

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arthrotec 50, tabletten met gereguleerde afgifte  
Arthrotec 75, tabletten met gereguleerde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat een maagsapresistente kern met 50 milligram of 75 milligram diclofenacnatrium, omhuld door een buitenlaag met 200 microgram misoprostol.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke 50 mg tablet bevat 1,3 mg gehydrogeneerde ricinusolie.  
Elke 50 mg tablet bevat 13,0 mg lactosemonohydraat.

Elke 75 mg tablet bevat 1,3 mg gehydrogeneerde ricinusolie.  
Elke 75 mg tablet bevat 19,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

Wit, rond en biconvex.

De Arthrotec 50 tablet is aan de ene zijde gemerkt met "SEARLE" boven "1411" en aan de andere zijde met viermaal 'A' in een cirkel.

De Arthrotec 75 tablet is aan de ene zijde gemerkt met "SEARLE" boven "1421" en aan de andere zijde met viermaal "A" rond de cirkelomtrek met "75" in het midden.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

Het bestanddeel diclofenac in Arthrotec is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van osteoartrose en reumatoïde artritis. Het bestanddeel misoprostol in Arthrotec is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten die dit nodig hebben voor de preventie van door NSAID's geïnduceerde maag- en duodenum-ulceratie.

#### 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*

Arthrotec 50: twee tot driemaal per dag 1 tablet, met voedsel.

Arthrotec 75: tweemaal per dag 1 tablet, met voedsel.

#### *Ouderen/ nier-, hart- en leverinsufficiëntie*

Bij ouderen of patiënten met leverinsufficiëntie of lichte tot matige nierinsufficiëntie is een aanpassing van de dosering niet nodig omdat de farmacokinetiek niet in klinisch relevante mate wordt gewijzigd. Niettemin dienen oudere patiënten en patiënten met nier-, hart- of leverinsufficiëntie nauwlettend te worden bewaakt (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Arthrotec 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 is gecontra-indiceerd bij:

- Patiënten met actieve peptische ulcera/bloedingen of perforatie met actieve gastro-intestinale bloeding of andere actieve bloedingen, 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 overgevoelig voor diclofenac, acetylsalicylzuur, andere NSAID's, misoprostol, andere prostaglandinen of andere bestanddelen van het product.
- Patiënten bij wie astma aanvallen, urticaria of acute rinitis bevorderd worden door acetylsalicylzuur of andere niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen.
- Een behandeling van perioperatieve pijn bij een coronaire bypassoperatie (CABG).
- Patiënten met ernstig nier- en leverfalen.
- Aangetoond congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifere arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Waarschuwingen

Gelijktijdig gebruik van diclofenac/misoprostol met systemische NSAID's, inclusief COX-2 remmers, dient te worden vermeden, behalve voor patiënten voor wie acetylsalicylzuur in lage dosis noodzakelijk is – voorzichtigheid is geboden bij dergelijke patiënten met een nauwlettende controle. Gelijktijdig gebruik van een systemische NSAID en een andere systemische NSAID kan de frequentie van maag-darmzweren en -bloedingen verhogen.

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

Arthrotec mag niet gebruikt worden tenzij zij doeltreffende anticonceptie gebruiken en zij geïnformeerd zijn over de risico's van het innemen van het product tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.6). Deze waarschuwing is ook opgenomen in de bijsluiters.

Op het etiket dient vermeld te worden: "Niet voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden tenzij doeltreffende anticonceptie wordt gebruikt".

Voorzorgen

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosis, gedurende een zo kort 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 geboden aangezien het gebruik van NSAID's kan leiden tot een verslechtering van de nierfunctie. Arthrotec dient bij de volgende aandoeningen alleen in uitzonderlijke omstandigheden en onder nauwlettende klinische bewaking te worden gebruikt: gevorderde leveraandoening en ernstige uitdroging.

In een groot onderzoek waar patiënten diclofenac ontvingen gedurende gemiddeld 18 maanden, werden ALAT-/ASAT-verhogingen waargenomen bij 3,1% van de patiënten. ALAT-/ASAT-verhogingen treden meestal op binnen 1-6 maanden. In klinische onderzoeken is hepatitis waargenomen bij patiënten die diclofenac ontvingen, en tijdens postmarketing-ervaring zijn andere leverreacties gemeld, waaronder geelzucht en leverfalen. Tijdens de diclofenac-/misoprostol-behandeling dient de leverfunctie periodiek te worden gecontroleerd. Indien diclofenac/misoprostol wordt gebruikt bij een verminderde leverfunctie is nauwlettende bewaking noodzakelijk. Indien abnormale levertesten aanhouden of verergeren, zich klinische verschijnselen en symptomen ontwikkelen die overeenkomen met leverziekte, of als zich systemische manifestaties voordoen, dient de behandeling met diclofenac te worden stopgezet.

De metabolieten van diclofenac worden voornamelijk door de nieren uitgescheiden (zie rubriek 5.2). De mate waarin de metabolieten zich kunnen ophopen bij patiënten met nierfalen is niet bestudeerd. Evenals bij andere NSAID's waarvan de metabolieten door de nieren worden uitgescheiden, dienen patiënten met een significante nierinsufficiëntie nauwlettender bewaakt te worden.

In zeldzame gevallen kunnen NSAID's, inclusief diclofenac/misoprostol, interstitiële nefritis, glomerulitis, papillaire necrose en het nefrotisch syndroom veroorzaken. NSAID's remmen de synthese van prostaglandine in de nier, hetgeen een ondersteunende rol heeft bij het behouden van de renale doorbloeding bij patiënten met een afgenomen renale bloedtoevoer en bloedvolume. Bij deze patiënten kan de toediening van een NSAID manifeste renale decompensatie versnellen. Dit wordt na het staken van de NSAID-behandeling normaal gesproken gevolgd door herstel van de toestand vóór de behandeling. Patiënten die het grootste risico lopen op zo'n reactie zijn patiënten met congestief hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, manifeste renale ziekte en ouderen. Deze patiënten dienen nauwlettend bewaakt te worden tijdens de NSAID-behandeling.

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of milde of gematigde vorm van congestief hartfalen zullen nauwlettend bewaakt en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming zijn gerapporteerd in associatie met een behandeling met NSAID's.

Net als bij alle NSAID's kan diclofenac/misoprostol leiden tot het ontstaan van nieuwe hypertensie of de verslechtering van bestaande hypertensie. Beide kunnen bijdragen aan de toename in de incidentie van cardiovasculaire voorvallen. NSAID's, inclusief diclofenac/misoprostol, dienen met

voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten met hypertensie. De bloeddruk dient nauwlettend te worden bewaakt bij de start van de therapie met diclofenac/misoprostol en gedurende de loop van de behandeling.

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 uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van diclofenac, in het bijzonder bij hoge doses (150 mg per dag) en bij een langdurige behandeling, geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico op ernstige arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte).

Artsen en patiënten dienen alert te blijven op het ontwikkelen van dergelijke bijwerkingen, zelfs bij het ontbreken van eerdere cardiovasculaire symptomen. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de verschijnselen en/of symptomen van ernstige cardiovasculaire toxiciteit en de te nemen maatregelen als deze optreden (zie rubriek 4.3).

#### *Bloed/maag-darmkanaal*

NSAID's, inclusief diclofenac/misoprostol, kunnen ernstige gastro-intestinale bijwerkingen veroorzaken zoals ontsteking, bloeding, ulceratie en perforatie van de maag, dunne darm of dikke darm, hetgeen fataal kan zijn. Als gastro-intestinale bloedingen of ulceraties optreden bij patiënten die diclofenac/misoprostol krijgen, dient de behandeling te worden gestaakt. Deze bijwerkingen kunnen op elk moment tijdens de behandeling ontstaan, met of zonder waarschuwingssignalen of bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen.

Patiënten met het grootste risico op het ontwikkelen van deze types gastro-intestinale complicaties door NSAID's zijn patiënten die behandeld worden met hogere doses, ouderen, patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, patiënten die gelijktijdig acetylsalicylzuur, corticosteroïden, selectieve serotonineheropnameremmers gebruiken, patiënten die alcohol drinken, of patiënten met een voorgeschiedenis van of met actieve gastro-intestinale aandoeningen zoals ulceratie, gastro-intestinale bloedingen of ontstekingscondities.

Daarom dient diclofenac/misoprostol voorzichtig gebruikt te worden bij deze patiënten en dient 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 gastro-intestinale toxiciteit, in het bijzonder ouderen dienen alle ongewone abdominale symptomen (voornamelijk gastro-intestinale bloedingen) te melden, vooral aan het begin van de behandeling. Men dient het advies te geven om voorzichtig te zijn aan patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen. Dit kunnen zijn: orale corticosteroïden, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of antistollingsmiddelen zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van NSAID's, met inbegrip van Arthrotec 75, met orale anticoagulantia verhoogt het risico op maag-darmbloeding en niet-maag-darmbloeding, en dient voorzichtig te gebeuren. Orale anticoagulantia zijn onder andere warfarine/anticoagulantia van het cumarine-type en nieuwe orale anticoagulantia (bijv. apixaban,

dabigatran, rivaroxaban). De antistolling/INR dient te worden bewaakt bij patiënten die warfarine/een anticoagulans van het cumarine-type nemen (zie rubriek 4.5).

Arthrotec kan, evenals andere NSAID's, de plaatjesaggregatie verminderen en de bloedingstijd verlengen. Extra toezicht wordt aanbevolen bij hematopoëtische aandoeningen of bij afwijkingen met onvolledige stolling of bij patiënten met een cerebrovasculaire bloeding in de voorgeschiedenis.

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

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

### *Huidreacties*

Ernstige huidreacties, sommige fataal, inclusief geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom), exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, en gegeneraliseerde bulleuze fixed-drugruptie zijn zeer zelden gemeld in relatie tot het gebruik van diclofenac (zie rubriek 4.8). Patiënten blijken het grootste risico op deze bijwerkingen te hebben aan het begin van de behandeling. In de meeste gevallen beginnen de bijwerkingen binnen de eerste maand van de behandeling. Diclofenac/misoprostol dient te worden gestaakt bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, mucosale laesies of andere tekenen van overgevoeligheid.

### *Overgevoeligheid*

NSAID's zouden het optreden van bronchospasme kunnen uitlokken bij patiënten die lijden aan of een voorgeschiedenis hebben van bronchiale astma of een allergische aandoening.

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.

### *Langdurige behandeling*

Alle patiënten die langdurig behandeld worden met NSAID's dienen uit voorzorg bewaakt te worden (bijv. nier-, leverfunctie en bloedbeeld). Gedurende langdurige, hoog gedoseerde behandeling met analgetica/anti-inflammatoire geneesmiddelen kan hoofdpijn voorkomen. Deze mag niet behandeld worden met hogere doses van het geneesmiddel.

- Arthrotec zou koorts en dus een onderliggende infectie kunnen 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 gehydrogeneerde ricinusolie die maagklachten en diarree kan veroorzaken.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

NSAID's kunnen de natriuretische werkzaamheid van diuretica verminderen door remming van de intrarenale synthese van prostaglandinen. Gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica kan geassocieerd zijn met een toename van het kaliumgehalte in het serum, wat het noodzakelijk maakt dit gehalte te bewaken.

NSAID's zoals diclofenac kunnen vanwege hun effect op de renale prostaglandines de nefrotoxiciteit van ciclosporine verhogen. Wanneer diclofenac 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 de patiënt nauwlettend te bewaken ter controle op tekenen van toxiciteit.

Er bestaat een mogelijk verhoogd risico op nefrotoxiciteit wanneer NSAID's gegeven worden met tacrolimus.

Steady state plasmaspiegels van lithium en digoxine kunnen verhoogd worden, terwijl de spiegels van ketoconazol verlaagd kunnen worden.

Farmacodynamische studies met diclofenac hebben geen versterking van orale hypoglykemica en anticoagulantia aangetoond. Daar interacties met andere NSAID's zijn gemeld, is niettemin voorzichtigheid en adequate bewaking geboden (zie verklaring betreffende plaatjesaggregatie onder Voorzorgen).

In verband met de verminderde plaatjesaggregatie is voorzichtigheid geboden wanneer Arthrotec gebruikt wordt met anticoagulantia. NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine, antistollingsmiddelen zoals acetylsalicylzuur en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) versterken en daardoor het risico op gastro-intestinale bloedingen 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 relevantie van deze interactie is niet bekend; hoewel gelijktijdige toediening van diclofenac/misoprostol en acetylsalicylzuur, zoals met andere NSAID's, over het algemeen niet wordt aanbevolen vanwege het potentiële risico op verhoogde maag-darmbijwerkingen.

Gevalen van hypo- en hyperglykemie zijn gerapporteerd wanneer diclofenac was geassocieerd met antidiabetica.

Wanneer methotrexaat tegelijkertijd wordt toegediend met NSAID's is voorzichtigheid geboden vanwege de mogelijke versterking van toxiciteit van methotrexaat door NSAID's als gevolg van een toename van de plasmaspiegels van methotrexaat, vooral bij patiënten die hoge doses methotrexaat krijgen.

Door gelijktijdig gebruik met andere NSAID's of met corticosteroiden kan de frequentie van gastro-intestinale ulceratie of bloeding en van bijwerkingen in het algemeen toenemen.

Antihypertensiva waaronder diuretica, remmers van het angiotensine converterend enzym (ACE-remmers), angiotensine-II-antagonisten (AIIA) en bètablokkers: NSAID's kunnen de werkzaamheid van diuretica en andere antihypertensiva, waaronder ACE-remmers, AIIA en bètablokkers, verminderen.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (bijv. uitgedroogde patiënten of oudere patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie), kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer of een AIIA en/of diuretica met een cyclo-oxygenaseremmer de nierfunctie verder verslechteren. Tevens kan mogelijk acuut nierfalen optreden, dat vaak reversibel is. Men dient rekening te houden met het voorkomen van deze interacties bij patiënten die diclofenac/misoprostol gebruiken in combinatie met een ACE-remmer of een AIIA en/of diuretica.

Antacida zouden de absorptie van diclofenac kunnen vertragen. Aangetoond is dat magnesium-bevattende antacida diarree geassocieerd met misoprostol verergeren.

De resultaten van dieronderzoek duiden erop dat NSAID's het risico op convulsies geassocieerd met chinolon-antibiotica kunnen vergroten. Patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, zouden een verhoogd risico op het ontwikkelen van convulsies kunnen hebben.

NSAID's dienen na gebruik van mifepriston 8-12 dagen niet gebruikt te worden, aangezien NSAID's het effect van mifepriston kunnen verminderen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac gelijktijdig wordt voorgeschreven met lichte CYP2C9-remmers (zoals sulfapyrazon en voriconazol), hetgeen zou kunnen leiden tot een aanzienlijke verhoging van de piekplasmaconcentraties en blootstelling aan diclofenac als gevolg van remming 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 is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen en vrouwen die zwanger willen worden.

##### *Misoprostol:*

Misoprostol wekt contracties van de uterus op en wordt geassocieerd met abortus, voortijdige geboorte, foetaal sterven 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 (hersenen- 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:*

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatief 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 waargenomen 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 zich snel na het begin van de behandeling voordoen en zijn doorgaans reversibel 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;
- renale disfunctie (zie hierboven).

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

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses 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 metaboliëten via de borstvoeding zijn over het algemeen niet bekend. Diarree daarentegen is een algemeen erkende bijwerking van misoprostol en kan bij zuigelingen van moeders die borstvoeding geven optreden. Arthrotec mag daarom 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, met inbegrip van diclofenac/misoprostol, te worden overwogen.

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

Patiënten die tijdens het gebruik van NSAID's last hebben van duizeligheid of andere stoornissen van het centraal zenuwstelsel, dienen geen voertuigen te besturen of machines te bedienen. Arthrotec heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De incidentie van bijwerkingen gemeld in gecontroleerde klinische studies waar Arthrotec was toegediend aan meer dan 2.000 patiënten, wordt in de tabel hieronder benoemd. Daarnaast zijn er bijwerkingen vastgesteld tijdens post-marketingbewaking en kan de frequentie van sommige bijwerkingen niet op basis van de beschikbare gegevens worden geschat. De meest frequente bijwerkingen 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 maag-darmbijwerkingen van diclofenac/misoprostol dat drie keer per dag werd gegeven.

##### Tabel met bijwerkingen

Systeem/ orgaanklasse	Ze er vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Ze er zelden (<1/10.000)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Vaginale infectie			
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Trombocytopenie, leukopenie			Aplastische anemie, agranulocytose, hemolytische anemie, plaatjesaggregatieremming
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoelighed	Anafylactische reactie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verminderde eetlust			Vochttretentie
Psychische stoornissen		Insomnia	Depressie, angst	Nachtmerries		Psychotische stoornis, desoriëntatie, stemming veranderd, prikkelbaarheid
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid	Cerebrovasculair accident, somnolentie, tremor, paresthesie			Aseptische meningitis <sup>1</sup> , convulsie, geheugenvermindering, dysgeusie

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
Oog- aandoeningen			Gezichts- vermogen wazig			Gezichts- vermogen afgenomen
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen			Oorsuizen			
Hart- aandoeningen			Hartfalen, myocardinfarct, hartkloppingen			Kounis-syndroom
Bloedvat- aandoeningen			Hypertensie	Hypotensie		Shock, vasculitis
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Dyspneu	Pneumonitis		Astma
Maag- darmstelsel- aandoeningen	Abdominale pijn, diarree <sup>2</sup> , nausea, dyspepsie	Gastritis, braken, flatulentie, oprisping, constipatie, peptisch ulcus, maag-darmstel- selulcus, duodenitis, oesofagitis	Stomatitis, melaena, mondulceratie, droge mond, maag- darmstelsel- bloeding <sup>3</sup>	Pancreatitis, hematemese, colitis, oesofagus- aandoening, glossitis		Gastro- intestinale perforatie <sup>3</sup> , ziekte van Crohn, tongedeem
Lever- en gal- aandoeningen				Hepatitis, geelzucht	Leverfalen	Hepatitis fulminant
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Rash, pruritus	Purpura, urticaria	Angio-oedeem, bulleuze dermatitis, lichtgevoelig- heidsreactie, alopecia		Erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse <sup>4</sup> , fixed- drugruptie, gegeneraliseerde bulleuze fixed- drugruptie, Stevens-Johnson- syndroom <sup>4</sup> , exfoliatieve dermatitis <sup>4</sup> , Henoch- Schönlein purpura, mucocutane rash, rash vesiculair, DRESS- syndroom
Nier- en urine- aandoeningen						Nierfalen, acuut nierfalen, nier papillaire necrose, tubulo- interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom,

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
						proteïnurie, hematurie, glomerulonefritis , glomerulonefritis minimale letsels, glomerulonefritis membraneus, nierinsufficiëntie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium						Foetale dood, onvolledige miskraam, vroeggeboorte, anafylactoïde zwangerschapssy ndroom, retentie van placenta of membranen, abnormale baarmoeder- contracties
Voortplan- tingsstelsel- en borst- aandoeningen			Menorragie, metrorragie, vaginale hemorragie, postmeno- pauzale hemorragie, menstruatie- stoornis	Borstpijn, dysmenorroe		Baarmoederlijke bloeding, baarmoeder- spasme, infertiliteit (vrouwelijke vruchtbaarheid verminderd)
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen		Foetale misvormingen				
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen			Borstkaspijn, gezichtsedeem, oedeem <sup>5</sup> , pyrexie, rillingen, vermoeidheid			Ontsteking
Onderzoeken		Alanineaminotr ansferase verhoogd, bloedalkalische fosfatase verhoogd, hematocriet verlaagd	Bloedbilirubine verhoogd, aspartaataminot ransferase verhoogd			
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties						Baarmoeder- ruptuur, Baarmoeder- perforatie

<sup>1</sup> Symptomen van aseptische meningitis (stijve nek, hoofdpijn, nausea, braken, koorts of verlaagd bewustzijn) werden gerapporteerd gedurende de behandeling met NSAID's. Patiënten die lijden aan

een auto-immuunziekte (bv. lupus erythematosus, gemengde bindweefselandoeningen) lijken gevoeliger.

<sup>2</sup> Diarree is meestal zwak tot matig en van voorbijgaande aard en kan worden geminimaliseerd door Arthrotec met voedsel in te nemen en door het gebruik van antacida die voornamelijk magnesium bevatten, te vermijden.

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

<sup>4</sup> Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, werden zeer zelden gemeld (zie rubriek 4.4).

<sup>5</sup> In het bijzonder bij patiënten met hypertensie of verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Gezien het gebrek aan precieze en/of betrouwbare gegevens van aantallen, geeft het systeem van spontane melding van bijwerkingen dat gebruikt is voor de verzameling van postmarketing-veiligheidsgegevens, geen medisch betekenisvolle *frequenties van voorkomen* van ieder ongewenst effect.

Met betrekking tot de *relatieve frequentie van meldingen* van bijwerkingen tijdens de postmarketing-surveillance, waren de bijwerkingen op maag-darmstelselniveau door de vergunninghouder het vaakst ontvangen (gemiddeld 45% van alle casusrapporten in de bedrijfsveiligheidsdatabase), gevolgd door de huid-/overgevoeligheidsreacties, hetgeen in overeenstemming is met het bekende bijwerkingenprofiel van de NSAID-geneesmiddelengroep.

### **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 rubriek 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

De toxische dosis van Arthrotec is niet vastgesteld en de ervaring met overdosering is zeer beperkt. Versterking van de farmacologische effecten kan voorkomen 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 kunnen wijzen op een overdosering van misoprostol zijn sedatie, tremor, convulsies, dyspneu, abdominale pijn, diarree, koorts, hartkloppingen, hypotensie of bradycardie.

#### Behandelbeleid

Na een overdosering van Arthrotec moeten patiënten met ondersteunende en symptomatische zorg worden behandeld. Er zijn geen specifieke antidota. Het gebruik van geactiveerde kool als eerste

lijnsbehandeling kan helpen om de absorptie van Arthrotec te reduceren. In geval van een overdosering dient de nierfunctie te worden gemonitord. 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 is een niet-steroïdaal, anti-inflammatoir geneesmiddel, dat effectief is bij het behandelen van de verschijnselen en symptomen van gewrichtsaandoeningen.

Deze werking is een gevolg van de aanwezigheid van diclofenac dat ontstekingsremmende en analgetische eigenschappen heeft.

Arthrotec bevat ook het gastroduodenale mucosa-beschermende bestanddeel misoprostol, een synthetisch prostaglandine E<sub>1</sub>-analoog dat verschillende factoren die de slijmvliesintegriteit handhaven, versterkt.

Bij tweemaal daagse toediening van Arthrotec 75 wordt 200 microgram minder misoprostol gegeven dan bij driemaal per dag een tablet Arthrotec 50, terwijl de dagdosis diclofenac hetzelfde is (150 mg). Dit kan een betere therapeutische ratio bieden voor bepaalde patiënten.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische profielen na een orale toediening van een enkelvoudige dosis of meervoudige dosissen van diclofenacnatrium en misoprostol, toegediend als Arthrotec zijn vergelijkbaar met de profielen indien beide middelen als afzonderlijke tabletten worden toegediend. Er zijn geen farmacokinetische interacties tussen beide bestanddelen buiten een kleine vermindering van de C<sub>max</sub> van diclofenacnatrium wanneer het samen met misoprostol wordt toegediend.

Diclofenacnatrium wordt na orale toediening (nuchter) volledig geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. Als gevolg van de eerste leverpassage is slechts 50% van de geabsorbeerde dosis systemisch beschikbaar. Piek-plasmaspiegels worden binnen 2 uur bereikt (spreiding 1-4 uur) wanneer het nuchter als een enkelvoudige dosis wordt toegediend. Na een maaltijd verhoogt de T<sub>max</sub> van diclofenac tot 4 uur. De oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) is evenredig met de dosis tussen 25 mg en 150 mg. De steady state absorptie van diclofenac is verminderd na toediening van Arthrotabletten met voedsel, C<sub>max</sub> en AUC verminderen respectievelijk met ongeveer 40% en 20%.

De terminale halfwaardetijd is ongeveer 2 uur. Klaring en distributievolume zijn respectievelijk ongeveer 350 ml/minuut en 550 ml/kg. Meer dan 99% van diclofenacnatrium wordt reversibel gebonden aan humaan plasma-albumine. Er is aangetoond dat dit niet afhankelijk is van 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, gebaseerd op de medische voorgeschiedenis/ervaring met andere CYP2C9-substraten, dient diclofenac voorzichtig te worden toegediend omdat ze abnormaal hoge plasmaspiegels kunnen hebben door een verminderde metabolische klaring.

Diclofenacnatrium wordt geëlimineerd door metabolisme gevolgd door renale en biliaire excretie van glucuronide en sulfaatconjugaten van de metabolieten. Ongeveer 65% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden en 35% in de gal. Minder dan 1% wordt uitgescheiden als onveranderde werkzame stof.

Misoprostol wordt snel en uitgebreid geabsorbeerd. Het ondergaat een snelle omzetting tot de werkzame metaboliet misoprostolzuur, dat geëlimineerd wordt met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 30 minuten. Er is geen accumulatie van misoprostolzuur waargenomen in studies met meervoudige doses, terwijl de plasma steady state binnen 2 dagen werd bereikt. De serum-eiwitbinding van misoprostolzuur is minder dan 90%. Ongeveer 73% van de toegediende dosis wordt uitgescheiden in de urine, voornamelijk als biologisch inactieve metabolieten. Bij patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie waren  $t_{1/2}$  (eliminatiehalfwaardetijd),  $C_{max}$  en AUC verhoogd in vergelijking met controles, maar er was geen duidelijke correlatie tussen de mate van verminderde nierfunctie en AUC. Bij patiënten met totaal nierfalen was de AUC ongeveer verdubbeld bij vier van de zes patiënten.

Studies met enkelvoudige en meervoudige doses zijn uitgevoerd, waarbij de farmacokinetiek van Arthrotec werd vergeleken met de afzonderlijke toediening van de bestanddelen diclofenac en misoprostol. Bio-equivalentie tussen de beide toedieningsvormen van diclofenac is aangetoond voor de AUC en de absorptiesnelheid ( $C_{max}/AUC$ ). In steady state vergelijkingen was bio-equivalentie onder nuchtere condities aantoonbaar voor de AUC. Voedsel verminderde de snelheid en mate van absorptie van diclofenac voor zowel Arthrotec als gelijktijdig toegediend diclofenac. Ondanks de vrijwel identieke gemiddelde AUC's tijdens steady state bij voeding, is statistische bio-equivalentie niet vastgesteld. Dit is echter het gevolg van de brede variatiecoëfficiënten in deze studies die samenhangen met een ruime inter-individuele variabiliteit in tijd tot absorptie en de uitgebreide eerste leverpassage die optreedt met diclofenac.

Bio-equivalentie is aantoonbaar voor de AUC (0-24 uur), indien de steady state farmacokinetiek van Arthrotec 75 tweemaal daags toegediend wordt vergeleken met Arthrotec 50 driemaal daags. Beide behandelingen bestaan uit een dagelijkse dosis van in totaal 150 mg diclofenac.

Met betrekking tot de toediening van misoprostol werd bio-equivalentie aangetoond na een enkelvoudige dosis van Arthrotec of van misoprostol alleen. Onder steady state condities verlaagt voedsel de  $C_{max}$  van misoprostol na toediening van Arthrotec, terwijl de absorptie enigszins wordt vertraagd. De AUC is equivalent.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit onderzoek bij gelijktijdige toediening bij proefdieren blijkt dat toevoeging van misoprostol de toxische effecten van diclofenac niet versterkt. De combinatie is evenmin teratogeen of mutageen. De afzonderlijke bestanddelen tonen geen bewijs voor potentiële carcinogeniteit.

Misoprostol veroorzaakt in veelvouden van de aanbevolen therapeutische dosering bij proefdieren hyperplasie van het maagslijmvlies. Deze typische reactie op E-prostaglandinen is reversibel na het staken van de toediening van de stof.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Arthrotec 50 tabletten bevatten:

*Kern:*

Lactosemonohydraat

Microkristallijn cellulose (E460)  
Maïszetmeel  
Povidon K-30 (E1201)  
Magnesiumstearaat (E470b)

*Deklaag/coating:*

Methylacrylzuur co-polymeer type C  
Natriumhydroxide (E524)  
Talk (E553b)  
Triethylcitraat (E1505)  
Microkristallijn cellulose (E460)  
Hypromellose (E464)  
Crospovidon (E1202)  
Gehydrogeneerde ricinusolie  
Colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Arthrotec 75 tabletten bevatten:

*Kern:*

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Maïszetmeel  
Povidon K-30 (E1201)  
Magnesiumstearaat (E470B)

*Deklaag/coating:*

Methylacrylzuur-copolymeer type C  
Natriumhydroxide (E524)  
Talk (E553b)  
Tri-ethylcitraat (E1505)  
Hypromellose (E464)  
Crospovidon (E1202)  
Gehydrogeneerde ricinusolie  
Colloïdaal siliciumdioxide (E551)  
Microkristallijne cellulose (E460)

## **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 50: Kartonnen doos met 30 of 90 tabletten in koud gevormde aluminium blisterverpakkingen.

Arthrotec 75: Kartonnen doos met 10, 20, 30, 60, 90, 100 of 140 tabletten in koud gevormde aluminium blisterverpakkingen.

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 bv  
Rivium Westlaan 142,  
2909 LD Capelle a/d IJssel

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

Ingeschreven in het register onder:

Arthrotec 50, tabletten met gereguleerde afgifte	RVG 16410
Arthrotec 75, tabletten met gereguleerde afgifte	RVG 20871

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Arthrotec 50: 26 januari 1994  
Arthrotec 75: 24 januari 1997

Datum van laatste verlenging:

Arthrotec 50: 26 januari 2014  
Arthrotec 75: 23 januari 2007

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEXT**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 20 augustus 2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van de CBG

25G24