Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arthrotec® Manteltabletten
Arthrotec® forte Manteltabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Arthrotec Manteltabletten

1 Manteltablette enthält

Im magensaftresistenten Kern:

Diclofenac-Natrium	50 mg

In der Ummantelung:

Misoprostol	200 µg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Manteltablette enthält 13,0 mg Lactose-Monohydrat.

Jede Manteltablette enthält 1,3 mg hydriertes Rizinusöl.

1 Manteltablette enthält 3,64 mg Natrium pro Tablette (als Diclofenac-Natrium und Natriumhydroxid).

Arthrotec forte Manteltabletten

1 Manteltablette enthält

Im magensaftresistenten Kern:

Diclofenac-Natrium	75 mg

In der Ummantelung:

Misoprostol	200 µg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Manteltablette enthält 19,5 mg Lactose-Monohydrat.

Jede Manteltablette enthält 1,3 mg hydriertes Rizinusöl.

1 Manteltablette enthält 5,46 mg Natrium pro Tablette (als Diclofenac-Natrium und Natriumhydroxid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiße, runde, bikonvexe Tabletten (Manteltabletten)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Arthrotec ist angezeigt bei Patienten, die der Behandlung mit dem nichtsteroidalen Antirheumatikum Diclofenac in Kombination mit Misoprostol bedürfen.

Diclofenac ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von

- aktivierter Arthrose und
- chronischer Gelenkentzündung/rheumatoider Arthritis/chronischer Polyarthritis

Misoprostol ist angezeigt bei Patienten, die einer Prophylaxe von NSAR-induzierten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren bedürfen.

Arthrotec wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene

Erwachsene nehmen 2 - 3 Mal täglich 1 Arthrotec Manteltablette oder 2 Mal täglich 1 Arthrotec forte Manteltablette zum Essen ein.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Personen ist aufgrund allgemeiner medizinischer Erwägung Vorsicht angezeigt. Insbesondere wird empfohlen, bei geschwächten älteren und untergewichtigen Patienten die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen oder leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, da die Pharmakokinetik nicht in klinisch relevantem Umfang beeinflusst wird.
Allerdings sollen ältere Patienten sorgfältig überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).
Bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen ist Arthrotec kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche unter 14 Jahren ist Arthrotec kontraindiziert.

Für Kinder und Jugendliche zwischen 14 und 18 Jahren kann die Anwendung von Arthrotec nicht empfohlen werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Arthrotec nicht untersucht wurde.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen
Die Manteltabletten sollen im Ganzen geschluckt und nicht zerbissen werden. Die Einnahme soll morgens und abends jeweils zu einer Mahlzeit mit ausreichend Flüssigkeit (ca. 1 Glas Wasser) erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Arthrotec darf nicht angewendet werden bei

- Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere nichtsteroidale Antirheumatika, andere Prostaglandine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- Patienten mit bestehenden oder wiederkehrenden Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren, akuten oder wiederkehrenden gastrointestinalen Blutungen oder anderen Blutungen (z. B. zerebrovaskuläre Blutungen) und Patienten mit einer Anamnese mit zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulceration oder Blutung
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 4.8)
- stillenden Frauen
- Patienten, bei denen Acetylsalicylsäure oder andere nichtsteroidale Antirheumatika Asthma, Urticaria oder akute Rhinitis auslösen
- schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung
- bekannter Herzinsuffizienz (NYHA II - IV), ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung
- Behandlung postoperativer Schmerzen nach einer koronaren Bypass-Operation (CABG)
- entzündlichen Darmerkrankungen
- nicht eingestellter Epilepsie
- Kindern und Jugendlichen bis zum 14. Lebensjahr

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden.

Die Anwendung von Arthrotec in Kombination mit anderen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 (COX-2) - Hemmer, sollte vermieden werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

Frauen im gebärfähigen Alter (siehe auch Abschnitt 4.3)

Arthrotec darf nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter (siehe Abschnitt 4.3) verwendet werden, es sei denn, dass sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und über das Risiko einer Einnahme des Arzneimittels während der Schwangerschaft unterrichtet wurden (siehe Abschnitt 4.6).

