

13. marts 2024

PRODUKTRESUMÉ

for

Arthrotec og Arthrotec Forte, tabletter med modificeret udløsning

0. D.SP.NR.
08909

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Arthrotec
Arthrotec Forte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Arthrotec:
Diclofenacnatrium 50 mg + misoprostol 0,2 mg

Hver tablet består af en mavesyreresistent kerne med 50 mg diclofenacnatrium omgivet af en skal indeholdende 0,2 mg misoprostol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Lactosemonohydrat, 13 mg.
Ricinusolie, hydrogeneret 1,3 mg.

Arthrotec Forte:
Diclofenacnatrium 75 mg + misoprostol 0,2 mg

Hver tablet består af en mavesyreresistent kerne med 75 mg diclofenacnatrium omgivet af en skal indeholdende 0,2 mg misoprostol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Lactosemonohydrat, 19,5 mg.
Ricinusolie, hydrogeneret 1,3 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Tabletter med modificeret udløsning

Arthrotec: Hvide, runde, bikonvekse tabletter mærket "SEARLE" over "1411" på den ene side og 4 gange "A" (A) rundt i kanten på den anden side.

Arthrotec Forte: Hvide, runde, bikonvekse tabletter mærket "SEARLE" over "1421" på den ene side og 4 gange "A" rundt i kanten med "75" i midten () på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatiske sygdomme og andre inflammatoriske lidelser hos voksne patienter med særlig stort behov for profylakse mod NSAID-inducerede gastroduodenale ulcera.

4.2 Dosering og administration

Bivirkningerne kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis i så kort tid som muligt til at kontrollere symptomerne (se pkt. 4.4).

Voksne

Arthrotec: 1 tablet 2-3 gange dagligt i forbindelse med et måltid.

Arthrotec Forte: 1 tablet 2 gange dagligt i forbindelse med et måltid.

Ældre og patienter med nedsat nyre-, hjerte- og leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til ældre eller til patienter med nedsat leverfunktion eller mild til moderat nyreinsufficiens, idet farmakokinetikken ikke ændres i klinisk relevant udstrækning. Dog bør ældre patienter og patienter med nedsat nyre-, hjerte- eller leverfunktion kontrolleres nøje (se pkt. 4.4 og 4.8).

Kontraindiceret til patienter med alvorlig lever- eller nyresvigt (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Arthrotec og Arthrotec Forte hos børn under 18 år er ikke klarlagt.

Administration

Tabletten skal synkes hel, og må ikke tygges, knuses eller opløses.

4.3 Kontraindikationer

Arthrotec og Arthrotec Forte er kontraindiceret:

- ved aktivt eller tilbagevendende gastrointestinalt ulcus eller gastrointestinal blødning (dvs. to eller flere særskilte episoder af diagnosticeret ulcus eller blødning)
- ved andre aktive blødninger, f.eks. hjerneblødning
- hos gravide kvinder, og kvinder, der planlægger graviditet (se pkt. 4.6)
- hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.4, 4.6 og 4.8)
- hos patienter med kendt overfølsomhed over for de aktive stoffer (diclofenac og misoprostol), acetylsalicylsyre, andre NSAID-præparater, andre prostaglandiner, eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- hos patienter, hvor behandling med acetylsalicylsyre eller andre stoffer af NSAID-typen fremprovokerer anfald af astma, urticaria eller akut rinitis
- gastrointestinale blødninger eller perforationer i anamnesen i forbindelse med tidligere NSAID-behandling.

- ved behandling af peri-operative smerter i forbindelse med koronararterie-bypassoperation (CABG)
- hos patienter med alvorlig nyre- og leversvigt
- Kronisk venstresidig hjerteinsufficiens (NYHA II-IV), iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Advarsler:

Samtidig brug af diclofenac/misoprostol og andre systemiske NSAID-præparater inklusive cyclooxygenase-2 (COX-2) hæmmere bør undgås, undtaget hos patienter, der har behov for lave doser acetylsalicylsyre – forsigtighed og tæt kontrol tilrådes hos disse patienter. Samtidig brug af et systemisk NSAID-præparat og andre systemiske NSAID-præparater kan øge risikoen for gastrointestinale ulcus og blødning.

• **Hos kvinder i den fertile alder (se også pkt. 4.3)**

Arthrotec og Arthrotec Forte må ikke anvendes medmindre de anvender sikker kontraseption og er blevet informeret om de risici, der er forbundet med at tage dette produkt i tilfælde af graviditet (se pkt. 4.6).

På etiketten skal følgende fremgå: ”Må ikke anvendes af kvinder i den fertile alder, medmindre de anvender sikker prævention”.

Forsigtighedsregler:

Bivirkninger kan minimeres ved at symptomerne behandles i så kort tid og med så lav dosis som muligt (se pkt. 4.2 samt nedenstående om gastrointestinale og kardiovaskulære risici).

