SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arthrotec 75 tabletten met gereguleerde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet bevat een maagsapresistente kern met 75 mg diclofenacnatrium omhuld met een laag bevattende 200 microgram misoprostol.

Hulpstof(fen) met bekend effect
Iedere tablet bevat 19,5 mg lactosemonohydraat.
Iedere tablet bevat 1,3 mg gehydrogeneerde ricinusolie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.
Witte, ronde, biconvexe tabletten gemerkt op één zijde met “SEARLE” over “1421” en viermaal “A” rond de cirkelomtrek met “75” in het midden op de keerzijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Arthrotec 75 is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten die het niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddel diclofenac nodig hebben in combinatie met misoprostol.

Het diclofenacbestanddeel van Arthrotec 75 is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van osteoartritis en reumatoïde artritis. Het misoprostolbestanddeel van Arthrotec 75 is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten die bijzondere aandacht vereisen inzake de profylaxe van maag- en duodenumulceraties, uitgelokt door NSAID's.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Indien gebruik wordt gemaakt van de laagste werkzame dosis gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.4).

Volwassenen

Eén tablet moet worden ingeslikt met voedsel, tweemaal per dag.

Ouderen/ nier-, hart- en leverinsufficiëntie

Geen aanpassing van de dosis is vereist bij ouderen of bij patiënten met leverinsufficiëntie of met lichte tot matige nierinsufficiëntie aangezien de farmacokinetiek geen klinisch relevante wijzigingen ondergaat. Nochtans is nauw toezicht vereist bij oudere patiënten en patiënten met nier-, hart- of leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Arthrotec 75 bij kinderen jonger dan 18 jaar, zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Tabletten dienen met voedsel te worden ingenomen en in hun geheel, zonder te kauwen, te worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Arthrotec 75 is gecontra-indiceerd bij:

- patiënten met een actieve gastroduodenale ulcus, hemorragie of perforatie of patiënten die lijden aan een actieve gastro-intestinale bloeding of andere actieve bloeding, zoals bijv. cerebrovasculaire bloedingen.
- zwangere vrouwen en vrouwen die van plan zijn zwanger te worden (zie rubriek 4.6).
- vrouwen die zwanger kunnen worden die geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubrieken 4.4, 4.6 en 4.8).
- patiënten met een bekende overgevoeligheid voor diclofenac, acetylsalicylzuur, andere NSAID's, misoprostol, andere prostaglandinen of voor gelijk welk ander bestanddeel van het product.
- patiënten bij wie astmacrisissen, urticaria of acute rinitis bevorderd worden door acetylsalicylzuur of andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen.
- behandeling van perioperatieve pijn in het kader van coronaire bypass (CABG)-chirurgie.
- patiënten met ernstige nier- en leverfalen.
- patiënten met aangetoond congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Het concomitante gebruik van diclofenac/misoprostol met systemische NSAID's waaronder COX-2-remmers dient te worden vermeden, behalve voor patiënten voor wie acetylsalicylzuur in een lage dosis noodzakelijk is – voorzichtigheid is geboden bij dergelijke patiënten met nauwlettende controle.

Gelijktijdig gebruik van een systemische NSAID en een andere systemische NSAID kan de frequentie van gastro-intestinale zweren en -bloedingen verhogen.

Gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden (zie ook rubriek 4.3)

Arthrotec 75 mag niet gebruikt worden tenzij zij doeltreffende anticonceptie gebruiken en ze geïnformeerd zijn over de risico's in geval van gebruik van het product tijdens een zwangerschap (zie rubriek 4.6).
Op het etiket dient vermeld te worden: "Niet voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden tenzij doeltreffende anticonceptie wordt gebruikt".

Voorzorgen

Indien gebruik wordt gemaakt van de laagste werkzame dosis gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Nier-/hart-/leverinsufficiëntie

Bij patiënten met nier-, hart- of leverinsufficiëntie en bij ouderen is voorzichtigheid vereist, aangezien het gebruik van NSAID's tot een verslechtering van de nierfunctie kan leiden. Arthrotec 75 mag enkel in uitzonderlijke omstandigheden gebruikt worden in de volgende gevallen en met nauwgezet klinisch toezicht: gevorderde leverziekte, ernstige dehydratie.

In een uitgebreide studie waarin patiënten gedurende gemiddeld 18 maanden diclofenac toegediend kregen, werden verhoogde ALAT-/ASAT-spiegels vastgesteld bij 3,1% van de patiënten. ALAT-/ASAT-verhogingen treden gewoonlijk op binnen 1-6 maanden. In klinische studies werd hepatitis vastgesteld bij patiënten die diclofenac kregen en tijdens de postmarketingperiode werden nog andere leverreacties gemeld zoals geelzucht en leverfalen. De leverfunctie dient periodiek te worden gecontroleerd tijdens behandeling met diclofenac/misoprostol. Wanneer diclofenac/misoprostol wordt gebruikt in aanwezigheid van een verminderde leverfunctie, is nauwlettende opvolging noodzakelijk. Wanneer abnormale levertesten persisteren of verergeren of wanneer klinische tekenen en symptomen optreden die wijzen op een zich ontwikkelende leveraandoening, of als systemische effecten optreden, moet de behandeling met diclofenac worden stopgezet.

De diclofenacmetabolieten worden voornamelijk door de nieren geëlimineerd (zie rubriek 5.2). De mate waarin de metabolieten kunnen accumuleren bij patiënten met nierfalen werd niet onderzocht. Evenals met andere NSAID's, waarvan de metabolieten uitgescheiden worden door de nieren, dienen patiënten met een significante nierinsufficiëntie nauwlettend te worden gevolgd.

In zeldzame gevallen kunnen NSAID's, waaronder diclofenac/misoprostol, aanleiding geven tot interstitiële nefritis, glomerulitis, papilnecrose en het nefrotisch syndroom. De NSAID's inhiberen de synthese van renale prostaglandinen, hetgeen een ondersteunende rol speelt in het behoud van de renale perfusie bij patiënten met een verminderde nierdoorbloeding en een verminderd nierbloedvolume. Bij deze patiënten kan de toediening van een NSAID manifeste nierdecompensatie versnellen, hetgeen typisch gevolgd wordt door het herstel van de toestand van vóór de behandeling bij het stopzetten van de NSAID-behandeling. De patiënten met het grootste risico op een dergelijke reactie zijn deze met congestief hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, manifeste nierziekte en ouderen. Deze patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd gedurende NSAID-behandeling.

Gepaste monitoring en adviezen zijn noodzakelijk voor patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of licht tot matig congestief hartfalen, aangezien vochtretentie en oedeem gemeld zijn in samenhang met NSAID-behandeling.

Zoals alle NSAID's kan diclofenac/misoprostol hypertensie veroorzaken of reeds bestaande hypertensie verergeren; beide kunnen bijdragen tot een verhoogde incidentie van cardiovasculaire voorvallen. NSAID's, inclusief diclofenac/misoprostol, dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met hypertensie. Aan het begin en in de loop van de behandeling met diclofenac/misoprostol dient de bloeddruk nauwgezet gecontroleerd te worden.

Patiënten met belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) dienen slechts na zorgvuldige overweging te worden behandeld met diclofenac.
Aangezien de cardiovasculaire risico's van diclofenac kunnen toenemen met de dosis en duur van de blootstelling, dient de kortst mogelijke behandelingsduur en de laagste effectieve dagdosis toegepast te worden. De behoefte van de patiënt aan symptomatische pijnverlichting en de respons op de behandeling dienen periodiek opnieuw geëvalueerd te worden.

Gegevens afkomstig van klinische studies en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van diclofenac, vooral in hoge dosissen (150 mg per dag) en tijdens langetermijnbehandelingen geassocieerd kan zijn met een klein verhoogd risico op ernstige arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte).

Artsen en patiënten dienen alert te blijven op het optreden van dergelijke voorvallen, zelfs in afwezigheid van eerdere cardiovasculaire symptomen. De patiënten dienen op de hoogte gebracht te worden van de tekenen en/of symptomen van ernstige cardiovasculaire toxiciteit en van de stappen die ze moeten ondernemen indien deze tekenen en symptomen zich voordoen (zie rubriek 4.3).

Hematologisch/gastro-intestinaal

NSAID's, waaronder diclofenac/misoprostol, kunnen ernstige gastro-intestinale (GI) ongewenste voorvallen veroorzaken, zoals inflammatie, bloeding, ulceratie en perforatie van de maag, de dunne darm of de dikke darm, die fataal kunnen zijn. Wanneer GI bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten behandeld met diclofenac/misoprostol, dient de behandeling te worden stopgezet. Deze voorvallen kunnen zich voordoen op eender welk ogenblik gedurende de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen, of bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige GI voorvallen.

De patiënten met het grootste risico om deze types van GI complicaties met NSAID's te ontwikkelen, zijn deze die behandeld worden met hogere dosissen, ouderen, patiënten met cardiovasculaire ziekte, patiënten die gelijktijdig acetylsalicylzuur, corticosteroïden, selectieve serotonineheropnameremmers gebruiken, patiënten die alcohol drinken of patiënten met een voorgeschiedenis van, of met actieve gastro-intestinale ziekte, zoals ulceratie, GI bloeding of inflammatoire aandoeningen.

Daarom is voorzichtigheid geboden met het gebruik van diclofenac/misoprostol bij deze patiënten en dient men de behandeling te beginnen met de laagste beschikbare dosis (zie rubriek 4.3).

NSAID's, waaronder diclofenac, kunnen in verband worden gebracht met een verhoogd risico op gastro-intestinaal anastomoselek. Nauwlettend medisch toezicht en voorzichtigheid zijn geboden bij gebruik van diclofenac na gastro-intestinale chirurgie.

Patiënten met een voorgeschiedenis van GI toxiciteit, vooral ouderen, dienen alle ongewone abdominale symptomen (vooral GI bloeding) te melden, in het bijzonder in de eerste stadia van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die het risico op ulceraties of bloedingen kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, selectieve serotonineheropnameremmers of plaatjesaggregatieremmers zoals aspirine (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van NSAID's, met inbegrip van Arthrotec 75, met orale

anticoagulantia verhoogt het risico op GI bloedingen en niet-GI bloedingen, en dient met voorzichtigheid te gebeuren. Orale anticoagulantia zijn onder andere warfarine/anticoagulantia van het cumarine-type en nieuwe orale anticoagulantia (bijv. apixaban, dabigatran, rivaroxaban). De anticoagulatie/INR moet worden gecontroleerd bij patiënten die warfarine/een anticoagulans van het cumarine-type nemen (zie rubriek 4.5).

Arthrotec 75 kan, zoals andere NSAID's, de plaatjesaggregatie verminderen en de bloedingstijd verlengen. Extra toezicht is aanbevolen in geval van hematopoëtische stoornissen, bij aandoeningen met verstoorde coagulatie of bij patiënten met een voorgeschiedenis van cerebrovasculaire bloeding.

Voorzichtigheid is vereist bij patiënten die aan ulceratieve colitis of de ziekte van Crohn lijden, aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten en patiënten die behandeld worden met corticosteroïden, andere NSAID's of anticoagulantia (zie rubriek 4.5).

Huidreacties

Ernstige, soms fatale huidreacties, waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, en gegeneraliseerde bulleuze fixed-drugeruptie zijn in zeer zeldzame gevallen gemeld tijdens het gebruik van diclofenac (zie rubriek 4.8). De patiënten blijken het hoogste risico op deze voorvallen te vertonen in het begin van de behandeling; in de meerderheid van de gevallen doen deze voorvallen zich voor in de eerste maand van de behandeling. Diclofenac/misoprostol dient te worden stopgezet bij het eerste optreden van huiduitslag, slijmvliesletsels of eender welk ander teken van overgevoeligheid.

Overgevoeligheid

NSAID's kunnen bronchospasmen bespoedigen bij patiënten met bronchiale astma of allergie, of antecedenten ervan.

Net als bij andere NSAID's kunnen bij gebruik van diclofenac in zeldzame gevallen ook allergische reacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, optreden zonder eerdere blootstelling aan het geneesmiddel. Overgevoeligheidsreacties kunnen ook leiden tot het Kounis-syndroom, een ernstige allergische reactie die een hartinfarct kan veroorzaken. Een van de symptomen van dergelijke reacties is pijn op de borst die optreedt in samenhang met een allergische reactie op diclofenac.

Langetermijnbehandeling

Alle patiënten onderworpen aan een langetermijnbehandeling met NSAID's dienen als voorzorgsmaatregel gevolgd worden (bijv. controle van nier- en leverfunctie en bloedtellingen). Gedurende een langetermijnbehandeling met hoge dosissen van analgetische/anti-inflammatoire geneesmiddelen kan hoofdpijn optreden, die men niet mag behandelen met hogere dosissen van het geneesmiddel.

- Arthrotec kan koorts en dus ook een onderliggende infectie maskeren.

- Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natriumgehalte

Arthrotec bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet. Patiënten op een natriumarm dieet kan worden verteld dat dit geneesmiddel in wezen 'natriumvrij' is.

Gehydrogeneerde ricinusolie

Arthrotec bevat ook gehydrogeneerde ricinusolie, dat maagklachten en diarree kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ten gevolge van de inhibitie van de intrarenale prostaglandinesynthese kunnen NSAID's het natriuretisch effect van diuretica doen afnemen. Gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica kan geassocieerd zijn met verhoogde serumkaliumspiegels; daarom dient serumkalium te worden gecontroleerd.

Wegens hun effect op de renale prostaglandinen kunnen NSAID's zoals diclofenac de nefrotoxiciteit van ciclosporine verhogen. Wanneer een NSAID gelijktijdig wordt toegediend met ciclosporine, is er een tweevoudige toename in de systemische blootstelling aan diclofenac. Het is verstandig om te beginnen met de laagste dosis Arthrotec 75 en nauwlettend te controleren op tekenen van toxiciteit.

Er is een mogelijk verhoogd risico op nefrotoxiciteit wanneer NSAID's toegediend worden met tacrolimus.

In de steady-state kunnen de plasmaconcentraties van lithium en digoxine worden verhoogd en de concentraties van ketoconazol worden verlaagd.

Hoewel farmacodynamische studies hebben aangetoond dat diclofenac geen potentiërend effect heeft op orale hypoglykemiërende en anticoagulerende middelen, werden toch een aantal interacties gemeld met andere NSAID's: voorzichtigheid en een doeltreffende monitoring zijn dus aanbevolen (zie Voorzorgen: zin over de plaatjesaggregatie).

Ten gevolge van de verminderde plaatjesaggregatie is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Arthrotec 75 samen met anticoagulantia. NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia, zoals warfarine, plaatjesaggregatieremmers, zoals acetylsalicylzuur, en serotonineheropnameremmers (SSRI's) versterken, en zo het risico op gastro-intestinale bloeding verhogen (zie rubriek 4.4).

Wanneer diclofenac werd toegediend met acetylsalicylzuur, was de eiwitbinding van diclofenac verminderd, ofschoon de klaring van vrij diclofenac niet werd gewijzigd. De klinische significantie van deze interactie is niet bekend; gelijktijdige toediening van diclofenac/misoprostol en acetylsalicylzuur wordt echter, zoals met andere NSAID's, over het algemeen niet aanbevolen vanwege het potentiële risico op verhoogde gastro-intestinale bijwerkingen.

Er werden gevallen van hypo- en hyperglykemie gerapporteerd bij combinatie van diclofenac met antidiabetische geneesmiddelen.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van NSAID's en methotrexaat, vanwege de mogelijke verhoging van de toxiciteit van methotrexaat door de NSAID als gevolg van de verhoogde plasmaspiegel van methotrexaat, vooral bij patiënten die hoge dosissen methotrexaat krijgen.

Het gelijktijdige gebruik met andere NSAID's of met corticosteroïden kan de frequentie van gastro-intestinale ulceratie of bloedingen en bijwerkingen in het algemeen doen toenemen.

Bloeddrukverlagers waaronder diuretica, angiotensineconverterend enzym (ACE) inhibitoren, angiotensine II-antagonisten (AIIA) en bètablokkers: NSAID's kunnen de werkzaamheid van diuretica en andere bloeddrukverlagers, waaronder ACE-inhibitoren, AIIA en bètablokkers, verminderen.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (bijv. gedehydreerde patiënten of oudere patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie) kan gelijktijdige toediening van een ACE-inhibitor of een AIIA en/of diuretica met een cyclo-oxygenaseremmer de verslechtering van de nierfunctie verergeren, met als mogelijk gevolg acuut nierfalen, die meestal reversibel is. Men dient met het optreden van deze interacties rekening te houden bij patiënten die tegelijk met diclofenac/misoprostol en een ACE-inhibitor of een AIIA en/of diuretica behandeld worden.

Antacida kunnen de absorptie van diclofenac vertragen. Antacida die magnesium bevatten, bleken een met misoprostol geassocieerde diarree te verergeren.

De resultaten van dieronderzoek wijzen erop dat NSAID's de kans op convulsies ten gevolge van behandeling met chinolon-antibiotica kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van convulsies.

NSAID's mogen niet gebruikt worden binnen 8 tot 12 dagen na een behandeling met mifepriston omdat NSAID's het effect van mifepriston kunnen verminderen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac gelijktijdig wordt voorgeschreven met lichte CYP2C9-remmers (zoals sulfinpyrazon en voriconazol), hetgeen zou kunnen leiden tot een significante verhoging van de piekplasmaconcentraties en blootstelling aan diclofenac als gevolg van inhibitie van het diclofenac-metabolisme. Voorzichtigheid is ook geboden wanneer diclofenac gelijktijdig wordt voorgeschreven met matige CYP2C9-remmers (zoals fluconazol, miconazol en amiodaron). Gelijktijdige toediening van diclofenac met deze matige CYP2C9-remmers is niet onderzocht, maar zal naar verwachting tot interacties van een grotere omvang leiden.

Voriconazol verhoogde de C_{max} en AUC van diclofenac (enkelvoudige dosis van 50 mg) met respectievelijk 114% en 78%.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geïnformeerd over het risico op teratogeniciteit voordat ze de behandeling met diclofenac/misoprostol beginnen. De behandeling mag niet worden gestart voordat zwangerschap is uitgesloten en vrouwen dienen volledig te worden voorgelicht over het belang van adequate anticonceptie tijdens de behandeling. Als zwangerschap wordt vermoed, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.8).

Zwangerschap

Arthrotec 75 is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen en bij vrouwen die zwanger willen worden.

Misoprostol:
Misoprostol wekt uteruscontracties op en wordt geassocieerd met abortus, vroeggeboorte, foetale dood en foetale misvormingen. Er werd een ongeveer drievoudig verhoogd risico op misvormingen gemeld bij zwangerschappen die tijdens het eerste trimester aan misoprostol waren blootgesteld in vergelijking met een incidentie in de controlegroep van 2%. Prenatale blootstelling aan misoprostol werd met name in verband gebracht met het syndroom van Möbius (aangeboren gezichtsverlamming resulterend in hypomimiek, problemen met zuigen, slikken en oogbewegingen, met of zonder afwijkingen aan de ledematen); amnionstrengsyndroom (afwijkingen aan de ledematen/amputaties, met name klompvoet, acheiria, oligodactylie, gespleten verhemelte enz.) en afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel (hersen- en schedelanomalieën zoals anencefalie, hydrocefalie, cerebellaire hypoplasie, neuraalbuisdefecten). Andere afwijkingen waaronder artrogrypose zijn waargenomen.

Bijgevolg:

- Vrouwen dienen geïnformeerd te worden over het risico op teratogeniciteit.
- Als de patiënt de zwangerschap wenst voort te zetten na blootstelling aan misoprostol in de baarmoeder, moet de zwangerschap nauwlettend gevolgd worden waarbij regelmatig echografieën worden uitgevoerd, met speciale aandacht voor de ledematen en het hoofd.

Diclofenac:
Inhibitie van de prostaglandinesynthese kan een ongewenst effect hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologische onderzoeken suggereren een verhoogd risico op een miskraam, cardiale misvormingen en gastroschisis na gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in een vroeg stadium van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming nam toe van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Aangenomen wordt dat het risico toeneemt met de dosis en de behandelingsduur. Bij dieren is gebleken dat toediening van prostaglandinesyntheseremmers leidt tot een verhoogd verlies voor en na innesteling en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie gemeld van diverse misvormingen, waaronder cardiovasculaire misvormingen, bij dieren die tijdens de organogenese een prostaglandinesyntheseremmer hadden gekregen.

Tijdens het tweede of derde trimester van de zwangerschap kunnen NSAID's de foetus blootstellen aan:

- Nierfunctiestoornis, die kan uitmonden in nierfalen met oligohydramnion. Dergelijke effecten kunnen kort na de start van de behandeling optreden en zijn gewoonlijk omkeerbaar na stopzetting.
- Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- Cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- Nierfunctiestoornis (zie hierboven).

Aan het einde van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de moeder en de neonaat blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage dosissen kan voorkomen;
- remming van de contractie van de baarmoeder, hetgeen resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Borstvoeding

Misoprostol wordt bij de moeder snel gemetaboliseerd tot misoprostolzuur dat biologisch actief is en in de moedermelk uitgescheiden wordt. Diclofenac wordt in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. De mogelijke effecten op de zuigeling van een blootstelling aan misoprostol en aan zijn metabolieten via de borstvoeding zijn over het algemeen niet bekend. Diarree is nochtans een algemeen erkende bijwerking van misoprostol en kan bij zuigelingen van moeders die borstvoeding geven optreden. Arthrotec 75 mag bijgevolg niet toegediend worden aan moeders die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Gebaseerd op het werkingsmechanisme kan het gebruik van NSAID's, waaronder diclofenac/misoprostol, het openbreken van ovariumfollikels vertragen of voorkomen, hetgeen bij sommige vrouwen gepaard is gegaan met reversibele onvruchtbaarheid. Bij vrouwen die problemen hebben met zwanger worden of vrouwen die worden onderzocht op onvruchtbaarheid dient het stopzetten van NSAID's, waaronder diclofenac/misoprostol, te worden overwogen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die duizelig worden of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel vertonen tijdens het gebruik van NSAID's, zouden moeten afzien van het besturen van een voertuig of het gebruik van machines. Arthrotec heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De incidenties van de bijwerkingen gemeld in gecontroleerde klinische studies waarbij Arthrotec toegediend werd aan meer dan 2.000 patiënten, zijn opgesomd in de onderstaande tabel. Daarnaast zijn er bijwerkingen vastgesteld tijdens de surveillance na het op de markt brengen en kan de frequentie van sommige bijwerkingen niet op basis van de beschikbare gegevens worden geschat. De meest frequente ongewenste voorvallen waren van gastro-intestinale aard. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel van diclofenac/misoprostol bij patiënten van 65 jaar en ouder (556 personen) vergelijkbaar met dat van jongere patiënten (1.564 personen). De enige klinisch relevante verschillen waren dat patiënten van 65 jaar en ouder minder tolerant bleken te zijn voor de gastro-intestinale bijwerkingen van diclofenac/misoprostol dat drie keer per dag werd gegeven.

Tabel met bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	**Zeer vaak (≥1/10)**	**Vaak (≥1/100, <1/10)**	**Soms (≥1/1.000, <1/100)**	**Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)**	**Zeer zelden (<1/10.000)**	**Niet bekend**
Infecties en parasitaire aandoeningen			Vaginale infectie			
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Trombocyto-penie, leukopenie			Aplastische anemie, agranulocytose, hemolytische anemie, plaatjesaggregatie-remming
Immuunsys-teemaandoe-ningen			Overgevoelig-heid	Anafylactische reactie		
Voedings- en stofwisselings-stoornissen			Verminderde eetlust			Vochtretentie
Psychische stoornissen		Insomnia	Depressie, angst	Nachtmerries		Psychotische stoornis, desoriëntatie, stemming veranderd, prikkelbaarheid
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn duizeligheid	Cerebro-vasculair accident, somnolentie, tremor, paresthesie			Aseptische meningitis[1], convulsie, geheugenvermin-dering, dysgeusie
Oogaandoeningen			Gezichts-vermogen wazig			Gezichtsvermogen afgenomen
Evenwichts-orgaan- en ooraandoeningen			Oorsuizen			
Hartaandoeningen			Hartfalen, myocardinfarct, hartkloppingen			Kounis-syndroom

Bloedvataan-doeningen			Hypertensie	Hypotensie		Shock, vasculitis
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspneu	Pneumonitis		Astma
Maag-darmstel-selaandoenin-gen	Abdominale pijn, diarree[2], misselijkheid, dyspepsie	Gastritis, braken, flatulentie, oprisping, constipatie, peptisch ulcus, maag-darmontsteking, maag-darmstelselulcus, duodenitis, oesofagitis	Stomatitis, melaena, mondulceratie, droge mond, maag-darmstelsel-bloeding[3]	Pancreatitis, hematemese, colitis, oesofagus-aandoening, glossitis		Gastro-intestinale perforatie[3], ziekte van Crohn, tongoedeem
Lever- en gal-aandoeningen				Hepatitis, geelzucht	Leverfalen	Hepatitis fulminant
Huid- en onderhuidaan-doeningen		Rash, pruritus	Purpura, urticaria	Angio-oedeem, bulleuze dermatitis, lichtgevoelig-heidsreactie, alopecia		Erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse[4], fixed-drugeruptie, gegeneraliseerde bulleuze fixed-drugeruptie, Stevens-Johnson-syndroom[4], exfoliatieve dermatitis[4], Henoch-Schönlein purpura, mucocutane rash, rash vesiculair, DRESS-syndroom
Nier- en urineweg-aandoeningen						Nierfalen, acuut nierfalen, nier papillaire necrose, tubulo-interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom, proteïnurie, hematurie, glomerulonefritis, glomerulonefritis minimale letsels, glomerulonefritis membraneus, nierinsufficiëntie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium						Foetale dood, onvolledige miskraam, vroeggeboorte, anafylactoïde zwangerschaps-syndroom, retentie van placenta of membranen, abnormale baarmoeder-contracties
Voortplan-tingsstelsel- en borstaandoe-ningen			Menorragie, metrorragie, vaginale hemorragie, postmenopau-zale hemorragie, menstruatie-stoornis	Borstpijn, dysmenorroe		Baarmoederlijke bloeding, baarmoederspasme, infertiliteit (vrouwelijke vruchtbaarheid verminderd)
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen		Foetale misvormingen				
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen			Borstkaspijn, gezichtsoedeem, oedeem[5], pyrexie, rillingen, vermoeidheid			Ontsteking

Onderzoeken		Alanineaminotransferase verhoogd, bloedalkalische fosfatase verhoogd, hematocriet verlaagd	Bloedbilirubine verhoogd, Aspartaatamino-transferase verhoogd			
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties						Baarmoederruptuur, baarmoeder-perforatie

[1] Symptomen van aseptische meningitis (stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of verlaagd bewustzijn) werden gerapporteerd gedurende de behandeling met NSAID's. Patiënten die lijden aan een auto-immuunziekte (bijv. lupus erythematosus, gemengde bindweefselaandoeningen) lijken gevoeliger.

[2] De diarree is doorgaans licht tot matig en voorbijgaand en kan worden geminimaliseerd door de inname van Arthrotec 75 met voedsel en door het vermijden van het gebruik van overwegend magnesiumbevattende antacida.

[3] Een gastro-intestinale perforatie of bloeding kan soms fataal zijn, in het bijzonder bij ouderen (zie rubriek 4.4).

[4] Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, werden zeer zelden gemeld (zie rubriek 4.4).

[5] In het bijzonder bij patiënten met hypertensie of verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Door het gebrek aan nauwkeurige en/of betrouwbare cijfers voor noemers en tellers laat het systeem van spontane melding van ongewenste voorvallen, waarmee de postmarketing-veiligheidsgegevens verzameld worden, niet toe om een medisch betekenisvolle *frequentie van optreden* van bijwerkingen te bepalen.

Met betrekking tot de *relatieve frequentie van meldingen* van bijwerkingen tijdens de postmarketing-surveillance, waren de gastro-intestinale bijwerkingen deze die het vaakst werden ontvangen door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (ongeveer 45% van alle case reports in de veiligheidsdatabase van het bedrijf), gevolgd door huid- en overgevoeligheidsreacties, hetgeen in overeenstemming is met het bekende bijwerkingenprofiel van de geneesmiddelenklasse der NSAID's.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens wijzen consistent op een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) bij het gebruik van diclofenac, vooral bij een hoge dosis (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik (zie rubrieken 4.3 en 4.4 voor Contra-indicaties en Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

De toxische dosis van Arthrotec 75 is niet bekend en de ervaring met overdosering is zeer beperkt. Versterking van de farmacologische effecten zou kunnen optreden bij overdosering.

Symptomen
Klinische tekenen die een indicatie kunnen zijn van een overdosering van diclofenac omvatten maag-darmklachten, verwarring, slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, desoriëntatie, opwinding, coma, oorsuizen, flauwvallen of convulsies. Bij significante vergiftiging zijn acuut nierfalen en leverschade mogelijk. Klinische tekenen die een indicatie kunnen zijn van een overdosering van misoprostol zijn sedatie, tremor, convulsies, dyspneu, abdominale pijn, diarree, koorts, hartkloppingen, hypotensie of bradycardie.

Behandeling
De behandeling van een acute intoxicatie met NSAID's bestaat voornamelijk uit ondersteunende en symptomatische maatregelen. Het is redelijk om maatregelen te treffen die de absorptie van recent ingenomen geneesmiddelen verminderen door uitgelokt braken, maagspoeling en toediening van actieve kool. Geïnduceerde diurese kan voordeel opleveren omdat de diclofenac- en misoprostolmetabolieten worden uitgescheiden via de urine, op voorwaarde dat de patiënt geen nierfalen ontwikkelt bij een overdosering van diclofenac. Het is onwaarschijnlijk dat speciale maatregelen zoals hemodialyse of hemoperfusie zouden bijdragen tot het versnellen van de eliminatie van diclofenac en misoprostol, als gevolg van de hoge eiwitbinding en het uitgebreide metabolisme.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-inflammatoire en antireumatische middelen, niet-steroïde, ATC-code: M01AB55

Arthrotec 75 is een nietsteroïdaal, anti-inflammatoir geneesmiddel dat doeltreffend is in de behandeling van tekenen en symptomen van reumatische aandoeningen.

Deze activiteit is toe te schrijven aan de aanwezigheid van diclofenac, bekend om zijn anti-inflammatoire en analgetische eigenschappen.

Arthrotec 75 bevat ook het bestanddeel misoprostol, dat het gastroduodenale slijmvlies beschermt. Misoprostol is een synthetisch prostaglandine E_1-analogon, dat de werking versterkt van verschillende factoren die de integriteit van het gastroduodenale slijmvlies in stand houden.

Arthrotec 75, tweemaal per dag toegediend, levert 200 microgram misoprostol minder dan Arthrotec driemaal per dag toegediend, maar levert dezelfde dagelijkse dosis diclofenac (150 mg), en mogelijk een betere therapeutische ratio voor sommige patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetische profiel na een orale toediening van een enkelvoudige dosis of meervoudige dosissen van diclofenacnatrium en misoprostol, toegediend in de vorm van Arthrotec 75, is vergelijkbaar met het profiel wanneer de twee geneesmiddelen in afzonderlijke tabletten worden toegediend. Er zijn geen farmacokinetische interacties tussen de twee bestanddelen buiten een kleine vermindering van de C_{max} van diclofenacnatrium wanneer het samen met misoprostol wordt toegediend.

Diclofenacnatrium wordt volledig geabsorbeerd in de gastro-intestinale tractus (GI) na nuchtere orale toediening. Slechts 50% van de geabsorbeerde dosis is beschikbaar op systemisch niveau na een eerste hepatische doorgang. De maximale plasmaconcentraties worden bereikt na 2 uur (spreiding 1 tot 4 uur) wanneer het nuchter als een enkelvoudige dosis wordt toegediend. Na een maaltijd verhoogt de T_{max} van diclofenac tot 4 uur. De oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) is dosisproportioneel tussen 25 mg en 150 mg. De steady-state absorptie van diclofenac vermindert na toediening van Arthrotec 75-tabletten met voedsel, C_{max} en AUC verminderen respectievelijk met ongeveer 40% en 20%.

De halfwaardetijd bedraagt ongeveer 2 uur. De klaring en het distributievolume bedragen respectievelijk ongeveer 350 ml/min en 550 ml/kg. Meer dan 99% van het diclofenacnatrium wordt reversibel gebonden aan humaan plasma-albumine en dit bleek niet afhankelijk te zijn van de leeftijd. Het diclofenac-metabolisme wordt voornamelijk gemedieerd via cytochroom P450-CYP2C9 in de lever. Aan patiënten van wie bekend is of wordt vermoed dat ze trage CYP2C9-metaboliseerders zijn op basis van de medische voorgeschiedenis/ervaring met andere CYP2C9-substraten, dient diclofenac met voorzichtigheid te worden toegediend omdat ze abnormale hoge plasmaspiegels kunnen hebben door een verminderde metabole klaring.

Diclofenacnatrium wordt geëlimineerd langs metabole weg, gevolgd door een urinaire en biliaire excretie van de glucuronide- en sulfaatconjugaten van de metabolieten. Ongeveer 65% van de dosis wordt geëlimineerd via de urine en 35% via de gal. Minder dan 1% van het moedermolecuul wordt geëlimineerd in onveranderde vorm.

Misoprostol wordt snel en uitgebreid geabsorbeerd. Het ondergaat een snelle metabolisatie die eindigt in de vorming van zijn actieve metaboliet, misoprostolzuur, waarvan de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 30 minuten bedraagt. Geen enkele accumulatie van misoprostolzuur werd teruggevonden in de studies uitgevoerd met meervoudige dosissen en de steady-state plasmaconcentraties werden op 2 dagen tijd bereikt. De binding van misoprostolzuur aan serumproteïnen is lager dan 90%. Ongeveer 73% van de toegediende dosis wordt geëlimineerd via de urine, hoofdzakelijk in de vorm van biologisch inactieve metabolieten. Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie waren $t_{1/2}$ (eliminatiehalfwaardetijd), C_{max} en AUC verhoogd in vergelijking met controles, maar er was geen duidelijke correlatie tussen de mate van nierinsufficiëntie en AUC. Bij patiënten met totaal nierfalen was de AUC ongeveer verdubbeld bij vier van de zes patiënten.

Studies met enkelvoudige en meervoudige dosissen werden gerealiseerd teneinde de farmacokinetiek van Arthrotec 75 te vergelijken met deze van zijn bestanddelen (75 mg diclofenac en 200 microgram misoprostol) bij afzonderlijke toediening. Men heeft een bio-equivalentie tussen de twee wijzen van toediening van diclofenac kunnen aantonen voor wat betreft de AUC en de absorptiewaarde (C_{max}/AUC). In de steady-state vergelijkingen die nuchter werden uitgevoerd, heeft men een bio-equivalentie kunnen aantonen in termen van AUC. De snelheid en graad van absorptie van diclofenac werden verminderd door de inname van voedsel zowel voor Arthrotec 75 als voor diclofenac toegediend in combinatie. Ondanks het feit dat de gemiddelde AUC steady-state vrijwel identiek waren bij gevoede personen, kon geen statistische bio-equivalentie worden aangetoond. Dit is echter te wijten aan brede variatiecoëfficiënten in deze studies, vanwege de brede interindividuele variabiliteit van de absorptietijd en de belangrijke metabolisatie van de eerste hepatische doorgang van diclofenac.

De bio-equivalentie in termen van AUC (0-24 uur) werd aangetoond door vergelijking van de steady-state farmacokinetiek van Arthrotec 75, tweemaal per dag toegediend, met de combinatie diclofenac 50 mg/misoprostol 200 microgram, driemaal per dag toegediend, waarbij beide regimes een totale dagelijkse dosis leveren van 150 mg diclofenac.

Voor wat betreft de toediening van misoprostol werd bio-equivalentie aangetoond na een enkelvoudige dosis van Arthrotec 75 of van misoprostol, alleen toegediend. In steady-state vermindert de inname van voedsel de C_{max} van misoprostol na toediening van Arthrotec 75 en vertraagt de absorptie in geringe mate, maar de AUC blijft equivalent.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens de studies die met de combinatie werden uitgevoerd bij dieren, heeft de toevoeging van misoprostol de toxische effecten van diclofenac niet vermeerderd. De combinatie is eveneens niet teratogeen noch mutageen gebleken. De individuele bestanddelen leveren geen bewijs van carcinogeen potentieel.

Bij het dier heeft misoprostol, toegediend in dosissen die veelvouden waren van de aanbevolen therapeutische dosissen, hyperplasie van de maagmucosa teweeggebracht. Dit bekende effect van de E-prostaglandinen is omkeerbaar bij het stoppen van de behandeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

De Arthrotec 75 tabletten bevatten:

Kern:
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Polyvidon K-30
Magnesiumstearaat

Omhulling:
Methylacrylzuur-copolymeer type C
Natriumhydroxyde
Talk
Tri-ethylcitraat
Hypromellose
Crospovidon
Gehydrogeneerde ricinusolie
Colloïdaal siliciumdioxide
Microkristallijne cellulose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Arthrotec 75 is verkrijgbaar in koudgevormde aluminium blisterverpakkingen in verpakkingsgrootten van 10, 20, 30, 60, 90, 100 en 140 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer NV/SA
Pleinlaan 17
B-1050 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE182847

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 juni 1997
Datum van laatste verlenging: 23 januari 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van FAGG.

25G24