Vorsichtsmaßnahmen

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten zeigen, dass die Anwendung von Diclofenac, insbesondere bei hoher Dosierung (150 mg/Tag) und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, mit einem erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe auch Abschnitt 4.8). Die relative Zunahme des Risikos scheint bei Patienten mit oder ohne kardiovaskulärer Erkrankung oder mit oder ohne kardiovaskulären Risikofaktoren jeweils ähnlich zu sein. Jedoch mögen Patienten mit einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung oder mit kardiovaskulären Risikofaktoren hinsichtlich der absoluten Inzidenz ein größeres Risiko haben, bedingt durch eine erhöhte Inzidenz in ihrer Ausgangssituation.

Patienten mit signifikanten Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) für kardiovaskuläre Ereignisse sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Diclofenac behandelt werden. Da die kardiovaskulären Risiken von Diclofenac mit der Dosis und der Dauer der Anwendung steigen können, sollte die niedrigste wirksame tägliche Dosis über den kürzesten möglichen Zeitraum angewendet werden.

Es sollte regelmäßig überprüft werden, ob der Patient noch einer Symptomlinderung bedarf und wie er auf die Therapie anspricht.

Hypertonie

Wie bei allen NSAR kann auch Arthrotec zum Neuauftreten einer Hypertonie oder zur Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie führen, die in beiden Fällen zu einer erhöhten Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen führen können. NSAR, einschließlich Arthrotec, sollten daher bei Patienten mit Hypertonie mit Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte bei Einleitung der Behandlung engmaschig und während der gesamten Behandlung regelmäßig überwacht werden.

Blutgerinnung

Arthrotec kann, wie andere nichtsteroidale Arzneimittel, die Thrombozytenaggregation hemmen und die Blutungszeit verlängern. Besonders sorgfältige Überwachung ist bei Störungen der Hämatopoese, gestörter Blutgerinnung oder bei Patienten mit zerebrovaskulären Blutungen in der Vorgeschichte angezeigt.

Flüssigkeitsretention und Ödeme

Bei Patienten, die mit nichtsteroidalen Antirheumatika (einschließlich Arthrotec) behandelt wurden, traten Flüssigkeitsretention und Ödeme auf. Daher sollte Arthrotec bei Patienten mit eingeschränkter Herzleistung oder bei Patienten, die durch andere Faktoren zu Flüssigkeitsretention neigen, besonders vorsichtig eingesetzt werden. Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz oder Hypertonie sollten engmaschig überwacht werden.

Einfluss auf die Nierenfunktion

Bei Patienten mit Herz-, Leber- oder Nierenschäden ist Vorsicht geboten, da der Einsatz von nichtsteroidalen Antirheumatika zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen kann. Arthrotec sollte nur in Ausnahmefällen und unter strenger klinischer Überwachung bei fortgeschrittener Herz- oder Niereninsuffizienz oder fortgeschrittener Lebererkrankung eingesetzt werden.

Vorsicht ist auch bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden oder die aus anderen Gründen zu Hypovolämie neigen, geboten. Die Dosis sollte daher so niedrig wie möglich gehalten und die Nierenfunktion überwacht werden.

In seltenen Fällen wurden unter NSAR, einschließlich Diclofenac/Misoprostol, interstitielle Nephritis, Glomerulitis, Papillennekrosen und nephrotisches Syndrom beobachtet. NSAR unterbinden die Synthese von renalem Prostaglandin, welches eine unterstützende Rolle beim Erhalt der Nierendurchblutung bei Patienten mit verminderter Nierendurchblutung und vermindertem Blutvolumen hat. Bei diesen Patienten kann die Gabe von NSAR eine üblicherweise reversible akute Niereninsuffizienz auslösen. Bei Patienten mit folgenden Erkrankungen besteht diesbezüglich ein besonders hohes Risiko: dekompensierte Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom und akute Nierenerkrankung. Diese Patienten müssen bei Therapie mit NSAR engmaschig überwacht werden.

Hautreaktionen

Schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und generalisiertem bullösem fixem Arzneimittelexanthem wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Diclofenac in sehr seltenen Fällen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Arthrotec abgesetzt werden.

Hepatische Wirkungen

In klinischen Studien mit einer Dauer von 4 bis 12 Wochen, wurden bei 1,6 % oder weniger der mit Diclofenac/Misoprostol oder Diclofenac/Placebo behandelten Patienten klinisch signifikante Erhöhungen (d. h. 3-faches der Obergrenze der Normalwerte) von SGPT (ALT) und/oder SGOT (AST) beobachtet. In einer

großen Studie, in der die Patienten Diclofenac für eine mittlere Dauer von 18 Monaten erhielten, wurden Erhöhungen von ALT/AST bei 3,1 % der Patienten beobachtet. In klinischen Studien wurde bei Patienten unter Diclofenac Hepatitis beobachtet und nach der Marktzulassung wurden andere hepatische Reaktionen einschließlich Gelbsucht und Leberversagen gemeldet. Während einer Therapie mit Diclofenac/Misoprostol sollte die Leberfunktion regelmäßig überwacht werden. Falls Diclofenac/Misoprostol bei Patienten mit bestehender Leberfunktionseinschränkung eingesetzt wird, ist eine engmaschige Überwachung erforderlich. Falls abnormale Leberfunktionstests weiterbestehen oder sich verschlechtern, klinische Zeichen oder Symptome für eine Leberkrankheit festgestellt werden oder falls systemische Manifestationen auftreten, dann sollte die Behandlung mit Diclofenac abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Patienten mit bekannten Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren, die mit der Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika in Zusammenhang stehen, müssen von diesen Geschwüren geheilt sein, bevor eine Therapie mit Arthrotec begonnen wird. Diese Patienten bedürfen in der Folge besonders strenger Überwachung, da auch unter Arthrotec das Auftreten von Magen- und/oder Zwölffingerdarmgeschwüren beobachtet wurde, wenn auch seltener als unter der Einnahme von Diclofenac allein. Es ist zu beachten, dass diese Nebenwirkungen auch symptomlos verlaufen können.

NSAR, einschließlich Diclofenac/Misoprostol, können schwerwiegende gastrointestinale Nebenwirkungen einschließlich Entzündungen, Blutungen, Ulzera und Perforationen des Magens, des Dünndarms oder des Dickdarms verursachen, die auch tödlich verlaufen können. Falls bei einem Patienten unter Diclofenac/Misoprostol eine gastrointestinale Blutung oder Perforation auftritt, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Zu den Patienten mit dem höchsten Risiko für solche gastrointestinale Komplikationen zählen ältere Patienten sowie solche mit kardiovaskulären Krankheiten, mit gleichzeitiger Anwendung von Corticosteroiden, Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Aspirin) oder Patienten mit einer Vorgeschichte von oder bestehenden gastrointestinalen Erkrankungen wie etwa Ulzerationen, gastrointestinale Blutungen oder Entzündungen. Diclofenac/Misoprostol ist daher bei diesen Patienten nicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.3).

NSAR, einschließlich Diclofenac, können mit einem erhöhten Risiko für ein Anastomosenleck des Gastrointestinaltrakts assoziiert sein. Bei Anwendung von Diclofenac nach einem operativen Eingriff im Gastrointestinaltrakt werden eine engmaschige medizinische Überwachung sowie besondere Vorsicht empfohlen.

Die Anwendung von Misoprostol sollte bei Patienten mit einer Prädisposition für Diarrhoe mit Vorsicht erfolgen, wie etwa Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten. Um das Risiko für eine Diarrhoe möglichst gering zu halten, sollte Misoprostol gemeinsam mit den Mahlzeiten eingenommen werden und magnesiumhaltige Antazida sollten vermieden werden.

Die Anwendung von Misoprostol sollte bei Patienten, bei denen Dehydratation gefährlich werden könnte, mit Vorsicht erfolgen. Diese Patienten sollten engmaschig kontrolliert werden.

Sonstige Hinweise

Bei längerem hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Wie bei anderen NSAR können allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen, in seltenen Fällen auch bei Anwendung von Diclofenac ohne frühere Exposition gegenüber dem Arzneimittel auftreten. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom fortschreiten, einer schwerwiegenden allergischen Reaktion, die zum Herzinfarkt führen kann. Die Symptome solcher Reaktionen können unter anderem Brustkorbschmerzen sein, die im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion auf Diclofenac auftreten.

Wie auch andere NSAR kann Diclofenac aufgrund des pharmakodynamischen Profils die Anzeichen und Symptome für eine Infektion, wie Fieber, maskieren.

Alle Patienten unter Langzeitbehandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika sollten sorgfältig beobachtet werden (z. B. Nieren-, Leberfunktion, Blutbild und Test auf okkultes Blut im Stuhl).

Angaben zu sonstigen Bestandteilen

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Hydriertes Rizinusöl
Arthrotec enthält hydriertes Rizinusöl, das Magenverstimmung und Durchfall verursachen kann.

Natrium:
Arthrotec enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Manteltablette. Patienten unter einer natriumarmen Diät können informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten

NSAR können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. exsikkierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens) führen, welche gewöhnlich reversibel ist. Es ist daher bei gleichzeitiger Anwendung auf eine ausreichende Hydrierung zu achten.

NSAR können den natriuretischen Effekt von Diuretika abschwächen, da sie die renale Prostaglandin-Biosynthese hemmen. Eine gleichzeitige Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika kann zu erhöhten Serum-Kalium-Werten führen. Daher sollten die Serum-Kalium-Werte überwacht werden.

Ciclosporin

NSAR (wie Diclofenac) können aufgrund ihrer Wirkung auf die renale Prostaglandinsynthese die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Gabe von Tacrolimus besteht die Möglichkeit einer erhöhten Nephrotoxizität.

Digoxin, Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Arthrotec und Digoxin oder Lithium kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen.

Antimykotika

Bei gleichzeitiger Gabe von Arthrotec können die Plasmaspiegel von Ketoconazol erniedrigt sein.

Orale Antikoagulanzien, Thrombzytenaggregationshemmer und Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-hemmer (SSRI)

Wegen der verminderten Thrombozytenaggregation ist Vorsicht und eine angemessene Überwachung geboten, wenn Arthrotec gemeinsam mit Antikoagulanzien verabreicht wird. NSAR können die Wirkung von oralen Antikoagulanzien wie Warfarin, von Thrombzytenaggregationshemmern wie Acetysalicylsäure und von SSRI verstärken und somit zu einem erhöhten Risiko gastrointestinaler Blutungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Acetylsalicylsäure

Diclofenac wird von Acetylsalicylsäure aus seinen Bindungsstellen verdrängt. Dies führt zu niedrigeren Plasmakonzentrationen, Maximalplasmaspiegeln und AUC-Werten. Daher wird eine gleichzeitige Anwendung von Diclofenac/Misoprostol und Acetylsalicylsäure nicht empfohlen.
Methotrexat

Die Gabe von Arthrotec innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat im Blut und einer möglichen Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Glukokortikoide und andere NSAR

Eine gleichzeitige Therapie mit Glukokortikoiden oder anderen NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen, sowie die Nebenwirkungsrate insgesamt erhöhen.

Antazida

Antazida können die Absorption von Diclofenac verzögern. Magnesiumhaltige Antazida können Misoprostol-bedingte Durchfälle verstärken.

Laxanzien

Die Wirkung von Laxanzien kann durch Misoprostol verstärkt werden.

Starke CYP2C9-Inhibitoren

Zur Vorsicht wird geraten bei gleichzeitiger Anwendung von Diclofenac und starken CYP2C9-Inhibitoren (wie z. B. Sulfinpyrazon und Voriconazol), da es dabei infolge der Hemmung des Diclofenac-Stoffwechsels zu einem signifikanten Anstieg der Spitzenplasmakonzentrationen und der Exposition gegenüber Diclofenac kommen könnte.

Probenecid/Sulfinpyrazon

Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Diclofenac verzögern.

Voriconazol

Voriconazol erhöht die C_{max} und die AUC von Diclofenac (50 mg Einzeldosis) um 114 % bzw. 78 %.

Orale Antidiabetika

Pharmakodynamische Studien mit Diclofenac haben keine Wirkungsverstärkung oraler Antidiabetika gezeigt. Da aber Interaktionen mit anderen nichtsteroidalen Antirheumatika beobachtet wurden, ist bei gleichzeitiger Anwendung mit oralen Antidiabetika oder Insulin Vorsicht und angemessene Überwachung angezeigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Arthrotec ist bei Schwangeren und Frauen, die eine Schwangerschaft planen, kontraindiziert.

Misoprostol

Misoprostol induziert Uteruskontraktionen und wird mit Abort, Frühgeburt, Totgeburt und fetaler Missbildung in Zusammenhang gebracht. Bei Schwangerschaften mit Exposition gegenüber Misoprostol im ersten Trimenon wurde über ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko für Missbildungen berichtet, im Vergleich zu einer Inzidenz von 2 % in der Kontrollgruppe. Eine pränatale Exposition gegenüber Misoprostol wurde insbesondere mit Möbius-Syndrom (angeborene Fazialisparese mit Hypomimie, Saug- und Schluck-

problemen sowie Störungen der Augenbewegungen mit oder ohne Fehlbildungen an Gliedmaßen), Amniobandsyndrom (unter anderem Deformation von Gliedmaßen/Amputationen, insbesondere Klumpfuß, Acheirie, Oligodaktylie, Gaumenspalte) und Anomalien des zentralen Nervensystems (zerebrale und kraniale Anomalien, wie Anenzephalie, Hydrocephalus, Kleinhirnhypoplasie, Neuralrohrdefekte) in Verbindung gebracht. Es wurden auch andere Defekte einschließlich Arthrogrypose beobachtet.

Infolgedessen sind Frauen über das Risiko einer Teratogenität zu informieren.

Wenn die Patientin eine Fortsetzung der Schwangerschaft nach der Exposition mit Misoprostol in utero wünscht, ist die Schwangerschaft engmaschig im Ultraschall zu überwachen, unter besonderer Kontrolle der Gliedmaßen und des Kopfes.

Diclofenac

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandin-synthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko kardiovaskularer Missbildungen erhöhte sich von weniger als 1 % auf etwa 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandin-synthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantarem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte lnzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Miss-bildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthese-hemmer erhielten.

Während des zweiten oder dritten Trimenons der Schwangerschaft können NSAIDs den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann. Derartige Effekte können kurz nach Behandlungsbeginn auftreten und sind in der Regel nach Absetzen der Medikamenteneinnahme reversibel.
- Darüber hinaus gab es nach der Behandlung im zweiten Trimenon Berichte über eine Verengung des Ductus arteriosus, die in den meisten Fällen nach Beendigung der Behandlung reversibel war.

Während des dritten Trimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie)
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben)

Zudem können alle Prostaglandinsynthesehemmer, am Ender der Schwangerschaft, Mutter und Kind folgenden Risiken aussetzen:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorgangs

Stillzeit

Diclofenac tritt in die Muttermilch über. Misoprostol wird rasch zu Misoprostolsäure metabolisiert, die biologisch aktiv ist und in die Muttermilch übergeht. Diclofenac/Misoprostol darf während der Stillzeit nicht eingenommen werden, da es durch den Übergang von Misoprostol in die Muttermilch zu Nebenwirkungen (z. B. Durchfall) beim Säugling kommen kann.

Fertilität

Arthrotec soll nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, es sei denn, dass eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde und die Patientin über die Bedeutung einer zuverlässigen

Kontrazeption während der Behandlung aufgeklärt wurde. Wenn eine Schwangerschaft vermutet wird, ist Arthrotec abzusetzen.

Basierend auf dem Wirkmechanismus kann die Anwendung von NSAR, einschließlich Diclofenac/Misoprostol, die Ruptur der Follikel verzögern oder verhindern, was bei einigen Frauen mit einer reversiblen Unfruchtbarkeit in Zusammenhang gebracht wurde. Bei Frauen, die Schwierigkeiten mit der Empfängnis haben oder sich Untersuchungen wegen Unfruchtbarkeit unterziehen, ist ein Absetzen der NSAR, einschließlich Diclofenac/Misoprostol, in Erwägung zu ziehen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor der Behandlung mit Diclofenac/Misoprostol über das Risiko einer Teratogenität aufgeklärt werden. Die Behandlung darf erst begonnen werden, nachdem eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde und die Frauen sind umfassend über die Bedeutung einer entsprechenden Kontrazeption während der Behandlung zu unterrichten. Falls eine Schwangerschaft vermutet wird, ist die Behandlung sofort abzusetzen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, die während der Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika unter Schwindel oder anderen zentralnervösen Störungen leiden, sollten keine Kraftfahrzeuge fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt. Gastrointestinale Ulzerationen, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen - manchmal auch tödlich, besonders bei älteren Personen - wurden beschrieben. Ebenso wurden Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen, Gastritis, Obstipation, Duodenitis, Ösophagitis, Erbrechen, gastrointestinale Entzündung, Hautreaktionen und Pruritus häufig berichtet.
Die aus kontrollierten klinischen Prüfungen mit einer Dauer bis zu 24 Monaten gemeldeten Nebenwirkungen betrafen in erster Linie den Gastrointestinaltrakt. Bauchschmerzen und Diarrhoe waren generell nur vorübergehend und leichter bis mäßiger Art, traten bereits frühzeitig im Verlauf der Therapie auf und hielten nur einige Tage an. Bauchschmerzen und Diarrhoe klangen unter Weiterführung der Therapie mit Diclofenac/Misoprostol spontan ab.
Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen übereinstimmend auf ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (beispielsweise Herzinfarkt oder Schlaganfall) hin, das mit der Anwendung von Diclofenac assoziiert ist, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden aus klinischen Studien und aus den Erfahrungen nach der Markteinführung berichtet und werden in der nachstehenden Aufzählung nach folgenden Häufigkeitskategorien aufgelistet:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich:	Vaginitis

Sehr selten:	Eine Verschlechterung von infektionsbedingten Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) in zeitlichem Zusammenhang mit einer systemischen Anwendung von NSAR wurde beschrieben und steht möglicherweise mit dem Wirkmechanismus der NSAR in Zusammenhang.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich:	Thrombozytopenie*
Selten:	Leukopenie*, Agranulozytose*, hämolytische Anämie*, aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Thrombozytenaggregationshemmung
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten:	allergische Reaktionen* (einschließlich anaphylaktische Reaktionen und Angioödem)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt:	Flüssigkeitsretention*
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Schlaflosigkeit
Selten:	Alpträume*
Sehr selten:	psychotische Reaktionen, Somnolenz
Nicht bekannt:	Stimmungsschwankungen*
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Gelegentlich:	Schlaganfall*
Selten:	Parästhesien, Gedächtnisstörungen, Desorientierung, Tinnitus, Erregbarkeit, Krämpfe, Depression, Angstzustände, Tremor, Geschmackstörungen
Nicht bekannt:	aseptische Meningitis*
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	verschwommenes Sehen*
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Myokardinfarkt*, Herzinsuffizienz*
Nicht bekannt:	Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich:	Hypertonie*
Nicht bekannt:	Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Gelegentlich:	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen
Häufig:	Gastritis, Obstipation, Duodenitis, Aufstoßen, Ösophagitis, Flatulenz, Erbrechen, gastrointestinale Entzündung*, gastrointestinale Ulzeration*
Gelegentlich:	Stomatitis*, gastrointestinaler Blutverlust*
Selten:	Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Blutungen (Bluterbrechen, Blutstuhl), manchmal tödlich, Glossitis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Pankreatitis*
Nicht bekannt:	gastrointestinale Perforation*, manchmal tödlich
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten:	Hepatitis*
Nicht bekannt:	Leberversagen*, Gelbsucht*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Hautreaktion (Ausschlag)*, Pruritus
Gelegentlich:	Urtikaria*, Purpura
Selten:	Photosensibilitätsreaktionen, Hautreaktionen schwerer Verlaufsform auch mit Schleimhautbeteiligung (Stevens-Johnson-Syndrom*, Lyell-Syndrom*/Epidermolysis acuta toxica*), Hypersensibilität einschließlich Bronchospasmus und Quincke-Ödem, Haarausfall, bullöse Dermatitis*
Nicht bekannt:	mukokutane Reaktionen*, exfoliative Dermatitis*, Erythema multiforme*, DRESS-Syndrom*, fixes Arzneimittelexanthem, generalisiertes bullöses fixes Arzneimittelexanthem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt:	interstitielle Nephritis*, Nierenversagen*, Papillennekrose*, nephrotisches Syndrom*, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Glomerulonephritis*, Minimal-Change-Glomerulonephritis (Lipoidnephrose)*, membranöse Glomerulonephritis*
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	
Nicht bekannt:	abnormale Uteruskontraktionen*, anaphylaktoides Syndrom der Schwangerschaft (Fruchtwasserembolie)*, Totgeburt, inkompletter Abortus*, Frühgeburt*, Retention der Plazenta*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich:	Menorrhagie, Blutungsstörungen, Zwischenblutungen, Vaginalblutungen (einschließlich postmenopausalen Blutungen)
Selten:	Brustschmerzen, Dysmenorrhoe

Nicht bekannt:	Uterusblutungen*, Uteruskrämpfe, verminderte Fertilität bei Frauen*
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	
Häufig:	fetale Missbildungen*
Allgemeine Beschwerden und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich:	Schüttelfrost*, Fieber*, Müdigkeit, periphere Ödeme*
Untersuchungen	
Häufig:	Verminderung von Hämatokrit, Erhöhung von ALT, Erhöhung von alkalischer Phosphatase
Gelegentlich:	Erhöhung von AST, Erhöhung von Bilirubin
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Nicht bekannt:	Uterusriss*/Uterusperforation*

*Nebenwirkungen, die aus den Erfahrungen nach der Markteinführung berichtet wurden

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika, wie z. B. Arthrotec, sind schwere Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Sie können sich äußern als: Schwellungen von Gesicht, Zunge und innerem Kehlkopf mit Einengung der Luftwege, Luftnot bis zum Asthmaanfall, Herzjagen, Blutdruckabfall bis zum bedrohlichen Schock (anaphylaktische Reaktion). Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.
In Einzelfällen ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden.
Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Antiphlogistika. Wenn während der Anwendung von Arthrotec Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.
Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Spezielle Patientenpopulationen

Generell ist das Nebenwirkungsprofil von Diclofenac/Misoprostol bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ähnlich jenem bei jüngeren Patienten. Die einzigen klinisch relevanten Unterschiede betrafen die Tatsache, dass Patienten über 65 Jahre offensichtlich eine geringere Toleranz für die gastrointestinalen Wirkungen von Diclofenac/Misoprostol in dreimal täglicher Gabe zeigen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die toxische Dosis von Arthrotec wurde nicht bestimmt und es liegen keine Erfahrungen zu Überdosierungen vor. Bei einer Überdosierung kann es zur Verstärkung der pharmakologischen Effekte kommen.

Die Patienten sollten nach einer Überdosierung von Arthrotec symptomatisch und unterstützend behandelt werden. Es gibt keine spezifischen Gegenmittel. Die Anwendung von Aktivkohle als Erstbehandlung kann helfen, die Absorption von Arthrotec zu reduzieren. Im Falle einer Überdosierung sollte die Nierenfunktion überwacht werden. Aufgrund der starken Proteinbindung und des umfangreichen Metabolismus ist es unwahrscheinlich, dass spezielle Maßnahmen wie Hämodialyse oder Hämoperfusion für schnelle Elimination von Diclofenac (90% Proteinbindung) und Misoprostolsäure (weniger als 90% Proteinbindung) hilfreich sind, zudem wurde die Wirkung einer Dialyse noch nicht nachgewiesen.

Klinische Zeichen, die auf eine Überdosierung von Misoprostol hinweisen könnten, sind Sedierung, Tremor, Konvulsionen, Dyspnoe, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Fieber, Palpitationen, Hypotonie oder Bradykardie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen, Diclofenac, Kombinationen
ATC-Code: M01AB55

Arthrotec ist ein nichtsteroidales, entzündungshemmendes Arzneimittel und hat sich bei der symptomatischen Behandlung von arthritischen Krankheitszuständen als wirksam erwiesen.
Diese Wirksamkeit ist durch den Gehalt an Diclofenac bedingt, das antiinflammatorische und analgetische Eigenschaften besitzt.
Die Manteltabletten enthalten zusätzlich als Magen-Darm-Schleimhaut schützende Komponente Misoprostol, ein synthetisches Prostaglandin E_1-Analogon. Es verstärkt mehrere Faktoren, die die Integrität der Magen- und Zwölffingerdarmschleimhaut aufrechterhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Diclofenac/Misoprostol

Die pharmakokinetischen Eigenschaften nach Verabreichung von Diclofenac und Misoprostol in fixer Kombination sind vergleichbar mit jenen, die man erhält, wenn die beiden Arzneistoffe in separaten Tabletten verabreicht werden. Nach Mehrfachgabe wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen den beiden Arzneistoffen beobachtet. Nach wiederholter Gabe von Diclofenac/Misoprostol kam es zu keiner Akkumulation von Diclofenac oder Misoprostolsäure im Plasma.

Diclofenac

Diclofenac als Einzelsubstanz wird nach oraler Gabe auf nüchternen Magen rasch und nahezu vollständig aus dem GI-Trakt resorbiert und ist in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden. Wegen des First-Pass-Metabolismus sind nur 50 % der resorbierten Menge systemisch verfügbar. Die Plasmakonzentrationen zeigen ein lineares Verhältnis zur verabreichten Dosis. Sofern die empfohlenen Dosisintervalle eingehalten werden, kommt es zu keiner Akkumulation.

Die Eliminationshalbwertzeit ($t_{1/2}$) beträgt 1 bis 2 Stunden. Die Metabolisierung von Diclofenac erfolgt vorwiegend über Cytochrom P450 CYP2C9 in der Leber. Bei Patienten, die aufgrund ihrer Anamnese/vorhergehender Erfahrungen mit anderen CYP2C9-Substraten bekanntermaßen oder vermutlich als schlechte CYP2C9-Metabolisierer gelten, ist bei einer Verabreichung Vorsicht geboten, da diese Patienten aufgrund der verminderten metabolischen Clearance abnormal hohe Plasmaspiegel aufweisen

könnten. Etwa 40 % bis 60 % des Arzneistoffs und seiner Metaboliten (Konjugate der 3N-, 4N- and 5N-Hydroxy-Derivate von Diclofenac) werden im Urin und der Rest über die Galle ausgeschieden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Misoprostol

Oral verabreichtes Misoprostol wird rasch und vollständig resorbiert und schnell zu seinem aktiven Metaboliten Misoprostolsäure metabolisiert, der mit einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 30 Minuten abgebaut wird. Einzeldosen zeigen ein lineares Verhältnis mit der verabreichten Dosis im Bereich von 200 bis 400 mcg. Nach mehrfacher Gabe von Misoprostol wurde keine Kumulation von Misoprostolsäure im Plasma festgestellt, und die Steady-State-Plasmaspiegel wurden innerhalb von 2 Tagen erreicht. Die Serumproteinbindung von Misoprostolsäure beträgt weniger als 90 % und ist im therapeutischen Bereich unabhängig von der Konzentration. Ungefähr 73 % der verabreichten Dosis werden im Wesentlichen als biologisch inaktive Metabolite über den Urin ausgeschieden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsbeeinträchtigung waren $t_{1/2}$, C_{max} und AUC im Vergleich zu den Kontrollen erhöht, aber es gab keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Grad der Nierenfunktionsbeeinträchtigung und der AUC. Bei Patienten mit vollständiger Niereninsuffizienz war die AUC bei vier von sechs Patienten verdoppelt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierstudien hat sich gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Misoprostol die toxischen Effekte von Diclofenac nicht erhöht. Die Kombination erwies sich auch als nicht teratogen oder mutagen. Die Einzelsubstanzen zeigten keinerlei Hinweise auf ein carcinogenes Potential.

Am Tier verursacht Misoprostol in Dosen, die einem Mehrfachen der empfohlenen Dosierung entsprechen, Hyperplasien der Magenmukosa. Diese charakteristische Reaktion auf Prostaglandine der Gruppe E ist nach Absetzen von Misoprostol reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Povidon K-30, Magnesiumstearat
Tablettenüberzug: Methylacrylsäure-Copolymer Typ C, Natriumhydroxid, Talk, Triethylcitrat
Tablettenmantel: Cellulose, Talkum, Methylhydroxypropylcellulose, Crospovidon, hydriertes Rizinusöl, hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumblisterpackung
Packungsgrößen: 10, 30 und 50 Manteltabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Arthrotec Manteltabletten: 1-22959
Arthrotec forte Manteltabletten: 1-22960

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. März 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten