

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arthotec® forte
Manteltabletten mit 75 mg Diclofenac-Natrium und 0,2 mg Misoprostol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Manteltablette besteht aus einem magensaftresistenten Kern mit 75 mg Diclofenac-Natrium und einer Ummantelung mit 0,2 mg Misoprostol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Arthotec forte enthält Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Manteltablette

Weißer, runde, bikonvexe Manteltablette; auf der einen Seite mit „A“ und „75“ gekennzeichnet, auf der anderen mit „Searle 1421“

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Arthotec forte ist angezeigt bei Patienten, die der Behandlung mit dem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) Diclofenac in Kombination mit Misoprostol bedürfen. Diclofenac ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von

- aktivierter Arthrose und
- rheumatoider Arthritis/chronischer Polyarthrit.

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

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 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Dosierung

Erwachsene

Erwachsene nehmen zweimal täglich 1 Manteltablette Arthotec forte mit reichlich Flüssigkeit zum Essen ein. Die Manteltabletten sollen im Ganzen eingenommen und nicht zerbissen oder zerkaut werden.

Ältere Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion oder mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, da die Pharmakokinetik nicht in klinisch relevantem Umfang beeinflusst wird. Allerdings sollten ältere Patienten sowie Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion besonders sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sind die Sicherheit und die Wirksamkeit von Arthotec forte nicht untersucht worden.

4.3 Gegenanzeigen

Arthotec forte darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Diclofenac, Acetylsalicylsäure (ASS) und andere NSAR sowie Misoprostol, andere Prostaglandine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,
- bekannten Reaktionen wie Asthma, Urtikaria oder akuter Rhinitis nach der Einnahme von ASS oder anderen NSAR in der Vergangenheit,
- bestehenden peptischen Ulzera oder Perforation,
- Patienten mit akuten gastrointestinalen Blutungen oder anderen aktiven Blutungen (z. B. zerebrovaskuläre Blutungen),
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen,
- bekannter Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/ oder zerebrovaskulärer Erkrankung,
- Schwangeren oder Frauen, die eine Schwangerschaft planen (siehe Abschnitt 4.6),
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4, 4.6 und 4.8)
- Behandlung postoperativer Schmerzen nach einer koronaren Bypass-Operation (CABG).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die gleichzeitige Anwendung von Arthotec forte mit systemischen NSARs, einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern, sollte aufgrund fehlender Nachweise eines synergistischen Nutzens und der Möglichkeit von additiven Nebenwirkungen vermieden werden.

Frauen im gebärfähigen Alter (siehe Abschnitt 4.3)

Arthotec forte 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

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Schwerwiegende gastrointestinale Nebenwirkungen einschließlich gastrointestinaler Blutungen, Entzündungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit

kardiovaskulären Erkrankungen sowie bei älteren Patienten. Außerdem ist Vorsicht angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. andere NSAR, Kortikosteroide (z. B. Glukokortikoide), selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, Antikoagulanzen wie Warfarin oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5). Ein höheres Risiko besteht ebenso für Patienten mit aktiven gastrointestinalen Erkrankungen oder gastrointestinalen Erkrankungen in der Anamnese, wie z. B. Ulzeration, Magen-Darm-Blutung oder Entzündung und für Patienten, insbesondere im höheren Alter, mit gastrointestinalen Nebenwirkungen in der Anamnese. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die an Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn leiden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann. In diesen Fällen ist Arthotec forte mit Vorsicht anzuwenden. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen und jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Wenn es bei Patienten unter Arthotec forte zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

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.

Einfluss auf die Nierenfunktion

Bei Patienten mit Herz-, Leber- oder Nierenschäden und bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten, da der Einsatz von NSAR zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen kann. Bei folgenden Erkrankungen sollte Arthotec forte nur in Ausnahmefällen und nur unter strenger Überwachung angewendet werden: fortgeschrittene Herz-, Leber- oder Nierenerkrankung sowie bei stark dehydrierten Patienten.

Die Metaboliten von Diclofenac werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2). Es wurde nicht untersucht, in welchem Ausmaß die Metaboliten bei Patienten mit Niereninsuffizienz akkumulieren könnten. Wie bei anderen NSAR, deren Metaboliten über die Niere ausgeschieden werden, sollten Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion engmaschig überwacht werden.

In seltenen Fällen wurden unter NSAR, einschließlich Diclofenac/Misoprostol, interstielle 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 älteren Patienten und Patienten mit folgenden Erkrankungen besteht diesbezüg-

lich ein besonders hohes Risiko: dekompensierte Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom und akute Nieren-erkrankung. Diese Patienten müssen bei Therapie mit NSAR engmaschig überwacht werden.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

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

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.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Diclofenac, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und im Rahmen der Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von schwerwiegenden arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist.

Ärzte und Patienten sollen auf Anzeichen solcher Erkrankungen achten, auch wenn in der Anamnese keine kardiovaskulären Beschwerden vorlagen. Patienten müssen über die Anzeichen von kardiovaskulärer Toxizität und geeignete Maßnahmen aufgeklärt werden.

Bluthochdruck

Wie alle NSAR kann Diclofenac/Misoprostol zu Hypertonie oder einer Verschlechterung eines bestehenden Bluthochdrucks führen. Beides kann zu einem erhöhten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen beitragen. NSAR, einschließlich Diclofenac/Misoprostol, sind bei Patienten mit Hypertonie mit Vorsicht anzuwenden. Der Blutdruck sollte zu Beginn und während der Therapie engmaschig überwacht werden.

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie, einschließlich Diclofenac/Misoprostol, wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch-epidermaler Nekrolyse 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 1. Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzei-

chen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Arthotec forte abgesetzt werden.

Hepatische Wirkungen

In klinischen Studien von 4 bis 12 Wochen Dauer wurden bei 1,6 % oder weniger der Patienten unter Diclofenac/Misoprostol oder Diclofenac/Placebo klinisch signifikante (> 3-Fache der ULN) Erhöhungen von SGPT (ALT) und/oder SGOT (AST) beobachtet. In einer großen Studie, in der die Patienten Diclofenac im Durchschnitt über 18 Monate erhielten, wurde bei 3,1 % der Patienten eine Erhöhung von ALT/AST beobachtet. Die Erhöhungen von ALT/AST treten üblicherweise innerhalb von 1 bis 6 Monaten auf. In klinischen Studien wurde bei Patienten, die Diclofenac erhielten, Hepatitis beobachtet, und in den Erfahrungen nach der Markteinführung wurden noch weitere Leberreaktionen berichtet (einschließlich Gelbsucht und Leberversagen). Während der Therapie mit Diclofenac/Misoprostol sollte die Leberfunktion regelmäßig überwacht werden. Wenn Diclofenac/Misoprostol bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eingesetzt wird, ist eine engmaschige Kontrolle angezeigt. Wenn pathologische Leberwerte anhalten oder sich verschlechtern, klinische Symptome auftreten, die auf eine Lebererkrankung hinweisen, oder systemische Manifestationen auftreten, sollte die Therapie mit Diclofenac abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei Patienten, die an Bronchialasthma oder allergischen Erkrankungen leiden oder früher einmal daran gelitten haben, können NSAR zu Bronchospasmus führen.

Anwendung mit oralen Antikoagulanzen

Die gleichzeitige Anwendung von NSARs, einschließlich Diclofenac/Misoprostol, mit oralen Antikoagulanzen erhöht das Risiko gastrointestinaler und nicht-gastrointestinaler Blutungen. Die Verabreichung hat mit Vorsicht zu erfolgen. Zu den oralen Antikoagulanzen gehören Antikoagulanzen vom Warfarin-/Cumarin-Typ und neuartige orale Antikoagulanzen (z. B. Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban). Antikoagulation/INR (International Normalized Ratio) sollte bei Patienten, die ein Antikoagulum vom Warfarin-/Cumarin-Typ einnehmen, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Allgemeines

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 beim Vorstelligwerden des Patienten können unter anderem Brustschmerzen sein, die im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion auf Diclofenac auftreten.

Diclofenac, wie andere NSAR, kann die Thrombozytenaggregation hemmen und die Blutungszeit erhöhen. Patienten mit Gerinnungsstörungen, Störungen der Hämatopoese oder zerebrovaskulären Blutun-

gen in der Anamnese sollten besonders engmaschig überwacht werden.

Wie andere NSAR kann Diclofenac aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften die Anzeichen und Symptome einer Infektion maskieren.

Wenn während der Anwendung von Arthotec forte 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.

Bei länger dauernder Gabe von Arthotec forte ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbilds erforderlich.

Bei längerem Gebrauch von NSAR/Schmerzmitteln in hohen Dosen können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Konsum von Alkohol wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Arthotec forte nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und Betablocker

NSAR können die Wirkung von Diuretika und anderer Antihypertensiva, einschließlich ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und Betablocker, abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. exsikierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten und/oder von Diuretika mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens) führen, welche gewöhnlich reversibel ist. Deshalb sollte die Kombination mit Vorsicht erfolgen und die Patienten, insbesondere ältere Patienten, sollten ihren Blutdruck regelmäßig kontrollieren lassen. Patienten sollten entsprechend hydriert werden und die Nierenfunktion sollte nach Initiierung einer Begleittherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, wobei dies aufgrund des erhöhten Risikos einer Nephrotoxizität insbesondere für Diuretika und ACE-Hemmer gilt. NSAR können den natriuretischen Effekt von Diuretika abschwächen, da sie die renale Prostaglandin-Biosynthese hemmen. Eine gleichzeitige Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika kann zu erhöhten Serumkaliumwerten führen. Daher sollten die Serumkaliumwerte überwacht werden.

Ciclosporin

NSAR (wie Diclofenac) können aufgrund ihrer Wirkung auf die renale Prostaglandin-

synthese die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ciclosporin verdoppelt sich die systemische Exposition von Diclofenac. Deshalb sollte Arthotec forte in niedrigeren Dosen verabreicht werden als bei Patienten, die kein Ciclosporin erhalten. Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden.

Tacrolimus

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

Digoxin, Lithium, Phenytoin

Die gleichzeitige Anwendung von Arthotec forte und Digoxin, Lithium oder Phenytoin kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen. Die Kontrolle der Serumspiegel wird daher empfohlen.

Colestipol und Cholestyramin

Diese Substanzen können eine verzögerte oder verminderte Absorption von Diclofenac verursachen. Daher wird empfohlen, Arthotec forte mindestens 1 Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme von Colestipol/Cholestyramin einzunehmen.

Antimykotika

Bei gleichzeitiger Gabe von Arthotec forte können die Plasmaspiegel von Ketoconazol erniedrigt sein.

Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

Wegen der verminderten Thrombozytenaggregation ist Vorsicht und eine angemessene Überwachung geboten, wenn Arthotec forte mit Antikoagulantien zusammen verabreicht wird. NSAR können die Wirkung von Antikoagulantien wie Warfarin, von Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure und von SSRI verstärken und somit zu einem erhöhten Risiko gastrointestinaler Blutungen führen (siehe Abschnitt 4.4). Diclofenac wird durch Acetylsalicylsäure von seinen Proteinbindungsstellen verdrängt, wodurch niedrigere Plasmakonzentrationen und AUC-Werte resultieren. Daher wird die gleichzeitige Verabreichung von Diclofenac/Misoprostol und Acetylsalicylsäure nicht empfohlen.

Antidiabetika

Klinische Studien haben gezeigt, dass Diclofenac gleichzeitig mit oralen Antidiabetika verabreicht werden kann, ohne deren klinische Wirkung zu beeinflussen. Einzelfall wurde jedoch über hypo- und hyperglykämische Reaktionen nach Gabe von Diclofenac berichtet, die eine Anpassung der Antidiabetika-Dosierung nötig machten. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Methotrexat

Die Gabe von Arthotec forte innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann, insbesondere bei Patienten, die hohe Dosen Methotrexat erhalten, 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.

Chinolon-Antibiotika

Tierversuche weisen darauf hin, dass NSAR zusammen mit Chinolon-Antibiotika das Risiko für Krämpfe erhöhen können. Patienten, die NSAR zusammen mit Chinolonen einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, Krämpfe zu entwickeln.

Mifepriston

NSAR können die Wirkung von Mifepriston abschwächen. Daher sollten NSAR nach der Einnahme von Mifepriston in einem Abstand von 8 bis 12 Tagen gegeben werden.

Starke CYP2C9-Inhibitoren

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

Voriconazol

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Arthotec forte ist bei Schwangeren und Frauen, die eine Schwangerschaft planen, kontraindiziert (s. Abschnitt 4.3).

Arthotec forte 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 (s. Abschnitt 4.4). Wenn eine Schwangerschaft vermutet wird, ist Arthotec forte abzusetzen.

Misoprostol

Misoprostol induziert Uteruskontraktionen und wird mit Abort, Frühgeburt, Totgeburt und fetaler Missbildung in Zusammenhang gebracht. Bei Schwangeren 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 Schluckproblemen sowie Störungen der Augenbewegungen mit oder ohne Fehlbildungen an Gliedmaßen), Amnionbandsyndrom (unter anderem Deformation von Gliedmaßen/ Amputationen, insbesondere Klumpfuß, Acheirie, Oligodaktylie, Gaumenspalte) und Anomalien des zentralen Nervensystems (zerebrale und kraniale Anomalien, wie Anecephalie, Hydrocephalus, Kleinhirnhypoplasie, Neuralrohrdefekte) in Verbindung gebracht. Es wurden auch andere Defekte einschließlich Arthrogypose beobachtet.

Infolgedessen:

- sollten Frauen über das Risiko einer Teratogenität informiert werden.
- Wenn die Patientin eine Fortsetzung der Schwangerschaft nach der Exposition mit Misoprostol *in utero* wünscht, sollte die Schwangerschaft engmaschig im Ultraschall überwacht werden, 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 Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko kardiovaskulärer 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 Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann
- die Mutter und das Neugeborene, am Ende der Schwangerschaft, 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.

Daher ist Diclofenac während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Stillzeit

Diclofenac/Misoprostol sollte nicht an stillende Mütter verabreicht werden.

Misoprostol: Misoprostol wird schnell zu Misoprostolsäure metabolisiert, die biologisch aktiv ist und in die Muttermilch übergeht und zu Nebenwirkungen (z. B. Durchfall) beim Säugling führen kann.

Diclofenac: Wie andere nicht-steroidale Antirheumatika geht auch Diclofenac in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollte Diclofenac nicht während der Stillzeit verabreicht werden, um unerwünschte Auswirkungen beim Säugling zu vermeiden.

Fertilität

Die Anwendung von Diclofenac kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität beeinträchtigen. Aufgrund des Misoprostol-Anteiles ist die Anwendung von Arthotec forte bei Frauen, die schwanger werden möchten, kontraindiziert (s. Abschnitt 4.3).

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 Abschnitt 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 NSAR an Schwindel oder anderen zentralnervösen Störungen leiden, sollten keine Kraftfahrzeuge fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)

Bei den klinischen Studien, die mit dreimal täglicher Verabreichung von Diclofenac/Misoprostol durchgeführt wurden, war die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Patienten über 65 Jahren gegenüber Patienten unter 65 Jahren generell erhöht. Dieser Effekt wurde wesentlich durch erhöhte Raten von gastrointestinalen Nebenwirkungen verursacht, welche zum Teil auf das 2–3-fache anstiegen (z. B. Leibschmerzen, Dyspepsie, Diarrhö und Blähungen).

Siehe Tabelle auf Seite 5

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 Abschnitt 4.3 und 4.4).

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome:

Die toxische Dosis von Arthotec forte wurde nicht bestimmt, und es liegen nur wenige Erfahrungen zu Überdosierungen vor. Bei einer Überdosierung kann es zur Verstärkung der pharmakologischen Effekte kommen. Die Symptome einer Überdosierung durch die Einzelkomponenten wurden jedoch beschrieben.

Diclofenac: Die klinischen Symptome einer Diclofenac-Überdosierung sind gastrointestinale Beschwerden, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Desorientierung, Erregung, Tinnitus, Ohnmachtsanfälle, Krämpfe, generelle Hypotonie oder Koma. Bei schwerer Vergiftung sind akutes Nierenversagen und Leberschädigung möglich.

Misoprostol: Die klinischen Symptome einer Überdosierung mit Misoprostol sind Sedation, Tremor, Krämpfe, Dyspnoe, Oberbauchschmerzen, Diarrhö, Fieber, Palpitationen, Hypotonie oder Bradykardie.

Behandlung:

Die Behandlung bei akuten Vergiftungen mit NSAR besteht im Wesentlichen in unterstützenden und symptomatischen Maßnahmen. Sinnvoll sind: Induktion von Erbrechen, Magenspülung oder Gabe von Aktivkohle, um die Absorption aller kürzlich aufgenommenen Arzneimittel zu reduzieren. Forcierte Diurese kann hilfreich sein, da Diclofenac und die Metaboliten von Misoprostol mit dem Urin ausgeschieden werden. Durch Aktivkohle kann die Resorption von Diclofenac und Misoprostol vermindert werden. Die Wirkung einer Dialyse auf die Elimination von Diclofenac (99 % Proteinbindung) und Misoprostolsäure (weniger als 90 % Proteinbindung) ist zweifelhaft und nicht belegt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: NSAR in Kombination mit einem Prostaglandin-Derivat ATC-Code: M01BX

Arthotec forte 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.

Arthotec forte enthält zusätzlich als Magendarmschleimhaut-schützende Komponente Misoprostol, ein synthetisches Prostaglandin-E₁-Analogon. Es verstärkt mehrere Faktoren, die die Integrität der Magen- und Zwölffingerdarmschleimhaut aufrechterhalten.

Bei Einnahme von zweimal täglich 1 Manteltablette Arthotec forte im Vergleich zur Gabe von dreimal täglich 50 mg Diclofenac

und 0,2 mg Misoprostol (Arthotec) erhält ein Patient 0,2 mg weniger Misoprostol bei gleicher Menge an Diclofenac (150 mg). Arthotec forte kann somit für bestimmte Patienten eine verbesserte therapeutische Alternative bieten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften nach Verabreichung von Diclofenac und Misoprostol in fixer Kombination als Arthotec forte sind vergleichbar mit jenen, die man erhält, wenn die beiden Arzneistoffe in separaten Tabletten verabreicht werden. Dabei hat man keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen den beiden Arzneistoffen beobachtet.

Resorption

Diclofenac als Einzelsubstanz wird nach oraler Gabe auf nüchternen Magen vollständig aus dem GI-Trakt resorbiert. Wegen des First-pass-Mechanismus sind nur 50 % der resorbierten Menge systemisch verfügbar. Maximale Plasmaspiegel werden nach 2 (1 bis 4) Stunden erreicht, und die AUC-Werte sind im Bereich von 25 mg bis zu 150 mg dosisproportional. Das Ausmaß der Resorption von Diclofenac wird durch Nahrungsaufnahme nicht wesentlich beeinflusst.

Verteilung

Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden. Clearance und Verteilungsvolumen betragen 350 ml/min bzw. 550 ml/kg. Über 99 % des Diclofenac liegen reversibel an Plasmaprotein gebunden vor. Das Ausmaß der Plasmaproteinbindung ist altersunabhängig.

Diclofenac wird hauptsächlich durch das Cytochrom P450 CYP2C9 in der Leber metabolisiert. Patienten, die aufgrund ihrer Vorgeschichte oder Erfahrung mit anderen CYP2C9-Substraten bekanntermaßen oder vermutlich CYP2C9-Langsammetabolisierer sind, sollte Diclofenac mit Vorsicht verabreicht werden. Dies ist durch möglicherweise anomal hohe Plasmaspiegel aufgrund reduzierter metabolischer Clearance begründet.

Elimination

Diclofenac wird durch Metabolisierung und nachfolgende renale und biliäre Exkretion der konjugierten Metaboliten (Glucuronide und Sulfate) eliminiert. Etwa 65 % der Dosis werden renal und etwa 35 % biliär ausgeschieden. Weniger als 1 % der ursprünglichen Dosis wird unverändert ausgeschieden.

Misoprostol wird rasch und vollständig resorbiert und schnell zu seinem aktiven Metaboliten Misoprostolsäure metabolisiert, der mit einer Halbwertszeit von etwa 30 Minuten eliminiert wird. 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 %. Ungefähr 73 % der verabreichten Dosis werden, im Wesentlichen als biologisch inaktive Metaboliten, über den Urin ausgeschieden. Bei Patienten mit

| Systemorganklasse | 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 Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|---|--|---|---|--|---|---|
| Infektionen und para- sitäre Erkrankungen | | | Vaginitis | | Verschlechterung infektionsbeding- ter Entzündungen | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | Thrombozyto- penie | | | hämolytische Anämie, Agranulozytose, Leuko- penie, aplastische Anämie, Thrombozyten- aggregationshemmung |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | allergische Re- aktionen (ein- schließlich Ana- phylaxie) | | Hypersensibilität ein- schließlich Bronchospas- mus, allergisch bedingte Vaskulitis, Pneumonitis, anaphylaktoide systemi- sche Reaktionen, Ge- sichts- und Zungenöde- me, Hypotension und Schock |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | | | Flüssigkeitsretention |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Schlaflosigkeit | | Alpträume | | psychotische Reaktionen, Depression, Angstzustän- de, Stimmungsänderung |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Kopfschmerzen, Schwindel, Be- nommenheit | Schlaganfall | | | Parästhesien, Gedächtnis- störungen, Desorientie- rung, Erregbarkeit, Krämpfe, Zittern, Tremor, Geschmacksstörungen, Müdigkeit, aseptische Meningitis (Patienten mit Autoimmunerkrankungen [z. B. Lupus erythemato- des, verschiedene Binde- gewebsstörungen] schei- nen dafür anfälliger zu sein) |
| Augenerkrankungen | | | verschwomme- nes Sehen | | | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Laby- rinths | | | | | | Tinnitus |
| Herzkrankungen | | | Herzinfarkt, Herzinsuffizienz | | | Palpitationen, Brust- schmerzen, Kounis- Syndrom |
| Gefäßerkrankungen | | | Hypertonie | | Vaskulitis | Hypotonie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | Dyspnoe | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Leibschmerzen, Durchfall (ist im Allgemeinen von leichtem bis mäßi- gem und vor- übergehendem Charakter und kann durch die Einnahme von Arthotec forte zu den Mahlzei- ten und dem Vermeiden von magnesiumhalti- gen Antazida vermindert wer- den), Übelkeit, Dyspepsie | Gastrointestinale Ulzeration, Duo- denitis, Gastritis, Ösophagitis, gastrointestinale Entzündung, Er- brechen, Ver- stopfung, Blä- hungen, Aufsto- ßen | Gastrointestinal- blutung, Stoma- titis | Pankreatitis | | Hämoglobinabfall verbun- den mit gastrointestinalem Blutverlust, Perforation oder gastrointestinaler Blutung (Blutbrechen, Blutstuhl) (manchmal töd- lich, insbesondere bei äl- teren Patienten, siehe Ab- schnitt 4.4); Bauchkrämp- fe, ulzerative Stomatitis, Appetitlosigkeit, Mundtro- ckenheit, Glossitis, Be- schwerden im Unterbauch (z. B. blutende Kolitiden oder Verstärkung einer Colitis ulcerosa oder eines Morbus Crohn [siehe Ab- schnitt 4.4]) |

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

| Systemorganklasse | 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) |
|--|-----------------------|--|---|---|---|---|
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | | Hepatitis mit oder ohne Ikterus | Akute Hepatitis (fulminant verlaufend, möglicherweise ohne Prodromalsymptome) | Erhöhung von Bilirubin, Leberversagen, Ikterus |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Exanthem (Erythema multiforme), Hautreaktionen (Rash), Pruritus | Urtikaria, Purpura | Angioödem, Hautausschläge mit Blasenbildung | | Photosensibilisierungsreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom (Epidermolysis acuta toxica), Hypersensibilität einschließlich allergische Purpura und Haarausfall, Hautausschläge mit Erythrodermie, exfoliative Dermatitis, Schleimhautreaktionen, DRESS-Syndrom |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | | | Nierenversagen, Papillennekrosen, nephrotisches Syndrom, Proteinurie, Hämaturie, akutes Nierenversagen (vor allem bei Patienten mit Bluthochdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion), tubulo-interstitielle Nephritis, membranöse Glomerulonephritis, Minimal-Change-Glomerulonephritis, Glomerulonephritis |
| Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen | | | | | | Fetaler Tod, anaphylaktoides Syndrom der Schwangerschaft (Amniotic Fluid Embolism), inkompletter Abort, Frühgeburt, abnormale Gebärmutterkontraktionen, Retention der Plazenta |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | Metrorrhagie (Zwischenblutungen), Menorrhagie, Vaginalblutungen (einschließlich postmenopausale Blutungen) | Menstruationsstörungen | Brustschmerzen, Dysmenorrhoe | | Uterine Blutungen, Gebärmutterkrämpfe, Abnahme der Fertilität bei Frauen |
| Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen | | fetale Missbildungen | | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | Pyrexie, Ödem, Schüttelfrost | | | |
| Untersuchungen | | Alanin-Aminotransferase erhöht, Hämokrit erniedrigt, alkalische Phosphatase erhöht | Aspartat-Aminotransferase erhöht | | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | | | Gebärmutterriss, Gebärmutterperforation |

leichten bis mittelschweren Nierenfunktions-einschränkungen sind die Eliminationshalbwertszeit sowie C_{max} und AUC nur unwesentlich verändert im Vergleich zu einer nierengesunden Kontrollgruppe. Die Korrelation zwischen AUC, Eliminationshalbwertszeit und dem Grad der Nierenfunktionsstörung war nur schwach. Bei Patienten mit vollständigem Nierenversagen ist die AUC jedoch 2-fach erhöht.

Um die Pharmakokinetik von Arthotec forte mit der von getrennt verabreichten 75 mg Diclofenac und 0,2 mg Misoprostol zu vergleichen, wurden Studien mit Einfach- und Mehrfachdosierung durchgeführt. Für Diclofenac konnte dabei Bioäquivalenz bezüglich der AUC (Fläche unter der Kurve) und der Resorptionsgeschwindigkeit, in Form der Parameter C_{max} und AUC, nachgewiesen werden. Im Steady-State-Vergleich bei Gabe auf nüchternen Magen wurde für die AUC Bioäquivalenz für Arthotec forte im Vergleich zu getrennt verabreichtem Diclofenac belegt. Nahrungsaufnahme vermindert Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption von Diclofenac aus Arthotec forte bzw. aus separat verabreichtem Diclofenac. Trotz der praktisch identischen Mittelwerte für die AUC unter Nahrungsaufnahme im Steady State konnte keine statistische Bioäquivalenz nachgewiesen werden. Ursache dafür sind die breiten Schwankungen in den Untersuchungen, die in den großen interindividuellen Schwankungen des Resorptionszeitpunktes und in dem ausgeprägten First-pass-Metabolismus, dem Diclofenac unterliegt, begründet sind.

Für den Vergleich der Steady-State-Pharmakokinetik zwischen Arthotec forte (zweimal täglich) und Diclofenac 50 mg/Misoprostol 0,2 mg (dreimal täglich) konnte Bioäquivalenz in Bezug auf die AUC (0 bis 24 h) nachgewiesen werden. Beide Dosierungen ergeben eine tägliche Diclofenac-Dosis von 150 mg.

In Bezug auf die Misoprostol-Gabe wurde Bioäquivalenz belegt für eine Einfachdosis Arthotec forte im Vergleich zu alleiniger Misoprostol-Gabe. Unter Steady-State-Bedingungen wird durch Nahrungsaufnahme die maximale Plasmakonzentration verringert und die Resorption von Misoprostol geringfügig verzögert, ohne jedoch die AUC zu verändern.

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 karzinogenes Potenzial.

Am Tier verursacht Misoprostol in Dosen, die einem Mehrfachen der empfohlenen therapeutischen 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

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Povidon K30, Poly(acrylat, methacrylat), Natriumhydroxid, Talkum, Triethylcitrat, Hypromellose, Crospovidon, Magnesiumstearat, hydriertes Rizinusöl, hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit im Blister beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Trocken und nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kaltgeformte Aluminiumblister in Packungen zu 20 [N1], 50 [N2] und 100 [N3] Mantel-tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMER

40421.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. März 1997
Datum der letzten Verlängerung der
Zulassung: 30. Juni 2005

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt