebelosa, anomalías del tubo neural). Se han observado otras anomalías, incluida la artrogriposis.

Por consiguiente:

- Se debe informar a las mujeres sobre el riesgo de teratogenicidad.
- Si la paciente desea continuar con su embarazo después de la exposición al misoprostol en el útero, se debe llevar a cabo un estrecho seguimiento ecográfico del embarazo, prestando especial atención a las extremidades y la cabeza.

#### Efectos del diclofenaco:

##### Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o desarrollo del embrión/feto. Los datos procedentes de estudios epidemiológicos indican un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al inicio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas provoca un aumento de pérdidas anteriores y posteriores a la implantación y de la mortalidad embriofetal. Además, se ha notificado un aumento en la incidencia de diversas malformaciones, incluidas las malformaciones cardiovasculares, en animales a los que se les ha administrado un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico.

Durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINE pueden exponer al feto a:

- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y son generalmente reversibles al suspender el tratamiento.

##### Tercer trimestre de la gestación

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar); a la madre y al recién nacido, al final del embarazo, a:
- posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede producirse incluso a dosis muy bajas.
- inhibición de las contracciones uterinas que da lugar a un parto retrasado o prolongado.

#### **Lactancia**

Uno de los principios activos de Artrotec, misoprostol, se metaboliza rápidamente en la madre en ácido de misoprostol, el cual es biológicamente activo y se elimina a través de la leche materna. Por ello, Artrotec no se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia ya que el ácido de misoprostol puede causar efectos no deseados en el bebé, como por ejemplo diarrea.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se ha evaluado el efecto de Artrotec sobre la capacidad para conducir o usar máquinas.



#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia en los ensayos clínicos controlados de hasta 24 meses de duración, son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Se ha notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINE.

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg al día) y en tratamientos a largo plazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

De manera frecuente se ha notificado un aumento de las transaminasas séricas (SGPT, SGOT). También se han notificado hepatitis con o sin ictericia (rara), y hepatitis fulminante (casos aislados).

Reacciones ampollas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y Necrosis Epidérmica Tóxica (muy raros).

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación se han ordenado atendiendo a la clasificación por órganos y sistemas. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes  $\geq 1/10$ ; frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras  $< 1/10.000$  y frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles o bien han sido notificadas durante el periodo de post-comercialización del medicamento).

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Infección vaginal			
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Trombocitopenia			Anemia hemolítica, agranulocitosis, inhibición de la agregación plaquetaria
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				Reacción anafiláctica		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						Retención de líquidos
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Insomnio		Pesadilla		Alteración del humor

<b>Clasificación</b>	<b>Muy</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco</b>	<b>Raras</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Cefalea, mareo	Accidente cerebrovascular			Meningitis aséptica
<b>Trastornos oculares</b>			Visión borrosa			
<b>Trastornos cardiacos</b>			Infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca			Síndrome de Kounis
<b>Trastornos vasculares</b>			Hipertensión			Vasculitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Disnea			
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, dispepsia	Úlcera gastrointestinal, duodenitis, gastritis, esofagitis, inflamación gastrointestinal, vómitos, estreñimiento, flatulencia, eructos	Hemorragia gastrointestinal, estomatitis	Pancreatitis		Perforación gastrointestinal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				Hepatitis (con o sin ictericia)		Insuficiencia hepática, ictericia, hepatitis fulminante*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Erupción, prurito	Urticaria, púrpura	Dermatitis bullosa, angioedema	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrolisis epidérmica tóxica (NET)	Eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, reacciones mucocutáneas, síndrome de DRESS

Clasificación	Muy	Frecuentes	Poco	Raras	Muy raras	Frecuencia no
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						Fallo renal, alteración renal, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico, nefritis túbulo intersticial, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis con lesión mínima, glomerulonefritis
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>						Muerte fetal, síndrome anafilactoide del embarazo, aborto incompleto, recién nacido prematuro, contracciones uterinas anormales, placenta o membranas retenidas
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			Metrorragia, menorragia, hemorragia vaginal (incluyendo sangrado postmenopáusico), trastorno menstrual	Dolor de mama, dismenorrea		Hemorragia uterina, espasmo uterino, esterilidad femenina (fertilidad femenina disminuida)
<b>Trastornos congénitos, familiares y genéticos</b>		Malformaciones fetales				
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			Pirexia, edema, escalofrío			

Clasificación	Muy	Frecuentes	Poco	Raras	Muy raras	Frecuencia no
Exploraciones complementarias		Alanina aminotransferasa elevada, hematocrito disminuido, fosfatasa alcalina en sangre aumentada	Aspartato aminotransferasa elevada			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos						Rotura uterina, perforación uterina

\*casos aislados

El dolor abdominal y la diarrea aparecieron al comienzo del tratamiento y fueron generalmente transitorios y de intensidad leve a moderada. La diarrea y el dolor abdominal suelen resolverse de manera espontánea y sin interrumpir el tratamiento.

Puede reducirse ingiriendo Artrotec con alimentos y evitando el uso de antiácidos que contengan magnesio.

En general el perfil de acontecimientos adversos en pacientes de 65 años o mayores en tratamiento con Artrotec, fue similar al de los pacientes más jóvenes. La única diferencia clínicamente relevante fue que en pacientes de 65 años en adelante la tolerancia a los efectos gastrointestinales de Artrotec era menor cuando se administraba 3 veces al día.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

#### **4.9. Sobredosis**

No se ha determinado la dosis tóxica de Artrotec, por lo que no existe experiencia en caso de sobredosis. Puede aparecer una intensificación de los efectos farmacológicos. En caso de ingestión masiva de AINE se procederá con medidas sintomáticas. Es razonable reducir la absorción del medicamento, recientemente ingerido, mediante emesis forzada, lavado gástrico o con carbón activado.

Los signos clínicos que pueden indicar una sobredosis por misoprostol son: sedación, temblor, convulsiones, disnea, dolor abdominal, diarrea, fiebre, palpitaciones, hipotensión, o bradicardia. Puede ser beneficioso el inducir la diuresis al paciente, ya que los metabolitos tanto del diclofenaco, como del misoprostol se eliminan a través de la orina. Sigue sin estar comprobado el efecto de la diálisis sobre la eliminación de diclofenaco (99% de unión a proteínas) y de misoprostol (menos de un 90% de unión a proteínas).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiinflamatorio/Antirreumático no esteroideo: derivado del ácido acético y sustancias relacionadas, código ATC: M01AB91

Artrotec es una combinación a dosis fija de diclofenaco, un medicamento antiinflamatorio no esteroideo, efectivo para el tratamiento de los signos y síntomas de enfermedades artríticas por sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas, y de misoprostol, fármaco de síntesis análogo a la prostaglandina E<sub>1</sub>, protector de la mucosa duodenal, que intensifica varios de los factores que mantienen la integridad de la mucosa gastroduodenal.

El diclofenaco se piensa que actúa inhibiendo a la prostaglandina-sintetasa.

El misoprostol inhibe la secreción estimulada y no estimulada de ácido gástrico, además mantiene el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica y aumenta la secreción del bicarbonato duodenal y del mucus gástrico.

El misoprostol disminuye la salida de pepsina, de ácido gástrico, y el volumen de fluido gástrico bajo condiciones basales y bajo algunas condiciones estimuladas.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Diclofenaco/Misoprostol

Los perfiles farmacocinéticos de diclofenaco y misoprostol, administrados como Artrotec son similares a los perfiles de los dos medicamentos cuando se dan en comprimidos recubiertos separados. No existe interacción farmacocinética entre los dos medicamentos, después de la administración de dosis múltiples. No hubo acumulación en plasma de diclofenaco o de ácido de misoprostol tras dosis repetidas de Artrotec.

#### Diclofenaco

El diclofenaco se absorbe bien por vía oral, consiguiéndose la concentración plasmática máxima en 10-30 minutos. Se distribuye a la sangre, riñón e hígado y se une en un elevado porcentaje a las proteínas plasmáticas (99%).

Las concentraciones plasmáticas muestran una relación lineal respecto a la cantidad de fármaco administrado; no hay acumulación en el organismo en el intervalo de dosis. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) es de 1 a 2 horas. El metabolismo del diclofenaco se realiza principalmente en el hígado a través de la vía del citocromo P450 CYP 2C9. Diclofenaco deberá administrarse con precaución en aquellos pacientes en los que se conoce o se sospecha que son metabolizadores pobres del CYP 2C9 por antecedentes o por experiencia previa con otros sustratos del CYP 2C9, ya que dichos pacientes pueden tener niveles plasmáticos anormalmente elevados debido al aclaramiento metabólico reducido.

Aproximadamente entre el 40% y el 60% del fármaco, así como sus metabolitos (conjugados del 3N- 4N- y 5N- hidroxiderivados del diclofenaco) se eliminan por la orina y a través del circuito entero-hepático por la bilis (ver secciones 4.2 y 4.3).

#### Misoprostol

El misoprostol es rápida y extensamente metabolizado a su ácido libre, que es el principal metabolito farmacológicamente activo.

La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) es de 20-30 minutos. La administración de dosis únicas, muestra una relación lineal con la dosis por encima del rango de dosis de 200 a 400 microgramos.

El estado de equilibrio de la concentración plasmática se alcanza a los 2 días. Aproximadamente el 73% de la dosis que se administra se elimina en orina, principalmente en forma de metabolitos biológicamente inactivos.

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, los valores de  $t_{1/2}$ ,  $C_{max}$ , y AUC aumentaron respecto al control, aunque no hay una clara correlación entre el grado de insuficiencia renal y el AUC. En pacientes con fallo renal total, los valores de AUC se duplicaron en 4 de cada 6 pacientes (ver secciones 4.2 y 4.3).

La unión a proteínas plasmáticas es menor del 90% y es independiente de la concentración dentro del rango terapéutico.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Diclofenaco no aumentó significativamente la incidencia de tumor en ratas y dio negativo como potencial mutagénico en los ensayos *in vivo* e *in vitro*. Diclofenaco no afectó a la fertilidad en ratas, aunque indujo toxicidad en las madres a 4 mg/kg. En los estudios de teratogenicidad llevados a cabo en ratones, ratas y conejos no hubo evidencias de efectos teratogénicos, aunque en algunos estudios se produjo toxicidad en las madres y en los embriones. Se ha visto que el diclofenaco atraviesa la placenta en ratones y ratas.

Misoprostol no alteró ni la frecuencia ni la incidencia tumoral en ratones o ratas, y no mostró potencial mutagénico en los ensayos *in vitro* e *in vivo*. No hubo evidencias de teratogenicidad ni en conejos a dosis de misoprostol de hasta 1.000 microgramos/kg ni en ratas a dosis de hasta 10.000 microgramos/kg; estas dosis eran las mayores dosis viables a ensayar dada la toxicidad en las madres. Los conejos tratados con 1.000 microgramos/kg presentaron una mayor incidencia de muertes embrionarias. Las ratas tratadas con 1.600 microgramos/kg presentaron una disminución en las implantaciones al compararlas con el grupo control, a pesar de que los valores estaban dentro del rango control histórico para la especie. En ratas tratadas con 1.000 microgramos/kg se observó pérdida fetal post-implantación.

Se realizó un estudio teratológico con conejos a los que se administró conjuntamente por vía oral diclofenaco y misoprostol a razón de 250:1. Diclofenaco en un rango de dosis de hasta 10 mg/kg, con 40 microgramos/kg de misoprostol. Se observó toxicidad embrionaria a la dosis más alta, aunque no hubo evidencia de fetotoxicidad o teratogenicidad con ninguna dosis.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con diclofenaco/ misoprostol.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón de maíz, povidona, estearato de magnesio, copolímero del ácido metacrílico tipo C, hidróxido sódico (E-524), talco, citrato de trietilo, crospovidona, sílice coloidal anhidro y aceite de ricino hidrogenado.

### **6.2. Incompatibilidades**

Ninguna.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el envase original.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Artrotec se presenta en blísteres de aluminio moldeado en frío, conteniendo 40 comprimidos recubiertos por envase.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer, S.L.  
Avda. de Europa, 20-B  
Parque Empresarial La Moraleja  
28108 Alcobendas (Madrid)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

61.079

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 28/enero/1997

Fecha de la última renovación: 31/enero/2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>