

1. LEGEMIDLETS NAVN

Arthrotec 50 mg/0,2 mg tabletter med modifisert frisetting

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Diklofenaknatrium 50 mg, misoprostol 0,2 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 19,5 mg laktosemonohydrat.

Hver tablett inneholder 1,3 mg hydrogenert ricinusolje

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett med modifisert frisetting

Tablettene er hvite, runde, bikonvekse, ø10 mm, merket med 'AAAA' på den ene siden, og 'SEARLE 1411' på den andre siden.

Kjernen inneholder diklofenaknatrium med et magesaftresistent overtrekk og misoprostol i ytterlaget (modifisert frisetting).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt og artrose hos voksne pasienter når NSAIDs er nødvendig til tross for legemiddelrelaterte ventrikkel- og duodenalsår i anamnesen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

1 tablett 2-3 ganger daglig direkte etter måltid.

Tablettene skal svelges hele, skal ikke tygges, knuses, deles eller oppløses i vann.

Bivirkninger kan reduseres ved å bruke laveste effektive dose som gir symptomlindring, i kortest mulig tid (se 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Aktivt magesår/-blødning eller perforasjon. Aktiv gastrointestinal blødning eller andre aktive blødninger, for eksempel cerebrovaskulære blødninger.

Fertile kvinner som ikke bruker effektive prevensjonsmidler (se pkt. 4.4, 4.6 og 4.8).

Overfølsomhet for diklofenak, acetylsalisylsyre, andre NSAIDs, misoprostol eller andre prostaglandiner, eller noen av hjelpestoffene i preparatet listet opp i pkt. 6.1.

Hos pasienter der acetylsalisylsyre eller andre NSAID har forårsaket astma, nesepolypper, angioødem, urticaria eller akutt rhinitt. Graviditet (se pkt. 4.6). Også kontraindisert hos kvinner som planlegger graviditet. Behandling av perioperativ smerte i forbindelse med koronar bypasskirurgi. Pasienter med alvorlig nyre- eller leversvikt. Hjertesvikt (NYHA II-IV), iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom, og/eller cerebrovaskulær sykdom.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig bruk med andre systemiske NSAIDs (inkludert cox-2-hemmere) bør unngås. Bruk av flere systemiske NSAIDs samtidig kan øke forekomsten av gastrointestinale sår og blødninger.

Hos fertile kvinner (se også pkt. 4.3) skal Arthrotec ikke brukes med mindre de bruker effektive prevensjonsmidler og har blitt advart om risikoen ved å ta dette legemidlet under graviditet (se pkt. 4.6). Ved mistanke om graviditet skal preparatet seponeres.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt ved bruk av preparatet til barn er ikke undersøkt.

Bivirkninger kan reduseres ved å bruke laveste effektive dose som gir symptomlindring, i kortest mulig tid (se pkt. 4.2 og GI- og kardiovaskulær risiko under)

Effekter på nyrer, hjerte og lever

Forsiktighet utvises hos pasienter med nyre-, hjerte-, eller leversykdommer, samt hos eldre, ettersom NSAIDs kan føre til en svekkelse av nyrefunksjonen. Som for andre NSAID bør blod-, lever- og nyrefunksjon kontrolleres ved langtidsbehandling.

Forsiktighet utvises ved oppstart av behandling av pasienter som er dehydrert eller av andre årsaker har en risiko for nedsatt blodvolum. Dosen bør holdes lavest mulig, og nyrefunksjonen bør monitoreres.

I en stor studie hvor pasientene fikk diklofenak i gjennomsnittlig 18 mnd, ble det observert økte ALAT/ASAT-verdier hos 3,1 % av pasientene. Eventuell økning i ALAT/ASAT-verdier vil vanligvis oppstå i løpet av 1-6 måneder.

I kliniske studier har det vært observert hepatitt hos pasienter som fikk diklofenak. Etter markedsføring har det også vært rapportert om andre leverreaksjoner, inkludert gulsott og leversvikt. Leverfunksjonen bør monitoreres regelmessig under behandling med diklofenak/misoprostol, og tett oppfølging er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Behandlingen med diklofenak bør seponeres dersom unormale leverfunksjonstester vedvarer eller forverres, dersom kliniske tegn og symptomer forenlig med leversykdom utvikler seg, eller hvis systemiske manifestasjoner oppstår.

Diklofenak-metabolitter elimineres hovedsakelig i nyrene (se pkt. 5.2). Det er ikke undersøkt i hvilken utstrekning metabolitter akkumuleres hos pasienter med nyresvikt. Pasienter med betydelig svekket nyrefunksjon bør overvåkes nøye ved bruk av NSAIDs.

I sjeldne tilfeller kan NSAIDs, inkludert diklofenak/misoprostol, forårsake interstitiell nefritt, glomerulitt, papillenekrose og nefrotisk syndrom. NSAIDs hemmer syntesen av renale prostaglandiner, som har betydning for opprettholdelse av renal perfusjon hos pasienter med redusert blodstrøm og blodvolum. Hos slike pasienter kan behandling med NSAIDs føre til redusert nyrefunksjon/nyresvikt. Nyrefunksjonen vil vanligvis returnere til utgangspunktet ved seponering av NSAIDs. Pasienter med hjertesvikt, levercirrhose, nefrotisk syndrom, nyresykdom, og eldre har størst risiko for slik påvirkning, og skal overvåkes nøye ved behandling med NSAIDs.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter

Monitorering og veiledning er nødvendig for pasienter som tidligere har hatt hypertensjon og/eller mild til moderat hjertesvikt, fordi væskeretensjon og ødem er rapportert under behandling med NSAIDs.

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av diklofenak, spesielt i høye doser (150 mg daglig) og ved langtidsbehandling, kan være forbundet med en liten økning i risiko for alvorlige arterielle tromboser (for eksempel hjerteinfarkt eller hjerneslag). Den relative økningen av denne

risikoen synes å være tilsvarende hos de med eller uten kjent kardiovaskulær sykdom eller risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom. Imidlertid kan pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom eller risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom ha større risiko når det gjelder absolutt forekomst, på grunn av deres økte rate ved baseline.

Lege og pasient bør være oppmerksomme på en eventuell utvikling av slike hendelser, selv om kardiovaskulære symptomer ikke er opplevd tidligere. Pasienter bør informeres om tegn og/eller symptomer på alvorlig kardiovaskulær toksisitet, og hva de bør gjøre hvis disse oppstår (se pkt. 4.3).

Hypertensjon kan oppstå, eller eksisterende hypertensjon forverres, ved bruk av NSAIDs. Dette kan bidra til en økt forekomst av kardiovaskulære hendelser. Forsiktighet bør utvises ved bruk av NSAIDs hos pasienter med hypertensjon. Blodtrykket bør følges nøye ved oppstart av behandling, og videre gjennom hele behandlingsperioden.

Pasienter med signifikante risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (for eksempel hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking) bør bare behandles med diklofenak etter nøye vurdering. Siden de kardiovaskulære risikoene kan øke med økt dose og varighet av behandling, bør laveste effektive dose brukes i kortest mulig tid. Pasientens behov for behandling av symptomer og respons på behandlingene skal evalueres jevnlig.

NSAIDs, inklusive diklofenak, hemmer platedannelsen og forlenger blødningstiden. Ekstra oppfølging anbefales ved hematopoietiske tilstander eller ved koagulasjonsdefekter, eller hos pasienter med tidligere cerebrovaskulær blødning.

Gastrointestinale effekter

Gastrointestinal blødning, sår, betennelser og perforasjon har vært rapportert for alle NSAIDs og kan oppstå når som helst under behandlingen. Dette kan oppstå med eller uten forvarsel eller tidligere alvorlige plager. Slike bivirkninger kan være fatale. Hvis gastrointestinale blødninger eller sår oppstår under behandling med NSAIDs, bør behandlingen avsluttes.

Risikoen for gastrointestinal blødning, sår eller perforasjon øker med høyere NSAIDs-dose, er økt hos pasienter med tidligere sår, særlig hvis såret har vært komplisert av blødning og perforasjon, og hos eldre. Diklofenak/misoprostol bør derfor brukes med forsiktighet til slike pasienter, og behandlingen bør startes med laveste tilgjengelige dose.

Det bør utvises forsiktighet ved tidligere gjentatte episoder med magesår/-blødning. Økt risiko for gastrointestinale anastomoselakkasje kan være forbundet ved bruk av NSAIDs, inkludert diklofenak. En grundig medisinsk overvåking og forsiktighet ved bruk av diklofenak etter gastrointestinal kirurgi anbefales.

Pasienter, særlig eldre, med tidligere gastrointestinal toksisitet bør anmodes om å kontakte legen sin ved uvanlige abdominale symptomer (særlig blødning) – spesielt under oppstart av behandlingen. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som har et jevnlig inntak av alkohol, eller som samtidig benytter legemidler som øker faren for sår eller blødning, som orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer) eller midler med platehemmende effekt, som acetylsalisylsyre (se pkt. 4.5).

NSAIDs bør gis med forsiktighet til pasienter med gastrointestinal sykdom (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom), da slik sykdom kan forverres.

Hudreaksjoner / hypersensitivitet

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er rapportert i svært sjeldne tilfeller ved bruk av NSAIDs (se pkt. 4.8). Slike bivirkninger kan være dødelige. Pasientene synes å være mest utsatt for denne type reaksjoner tidlig i behandlingen, de fleste tilfellene oppstår i løpet av første behandlingsmåned. NSAIDs bør seponeres dersom pasienten får utslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på hypersensitivitet.

NSAIDs kan utløse bronkospasme hos pasienter med aktiv eller tidligere bronkialastma eller allergisk sykdom.

Som med andre NSAID kan allergiske reaksjoner, inkludert anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, også forekomme i sjeldne tilfeller med diklofenak, uten tidligere eksponering for legemiddelet. Overfølsomhetsreaksjoner kan også utvikle seg til Kounis syndrom, en alvorlig allergisk reaksjon som kan resultere i hjerteinfarkt. Symptomer kan omfatte brystmerter som oppstår i forbindelse med en allergisk reaksjon på diklofenak.

Samtidig bruk med orale antikoagulantia

Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av NSAIDs, inklusiv diklofenak/misoprostol, med andre orale antikoagulantia, da det vil medføre en økt risiko for både gastrointestinale og andre typer blødninger. Orale antikoagulantia omfatter både warfarin og kumarin, samt nye orale antikoagulantia (for eksempel apiksaban, dabigatran og rivaroksaban). Koagulasjonsparametre/INR bør måles hos pasienter som bruker et legemiddel av warfarin/kumarin-typen (se pkt. 4.5).

Langtidsbruk

Ved langtidsbruk (>3 mnd) av analgetika med inntak annenhver dag eller oftere, kan hodepine utvikles eller forverres. Hodepine utløst av overforbruk av analgetika (MOH – medication-overuse headache) bør ikke behandles med doseøkning. I slike tilfeller bør bruken av analgetika seponeres i samråd med lege.

Generelt

Ved å redusere inflammasjon, reduserer diklofenak nytten av kliniske symptomer som for eksempel feber, som metode for å oppdage infeksjoner.

Informasjon om hjelpestoffer

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Arthrotec inneholder også hydrogenert ricinusolje, som kan forårsake urolig mage og diaré.

Arthrotec inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antacida: Antacida kan forsinke absorpsjonen av diklofenak. Magnesium-antacida er vist å forsterke misoprostol-indusert diaré.

Antidiabetika: NSAIDs kan hemme metabolismen av antidiabetika, og dermed gi økt effekt av antidiabetika. Diklofenak/misoprostol bør gis med forsiktighet til pasienter som får insulin eller orale antidiabetika.

Antihypertensiva, inklusive diuretika, betablokkere, ACE-hemmere og angiotensin II-hemmere:

NSAIDs kan motvirke den diuretiske effekten av furosemid og bumetanid, muligens via hemning av prostaglandinsyntesen. Samtidig behandling med kaliumsparende diuretika kan være assosiert med økt serumkaliumnivå og serumkalium bør monitoreres. NSAIDs (unntatt sulindak) motvirker den antihypertensive effekten av betablokkere. NSAIDs (unntatt sulindak) kan også motvirke den antihypertensive effekten av tiazider, betablokkere og ACE-/angiotensin II-hemmere.

Hos pasienter med redusert nyrefunksjon (for eksempel dehydrerte pasienter eller eldre) kan samtidig administrering av en cox-hemmer med en ACE-/angiotensin II-hemmer og/eller diuretika dessuten gi økt svekkelse av nyrefunksjonen og øke risikoen for akutt nyresvikt. Dette er vanligvis reversibelt. Disse interaksjonene bør tas i betraktning hos pasienter som tar diklofenak/misoprostol samtidig med en ACE-/angiotensin II-hemmer og/eller diuretika, og det bør utvises spesiell forsiktighet hos eldre. Pasienten bør være tilstrekkelig hydrert, og behovet for overvåking av nyrefunksjonen bør evalueres ved behandlingsstart og deretter periodisk.