• **Nedsat nyre-, hjerte- og leverfunktion**

Forsigtighed skal udvises hos patienter med nedsat nyre-, hjerte- eller leverfunktion og hos ældre, da brugen af NSAID-præparater kan resultere i forværring af nyrefunktionen. Ved følgende sygdomme bør Arthrotec og Arthrotec Forte kun anvendes i ekstraordinære tilfælde og under nøje klinisk overvågning: Fremskreden hjerteinsufficiens, fremskreden nyresvigt, fremskreden leversygdom og alvorlig dehydrering.

I et stort klinisk forsøg, hvor patienter i gennemsnit fik diclofenac i 18 måneder, ses forhøjet ALAT/ASAT hos 3,1% af patienterne. ALAT/ASAT-forhøjelse ses typisk inden for 1-6 måneder. I kliniske forsøg ses hepatitis hos patienter, der fik diclofenac, og efter markedsføring er andre hepatiske reaktioner blevet rapporteret, herunder gulsot og leversvigt. Under behandling med diclofenac/misoprostol bør leverfunktionen kontrolleres regelmæssigt. Hvis diclofenac/misoprostol anvendes til patienter med nedsat leverfunktion, er tæt kontrol nødvendig. Hvis unormale levertest varer ved eller forværres, hvis der opstår kliniske tegn eller symptomer på leversygdom, eller hvis der opstår systemiske manifestationer, skal behandling med diclofenac seponeres.

Diclofenacs metabolitter udskilles primært via nyrerne (se pkt. 5.2). Omfanget af akkumulation af metabolitterne hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt. Som for andre NSAID-præparater, hvor metabolitterne udskilles via nyrerne, bør patienter med signifikant nedsat nyrefunktion overvåges nøje.

I sjældne tilfælde kan NSAID-præparater, herunder diclofenac/misoprostol, føre til interstitial nefrit, glomerulitis, papilnekrose og nefrotisk syndrom. NSAID-præparater hæmmer den re-

nale prostaglandinsyntese, som spiller en understøttende rolle i opretholdelse af perfusion i nyrerne hos patienter med nedsat blodgennemstrømning og blodvolumen i nyrerne. Hos disse patienter kan administration af et NSAID-præparat fremskynde manifest renal dekompen-
tering, som typisk efterfølges af bedring eller til niveau før behandling, når NSAID-behandling-
en seponeres. Patienter med størst risiko for disse reaktioner er patienter med kronisk hjerte-
insufficiens, levercirrose, nefrotisk syndrom, manifest nyresygdom og ældre. Disse
patienter skal overvåges nøje, mens de er i NSAID-behandling.

Patienter med hypertension og/eller mild til moderat kronisk hjerteinsufficiens i anamnesen
bør monitoreres og rådgives fyldestgørende, da væskeretention og ødemer er rapporteret i
forbindelse med brug af NSAID-præparater.

Som ved alle NSAID-præparater kan diclofenac/misoprostol føre til udvikling af ny
hypertension eller forværring af eksisterende hypertension. Begge tilstande kan være
medvirkende årsag til udvikling af flere kardiovaskulære hændelser. NSAID-præparater,
herunder diclofenac/misoprostol, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hyper-
tension. Blodtrykket skal kontrolleres nøje under opstart af behandling med diclofe-
nac/misoprostol og gennem hele behandlingsforløbet.

Patienter med væsentlige risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hyperten-
sion, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning) bør kun behandles med diclofenac efter
nøje overvejelse. Da de kardiovaskulære risici ved brug af diclofenac kan øges med dosis
og behandlingsvarighed, bør den kortest mulige behandlingstid og den laveste effektive
daglige dosis anvendes. Patientens behov for symptomlindring og behandlingsrespons bør
evalueres med jævne mellemrum.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data tyder på, at der er en let øget risiko for alvorlige
arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde) ved brug af diclofenac,
specielt i høje doser (150 mg dagligt) og ved langtidsbehandling.

Læger og patienter skal være opmærksomme på udvikling af sådanne tilstande, også selv om
patienten ikke tidligere har haft kardiovaskulære symptomer. Patienten skal informeres om
tegn og/eller symptomer på alvorlig kardiovaskulær toksicitet, og hvad de skal gøre, hvis de
opstår (se pkt. 4.3).

• **Blodsystem og gastrointestinale påvirkninger**

NSAID-præparater, herunder diclofenac/misoprostol, kan forårsage alvorlige gastrointesti-
nale bivirkninger, som f.eks. inflammation, blødning, ulceration og perforation af mave,
tyndtarm eller tyktarm, og disse kan være fatale. Hvis gastrointestinal blødning eller ulcera-
tion opstår hos patienter, som er i behandling med diclofenac/misoprostol, skal behandlingen
seponeres. Disse bivirkninger kan opstå på ethvert tidspunkt under behandlingen, med eller
uden advarende symptomer eller alvorlige gastrointestinale fortilfælde.

Patienter, der er i størst risiko for udvikling af disse gastrointestinale komplikationer med
NSAID-præparater, er dem, der behandles med højere doser, ældre, patienter med kardio-
vaskulær sygdom, patienter i samtidig behandling med acetylsalicylsyre, systemiske
kortikosteroider, selektive serotoninoptagshæmmere (SSRI), patienter, der drikker
alkohol, eller patienter med fortilfælde af eller aktiv gastrointestinal sygdom, som f.eks.
ulceration, gastrointestinal blødning eller inflammatoriske lidelser.

Diclofenac/misoprostol bør anvendes med forsigtighed til disse patienter, og behandlingen bør indledes med den lavest mulige dosis (se pkt. 4.3).

NSAID-præparater, herunder diclofenac, kan være forbundet med øget risiko for anastomotisk utæthed i mave-tarm-kanalen. Tæt lægeovervågning og forsigtighed anbefales ved brug af diclofenac efter gastrointestinal kirurgi.

Patienter, særligt ældre, med gastrointestinal toksicitet i anamnesen bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt gastrointestinal blødning) i særdeleshed i behandlingens startfase. Forsigtighed tilrådes, hvis patienter samtidig bruger medicin, som øger risikoen for gastrointestinalt ulcus eller blødning, såsom orale kortikosteroider, selektive serotonin-genoptagshæmmere (SSRI) eller trombocythæmmende midler som f.eks. acetylsalicylsyre (se pkt. 4.5). Samtidig brug af NSAID-præparater inklusive Arthrotec og Arthrotec Forte og orale antikoagulantia øger risikoen for gastrointestinal og ikke-gastrointestinal blødning og bør derfor gives med forsigtighed. Orale antikoagulantia omfatter warfarin/af coumarin-typen og nye orale antikoagulantia (f.eks. apixaban, dabigatran, rivaroxaban). Antikoagulation/INR bør kontrolleres hos patienter, der er i behandling med warfarin/antikoagulantia af coumarin-typen (se pkt. 4.5).

Som for andre NSAID-præparater kan Arthrotec og Arthrotec Forte hæmme trombocyt-aggregationen og forlænge blødningstiden. Patienter med sygdom i det hæmatopoietiske system eller koagulationsforstyrrelser eller patienter med fortilfælde af cerebrovaskulær blødning bør observeres særlig omhyggeligt.

Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med gastrointestinale lidelser i anamnesen (særligt colitis ulcerosa eller Crohns sygdom), da behandling med NSAID-præparater kan forværre disse tilstande (se pkt. 4.8).

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter og patienter i behandling med kortikosteroider, andre NSAID-præparater eller antikoagulantia (se pkt. 4.5).

- **Hudreaktioner**

Alvorlige hudreaktioner, som kan være fatale, er rapporteret meget sjældent i forbindelse med brugen af NSAID-præparater, herunder diclofenac/misoprostol, bl.a. lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.8). Risikoen for sådanne reaktioner synes at være størst tidligt i behandlingen, idet de fleste hudreaktioner forekommer inden for behandlingens første måned. Behandling med diclofenac/misoprostol bør straks seponeres ved symptomer som udslæt, slimhindelæsioner eller anden overfølsomhedsreaktion.

- **Overfølsomhed**

NSAID-præparater kan udløse bronkospasmer hos patienter, der lider af eller har fortilfælde af astma bronkiale eller allergisk sygdom.

Som ved andre NSAID-præparater kan allergiske reaktioner, inklusive anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, i sjældne tilfælde også opstå uden tidligere eksponering for diclofenac. Overfølsomhedsreaktioner kan også udvikle sig til Kounis syndrom, en alvorlig allergisk reaktion, der kan medføre myokardieinfarkt. De symptomer, der ses ved sådanne reaktioner, kan omfatte smerter i brystet, som er relateret til en allergisk reaktion over for diclofenac.

- **Langtidsbehandling**

Alle patienter, der er i langtidsbehandling med NSAID-præparater, bør kontrolleres forebyggende (dvs. undersøgelse af f.eks. nyre- og leverfunktion samt blodbillede).

Medicinoverforbrugshovedpine

Ved længerevarende brug og behandling med høje doser af enhver type analgetika/anti-inflammatoriske midler kan hovedpine udvikles (medicinoverforbrugshovedpine). Hovedpine udløst af overforbrug af analgetika bør ikke behandles med dosisøgning. I sådanne tilfælde bør behandlingen seponeres. Medicinoverforbrugshovedpine bør mistænkes hos patienter med hyppige eller daglige hovedpineanfald på trods af (eller på grund af) regelmæssig brug af analgetika.

- Arthrotec og Arthrotec Forte kan maskere tegn og symptomer på feber, og dermed en underliggende infektion.

Hjælpestoffer

Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-galactose malabsorption

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet. Patienter, som skal have diæt med lavt natriumindhold, kan oplyses om, at dette lægemiddel i det væsentlige er natriumfrit.

Ricinusolie, hydrogeneret

Dette lægemiddel indeholder også ricinusolie, hydrogeneret, som kan give mavebesvær og diarré.

4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion

Diuretika

NSAID-præparater kan svække den natriuretiske virkning af diuretika på grund af hæmning af den intrarenale prostaglandinsyntese. Samtidig behandling med kaliumbesparende diuretika kan forårsage øgede serumkalium niveauer. Derfor bør serumkalium monitoreres.

Ciclosporin og tacrolimus

NSAID-præparater, som f.eks. diclofenac kan øge ciclosporins nyretoksicitet, på grund af deres virkning på prostaglandiner i nyren. Ved samtidig administration med ciclosporin er den systemiske eksponering af diclofenac fordoblet. Det tilrådes at starte behandlingen med den laveste dosis af Arthrotec, og nøje at kontrollere patienten for tegn på toksicitet.

Der er en mulig øget risiko for nefrotoksicitet, hvis NSAID-præparater gives samtidig med tacrolimus.

Lithium, digoxin og ketoconazol

Steady-state-plasmakoncentrationer af lithium og digoxin kan øges, og ketoconazolkoncentrationer kan nedsættes.

Monitorering af serum-lithium-, serum-digoxin- og serum-ketoconazol-niveauer anbefales.

Orale antidiabetika

Farmakodynamiske forsøg med diclofenac har ikke vist nogen øget effekt af orale antidiabetika. Da der er rapporteret om tilfælde af interaktion med diclofenac og andre NSAID-præparater, anbefales der imidlertid forsigtighed og passende kontrol af blodglukose. Tilfælde af hypo- og hyperglykæmi er rapporteret, når diclofenac gives samtidig med antidiabetika.

Antikoagulantia, antitrombotika og lægemidler med virkning på trombocytfunktionen (inkl. acetylsalicylsyre og SSRI)

På grund af mindsket trombocyttaggregation tilrådes også forsigtighed ved brug af Arthrotec og Arthrotec Forte sammen med antikoagulantia. NSAID-præparater kan forstærke effekten af antikoagulantia, f.eks. warfarin og af midler med trombocythæmmende virkning f.eks. acetylsalicylsyre og selektive serotonin-genoptagelses-hæmmere (SSRI) og kan dermed øge risikoen for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

Når diclofenac administreres samtidig med acetylsalicylsyre nedsættes proteinbindingen af diclofenac, selv om clearance af frit diclofenac ikke ændres. Den kliniske betydning af denne interaktion er ikke kendt. Som for andre NSAID-præparater frarådes samtidig brug af diclofenac/misoprostol og acetylsalicylsyre på grund af mulig risiko for øget risiko for gastrointestinale bivirkninger.

Methotrexat og kortikosteroider

Forsigtighed bør udvises i tilfælde, hvor NSAID-præparater og methotrexat gives samtidigt, da plasmakoncentrationen af methotrexat kan stige, hvilket kan føre til toksiske koncentrationer af methotrexat. Denne risiko er muligvis størst, hvis patienten får høje doser af methotrexat.

Samtidig administration af NSAID-præparater og kortikosteroider kan øge risikoen for gastrointestinalt ulcus eller blødning (se pkt. 4.4) og bivirkninger generelt.

Antihypertensiva og diuretika

Antihypertensiva, herunder diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin-II-antagoniser (AIIA) og betablokkere: NSAID-præparater kan nedsætte virkningen af diuretika og andre antihypertensive stoffer, inklusive ACE-hæmmere, AIIA og betablokkere.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter eller ældre patienter med kompromitteret nyrefunktion) kan samtidig administration af en ACE-hæmmer eller en AIIA og/eller diuretika med en cyclo-oxygenasehæmmer øge forværring af nyrefunktionen herunder risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Forekomsten af disse interaktioner bør overvejes hos patienter, der behandles med diclofenac/misoprostol samtidig med en ACE-hæmmer eller en AIIA og/eller diuretika.

Antacida

Antacida kan forsinke absorptionen af diclofenac. Magnesium-holdige antacida har vist at forværre misoprostol-associeret diarré.

Antibiotika af quinolon-typen

Resultater fra dyreforsøg tyder på, at NSAID-præparater kan øge risikoen for kramper forårsaget af antibiotika af quinolon-typen. Patienter, der tager NSAID-præparater og quinoloner, kan have en øget risiko for udvikling af kramper.

Mifepriston

NSAID-præparater bør ikke anvendes i 8-12 dage efter administration af mifepriston, da NSAID-præparater kan nedsætte virkningen af mifepriston.

Voriconazol og andre CYP2C9-hæmmere

Forsigtighed tilrådes, hvis diclofenac udskrives samtidigt med en potent CYP2C9-hæmmer (f.eks. sulfinpyrazon og voriconazol), da dette kan føre til en signifikant stigning i den maksimale plasmakonzentration og eksponering for diclofenac på grund af hæmning af metabolismen af diclofenac.

Voriconazol øger diclofenacs $C_{\max}$ med 114% og AUC med 78% (ved 50 mg engangsdosis).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Arthrotec og Arthrotec Forte er kontraindiceret hos gravide kvinder og hos kvinder, som planlægger at blive gravide.

Misoprostol:

Misoprostol inducerer livmoderkontraktioner og er forbundet med spontan abort, for tidlig fødsel, fosterdød og fostermisdannelser.

Der er blevet rapporteret om en ca. 3 gange øget risiko for misdannelser under graviditeter, hvor fosteret blev udsat for misoprostol i første trimester, sammenlignet med en forekomst på 2% i kontrolgruppen. Prænatal eksponering for misoprostol har især været forbundet med Moebius syndrom (medfødt ansigtslammelse, der fører til hypomimi, problemer med amning og synkning og øjenbevægelser, med eller uden defekter i lemmer); amnionbåndsyndrom (bl.a. defekter i lemmer/amputationer, især klumpfod, akiri, oligodactyli, læbeganespalte) og anomalier i centralnervesystemet (cerebrale og kraniale anomalier såsom anencefali, hydrocefali, cerebellar hypoplasia, neuralrørsdefekter). Der er observeret andre defekter, herunder artrogrypose.

Heraf følger, at:

- Kvinder skal informeres om risikoen for teratogenicitet.
- Hvis patienten ønsker at fortsætte med graviditeten efter at have været udsat for misoprostol *in utero*, skal graviditeten overvåges omhyggeligt ved hjælp af ultralydsscanning med særlig fokus på lemmerne og hovedet.

Diclofenac:

Hæmning af prostaglandinsyntese kan have en negativ virkning på graviditeten og/eller embryo/føtal udvikling. Data fra epidemiologiske forsøg tyder på en øget risiko for spontan abort og for hjertemisdannelser og gastroschisis efter brug af prostaglandinsyntesehæmmere tidligt i graviditeten. Den absolutte risiko for kardiovaskulære misdannelser blev forøget fra under 1% op til cirka 1,5%. Risikoen antages at stige med dosis og varighed af behandlingen. Hos dyr er det vist, at administration af en prostaglandinsyntesehæmmer fører til øget præ- og postimplantationstab og embryo/føtal dødelighed. Derudover er der rapporteret om øget forekomst af forskellige misdannelser, herunder kardiovaskulære misdannelser hos dyr, som fik en prostaglandinsyntesehæmmer i den organdannende periode.

I anden og tredje trimester af graviditeten kan NSAID-præparater udsætte fosteret for:

- Renal dysfunktion, som kan udvikle sig til nyreinsufficiens med oligo-hydroamniose. Disse virkninger kan indtræde kort efter behandlingsstart og er sædvanligvis reversible ved seponering.
- Derudover har der været rapporter om konstriktion af ductus arteriosus ved behandling i andet trimester, hvoraf de fleste forsvandt efter behandlingsophør.

I tredje trimester af graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehæmmere udsætte fosteret for:

- Kardiopulmonær toksicitet præmatur konstriktion/lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension),
- Renaldysfunktion (se ovenfor).

I slutningen af graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehæmmere udsætte moderen og det nyfødte barn for:

- Mulig forlængelse af blødningstiden, en antikoagulerende effekt, som kan forekomme selv ved meget lave doser,
- Hæmning af livmodersammentrækningerne, hvilket fører til forsinket eller forlænget fødsel.

Amning

Hos moderen metaboliseres misoprostol hurtigt til misoprostolsyre, som er biologisk aktiv og som udskilles i modermælk. Diclofenac udskilles i modermælk i meget små mængder.

Generelt er de potentielle virkninger på det ammede barn ved koncentrationer af misoprostol og dets metabolitter ved amning ikke kendt. Diarré er dog en kendt bivirkning til misoprostol og kan forekomme hos spædbørn af ammende mødre. Arthrotec og Arthrotec Forte bør derfor ikke anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

Som følge af virkningsmekanismen kan NSAID-præparater, herunder diclofenac/misoprostol, forsinke eller forhindre ovariel follikelruptur, som har været forbundet med reversibel infertilitet hos nogle kvinder. Hos kvinder, der har svært ved at blive gravide, eller som går til undersøgelse for infertilitet, bør seponering af NSAID-præparater, herunder diclofenac/misoprostol, overvejes.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal informeres om risikoen for teratogenicitet før behandling med diclofenac-misoprostol. Behandling må ikke påbegyndes før graviditet er udelukket, og kvinder skal rådgives grundigt om vigtigheden af sikker kontraception under behandlingen. Hvis der er mistanke om graviditet, skal behandlingen straks seponeres (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Patienter, som oplever svimmelhed og andre påvirkninger af centralnervesystemet ved indtagelse af NSAID-præparater, bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Hyppigheden af bivirkninger rapporteret fra kontrollerede kliniske forsøg med Arthrotec givet til mere end 2000 patienter fremgår af følgende tabel. Derudover er bivirkninger rapporteret fra overvågningen efter markedsføring, hvor frekvens ikke kan beregnes ud fra forhåndenværende data, f.eks. spontane bivirkningsrapporter, anført som ”ikke kendt”.

De mest almindelige observerede bivirkninger er gastrointestinalt relaterede. Der er set peptisk ulcus, perforation eller gastrointestinal blødning, som kan være fatal, især hos ældre (se pkt. 4.4). Der er rapporteret kvalme, opkast, diarré, flatulens, forstoppelse, dyspepsi, mavesmerter, melæna, hæmatemese, ulcerøs stomatit, forværring af colitis ulcerosa og Crohns sygdom (se pkt. 4.4) som følge af administrationen. Gastritis er observeret med en lavere frekvens.

Generelt svarer bivirkningsprofilen for diclofenac/misoprostol hos patienter på 65 år eller ældre til den hos yngre patienter. Den eneste klinisk relevante forskel er, at patienter på 65 år eller ældre tilsyneladende tolererer de gastrointestinale virkninger af diclofenac/misoprostol ved administration 3 gange dagligt dårligere.

Organ system	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100)	Sjælden (≥1/10,000 til <1/1,000)	Meget sjælden (<1/10.000)	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme			Vaginal infektion			
Blod og lymfesystem			Trombocytopeni, leukopeni,			Aplastisk anæmi, agranulocytose, hæmolytisk anæmi, hæmning af trombocyttaggregation
Immunsystemet			Overfølsomhed	Anafylaktisk reaktion		
Metabolisme og ernæring			Nedsat appetit			Væskeretention
Psykiske forstyrrelser		Søvnløshed	Depression, angst	Mareridt		Psykotiske lidelser, desorientering, humørsvingninger, irritabilitet
Nervesystemet		Hovedpine, svimmelhed	Cerebrovaskulære hændelser, søvnighed tremor, paræstesi			Aseptisk meningitis ¹ , kramper, hukommelses-svigt, dysgeusi
Øjne			Sløret syn			Synsnedsættelse
Øre og labyrint			Tinnitus			
Hjerte			Hjertesvigt, myokardieinfarkt, palpitationer			Kounis syndrom
Vaskulære sygdomme			Hypertension	Hypotension		Shock, vaskulit
Luftveje, thorax			Dyspnø	Pneumonitis		Astma

<i>og mediastinum</i>						
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	Abdominal-smerter, diarré ² , kvalme, dyspepsi	Gastrit, opkastning flatulens, opstød, obstipation, ulcus pepticum, gastrointestinal inflammation, gastrointestinal ulceration, duodenitis, øsofagitis	Stomatit, melæna, mundsår, mundtørhed, gastrointestinal blødning ³	Pancreatitis, hæmatemese, kolit, øsofagus-sygdom, glossit		Gastrointestinal perforation ³ , Crohns sygdom, tungeødem
<i>Lever og galdeveje</i>				Hepatitis, ikterus	Leversvigt	Fulminant hepatit
<i>Hud og subkutane væv</i>		Udslæt, pruritus	Purpura, urticaria	Angioødem, bulløs dermatitis, fotosensitive reaktioner, hårtab		Erythema multiforme, Toksisk epidermal nekrolyse ⁴ , Stevens-Johnsons syndrom ⁴ , eksfoliativ dermatit ⁴ , Schönlein-Henoch purpura, mukokutant udslæt, vesikuløst udslæt, DRESS-syndrom
<i>Nyrer og urinveje</i>						Nyresvigt, akut nyresvigt, renal papilnekrose, tubulointerstitiel nefrit, nefrotisk syndrom, proteinuri, hæmaturi, glomerulonefritis, minimal læsion glomerulonefritis, membranøs glomerulonefritis, nedsat nyrefunktion
<i>Graviditet, puerperium og den perinatale periode</i>						Fosterdød, ufuldstændig abort, præmatur fødsel, anafylaktoid graviditetssyndrom, placentaretention eller fosterhinde-retention, unormale uteruskontraktioner
<i>Det</i>		Menoragi,		Mastodyn,		Uterinblødning,

<i>reproduktive system og mammae</i>		methoragi, vaginal-blødning, postmenopausal blødning, menstruationsforstyrrelser		dysmenoré		uterine spasmer, infertilitet hos kvinder (nedsat fertilitet hos kvinder)
<i>Medfødte, familiære og genetiske sygdomme</i>		Fostermisdannelser				
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>			Smerter i brystet, ansigtsødem, ødem ⁵ , feber, kuldegysninger, træthed			Inflammation
<i>Undersøgelser</i>		Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet basisk fosfatase i blodet, nedsat hæmatokrit	Forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet aspartataminotransferase			
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>						Uterusruptur, uterusperforation

¹ Symptomer på aseptisk meningitis (nakkestivhed, hovedpine, kvalme, opkastning, feber eller nedsat bevidsthed) er rapporteret i forbindelse med behandling med NSAID-præparater. Patienter, der lider af en autoimmun sygdom (f.eks. lupus erythematosus, blandet bindevævssygdom (MCTD)) synes at være mere følsomme.

² Diarré er sædvanligvis mild til moderat og forbigående, og kan mindskes, ved at Arthrotec og Arthrotec Forte tages i forbindelse med et måltid, og ved at undgå brug af antacida, der overvejende er magnesiumholdige.

³ Gastrointestinal perforation eller blødning kan til tider være fatal, især hos ældre (se pkt. 4.4).

⁴ Alvorlige hudreaktioner, nogle fatale, er blevet rapporteret i meget sjældne tilfælde (se pkt. 4.4).

⁵ Særligt hos patienter med hypertension eller nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

På grund af mangel på præcise og/eller pålidelige tal (nævner og tæller), kan det spontane bivirkningsrapporteringssystem, hvor sikkerhedsdata indsamles ved overvågning efter markedsføring, ikke bruges til en medicinsk meningsfyldt frekvensberegning af uønskede hændelser.

Med hensyn til den relative rapporteringshyppighed af uønskede hændelser ved overvågning efter markedsføring er de uønskede hændelser, der rapporteres hyppigst til indehaveren af markedsføringstilladelsen, af gastrointestinal karakter (ca. 45% af alle spontane rapporter i firmaets sikkerhedsdatabase) efterfulgt af kutane/overfølsomhedsreaktioner, hvilket er i overensstemmelse med den kendte bivirkningsprofil for klassen af NSAID-præparater.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data tyder på, at der er en øget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og apopleksi) ved brug af diclofenac, især ved brug af høje doser (150 mg dagligt) og ved langtidsbehandling (se pkt. 4.3 og 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Den toksiske dosis af Arthrotec og Arthrotec Forte er ikke fastsat, og der er ganske lidt erfaring med overdosering. Forstærkning af den farmakologiske effekt kan forekomme ved overdosering.

Symptomer

Følgende tegn på overdosering for enkeltkomponenterne er dog beskrevet.

Kliniske tegn på overdosering af diclofenac omfatter gastrointestinale klager, konfusion, døsighed, hovedpine, svimmelhed, ophidselse, koma, tinnitus eller kramper. I tilfælde af svær forgiftning kan der forekomme akut nyresvigt og leverskade.

Kliniske tegn på overdosering af misoprostol er sedation, tremor, kramper, dyspnø, abdominalsmerter, diarré, feber, palpitationer, hypotension og bradykardi.

Behandling

Det anbefales at kontrollere vitale funktioner (blodtryk, puls, temperatur), og at tage konventionelle laboratorieprøver; herunder måling af hæmatologiske parametre, nyre- og leverfunktion og metabolisk profil (A-punktur) i tilfælde af moderat til alvorlig forgiftning.

Ved overdosering med Arthrotec bør patienter behandles understøttende og symptomatisk. Der findes ingen specifik antidot. Brug af aktivt kul, som første-linje-behandling, kan hjælpe med at reducere absorptionen af Arthrotec. I tilfælde af overdosering skal nyrefunktionen kontrolleres.

Da diclofenac og misoprostol i udstrakt grad er proteinbundet og undergår omfattende metabolisering, vil eksempelvis dialyse og hæmoperfusion sandsynligvis ikke hjælpe til at øge eliminationen af diclofenac og misoprostol.

4.10 Udlevering

A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Non-steroidale antiinflammatoriske/antireumatiske midler (NSAID), ATC-kode: M01AB55.

Arthrotec og Arthrotec Forte er et non-steroidholdigt, antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID), som er effektivt ved behandling af reumatiske sygdomme.

Denne virkning skyldes diclofenac, som har dokumenteret antiinflammatoriske og analgetiske egenskaber.

Arthrotec og Arthrotec Forte indeholder også misoprostol, en syntetisk prostaglandin E₁ analog, som er et stof, der beskytter slimhinden i ventriklen og duodenum, og som forstærker flere af de faktorer, der holder slimhinden i ventriklen og duodenum intakt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den farmakokinetiske profil efter oral administration af en enkelt dosis eller gentagne doser af diclofenacnatrium og misoprostol givet som Arthrotec og Arthrotec Forte er de samme, som når de 2 lægemidler gives hver for sig. Der er ingen farmakokinetiske interaktioner mellem de 2 komponenter, ud over et lille fald i C_{max} for diclofenacnatrium, når dette gives samtidigt med misoprostol.

Diclofenacnatrium absorberes fuldstændigt i mave-tarmkanalen efter fastende oral indtagelse. Kun 50% af den absorberede dosis er systemisk tilgængelig som følge af first-pass metabolisme. Maksimale plasmakoncentrationer opnås indenfor 2 timer (interval 1-4 timer), når det gives som enkeltdosis under fastende betingelser. Ved samtidig fødeindtagelse øges diclofenac T_{max} til 4 timer. Arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) er proportionalt med dosis i intervallet mellem 25 mg og 150 mg. Absorption af diclofenac ved steady-state nedsættes ved samtidig fødeindtagelse og Arthrotec Forte. C_{max}, og AUC nedsættes med henholdsvis ca. 40% og 20%.

Halveringstiden er ca. 2 timer. Clearance er ca. 350 ml/min og distributionsvolumen er ca. 550 ml/kg. Mere end 99% af diclofenacnatrium er reversibelt bundet til human plasma-albumin, og er ikke afhængig af alder. Diclofenacs metabolisme er primært medieret via cytokrom P450 CYP2C9 i leveren. Patienter med kendt eller formodet nedsat CYP2C9-metabolisering baseret på tidligere anamnese/erfaring med andre CYP2C9-substrater bør behandles med forsigtighed med diclofenac, da de kan have unormalt høje plasmaniveauer på grund af nedsat metabolisk clearance.

Diclofenacnatrium elimineres via metabolisering og efterfølgende ved udskillelse i urin- og galde som glukoronid og sulfatkonjugater af metabolitterne. Ca. 65% af dosis udskilles i urinen og 35% i galden. Mindre end 1% af modersubstansen udskilles uændret.

Misoprostol absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt, og gennemgår hurtig metabolisering til dets aktive metabolit, misoprostolsyre, som har en halveringstid på ca. 30 min. Der blev ikke fundet akkumuleret misoprostolsyre i flerdosis-forsøg, og plasma steady-state ses inden for 2 døgn. Misoprostolsyrens proteinbinding i serum er mindre end 90%. Ca. 73% af den indtagne dosis udskilles i urinen, hovedsageligt som biologisk inaktive metabolitter. Hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion øges t_{1/2} (halveringstiden), C_{max} og AUC i forhold til kontrolgrupperne, men der var ingen klar sammenhæng mellem graden af nedsat

nyrefunktion og AUC. Hos patienter med totalt nyresvigt var AUC ca. dobbelt så høj hos 4 ud af 6 patienter.

Der er gennemført én- og flerdosisforsøg, der sammenligner farmakokinetikken mellem Arthrotec Forte og komponenterne diclofenac 75 mg og misoprostol 0,2 mg givet hver for sig. Bioekvivalensen mellem de 2 metoder at give diclofenac på kunne vises for AUC og for absorptionshastigheden ($C_{\max}/AUC$). I steady-state-sammenligningen i fastende tilstand kunne bioekvivalensen påvises for AUC. Mad reducerer absorptionshastighed og -omfang af diclofenac både for Arthrotec Forte og samtidig indtaget diclofenac. På trods af de næsten identiske middel-AUC-værdier hos ikke-fastende, kunne statistisk steady-state-bioekvivalens ikke påvises. Dette skyldes imidlertid den brede variations-koefficient i disse forsøg på grund af brede inter-individuelle forskelligheder i absorptionstid, og den omfattende first-pass metabolisme, som forekommer med diclofenac.

Bioekvivalens i AUC-termer (0-24 timer) kan påvises, når man sammenligner steady-state-farmakokinetikken af Arthrotec Forte givet 2 gange dagligt med diclofenac 50 mg/misoprostol 0,2 mg givet 3 gange dagligt. Begge regimer giver en total daglig dosis på 150 mg diclofenac.

Med hensyn til indtagelse af misoprostol, kunne bioekvivalens påvises efter en enkelt dosis Arthrotec Forte eller misoprostol givet alene. Mad mindsker under steady-state-forhold misoprostols $C_{\max}$ efter administration af Arthrotec Forte, og forsinker absorptionen ubetydeligt, men AUC er ækvivalent.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I dyreforsøg med samtidig administration medførte tillæg af misoprostol ingen øgning i diclofenacs toksiske virkninger. Det viste sig også at kombinationen hverken var teratogen eller mutagen. De individuelle komponenter viser ingen tegn på karcinogent potentiale.

I flere gange den anbefalede terapeutiske dosis har misoprostol ført til gastrisk hyperplasi i mucosa hos dyr. Dette karakteristiske respons på prostaglandiner i E-serien normaliseres, når stoffet seponeres.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Arthrotec og Arthrotec Forte indeholder:

Tabletterne: Lactosemonohydrat; Cellulose, mikrokrySTALLinsk; Majsstivelse; Povidon K 30; Magnesiumstearat.

Overtræk: Methylacrylsyre copolymer type C; Natriumhydroxid; Talcum; Triethylcitrat; Hypromellose; Crospovidon; Ricinusolie, hydrogenet; Silica, kolloid, vandfri; Cellulose, mikrokrySTALLinsk.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakning, koldpresset aluminium.

Pakningsstørrelser: 20 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS

Lautrupvang 8

2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Arthrotec: 15278

Arthrotec Forte: 18455

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

18. december 1995

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

13. marts 2024