Antikoagulantia: NSAIDs-hemmer trombocyttaggregasjon og skader slimhinnen i gastrointestinalkanalen, dette kan føre til økt risiko for gastrointestinale blødninger hos pasienter som står på antikoagulantia. Risikoen er spesielt stor ved samtidig behandling med et NSAID-preparat og et dikumarolpreparat (warfarin). Kombinasjonen bør derfor unngås. Begge preparater metaboliseres via CYP 2C9. NSAIDs hemmer metabolismen av disse antikoagulantia (warfarin), og forsterker dermed warfarinets effekt på blødningstiden. Dersom kombinasjonsbehandling er nødvendig, bør blødningstiden monitoreres.

Ciklosporin: NSAIDs samtidig med ciklosporin anses å kunne øke risikoen for nyretoksisitet pga. nedsatt syntese av prostasyklin i nyren. Ved kombinasjonsbehandling vil systemisk eksponering av diklofenak fordobles. Man bør starte med lavest mulig dose av diklofenak/misoprostol og nyrefunksjonen skal følges nøye for tegn på toksisitet.

Digoksin: Forhøyet nivå av digoksin er rapportert hos pasienter som behandles med digoksin og diklofenak. Pasientene bør monitoreres for digoksintoksisitet.

Etanol: Samtidig bruk av etanol og NSAIDs øker blødningsfaren.

Ketokonazol: NSAIDs kan gi reduserte nivåer av ketokonazol.

Kortikosteroider: Økt risiko for gastrointestinale sår og blødninger.

Litium: Flere NSAIDs hemmer renal clearance av litium, hvilket fører til økt serumkonsentrasjon av litium. Kombinasjonen bør unngås dersom det ikke er mulig med frekvente serumkontroller av litium for å kontrollere dosen.

Metotreksat: NSAIDs hemmer den tubulære sekresjonen, det kan også være metabolsk interaksjon, med derav minsket clearance. Dette fører til risiko for forsterket effekt av metotreksat. Ved høydosebehandling av metotreksat bør samtidig bruk av NSAIDs unngås. En eventuell interaksjon mellom NSAIDs og metotreksat skal overveies også ved lavdosebehandling med metotreksat, spesielt for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

NSAIDs: Samtidig bruk av diklofenaknatrium og andre NSAIDs anbefales ikke pga. økt mulighet for gastrointestinal toksisitet, og liten eller ingen økning i effekten.

Platehemmere og selektive serotonin reopptakshemmere (SSRIer): Økt risiko for gastrointestinal blødning.

Probenecid: Samtidig behandling med probenecid gir redusert utskillelse og derav økt effekt av NSAIDs.

Takrolimus: Det er en mulig økt risiko for nyretoksisitet ved samtidig administrering av NSAIDs.

Potente CYP2C9-hemmere: Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av diklofenak og potente CYP2C9-hemmere (som sulfinpyrazon og vorikonazol). Samtidig bruk kan resultere i en betydelig økning i maksimal plasmakonsentrasjon og eksponering av diklofenak på grunn av hemming av metabolismen av diklofenak. Vorikonazol økte C_{max} og AUC for diklofenak (50 mg enkeltdose) med henholdsvis 114 % og 78 %. Hemmes CYP2C9 vil økt konsentrasjon av diklofenak gi større risiko for bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Arthrotec er kontraindisert ved graviditet samt hos kvinner som planlegger graviditet.

Misoprostol:

Misoprostol induserer uteruskontraksjoner og er assosiert med abort, prematur fødsel, fosterdød og fostermisdannelser. Det er rapportert ca. 3 ganger økning i risiko for misdannelser ved eksponering for misoprostol i første trimester i et svangerskap, sammenlignet med 2 % forekomst i kontrollgruppen. Prenatal eksponering for misoprostol har særlig vært assosiert med Möbius-syndrom (medfødte ansiktslammelser som fører til hypomimi, problemer med suging og svelging og øyebevegelser, med eller uten misdannelser i armer og bein); amnionbånd-syndrom (blant annet misdannelser i armer og bein/amputasjoner, spesielt klumpfot, medfødt mangel på hånd/hender (acheiri), for få fingre eller tær (oligodaktyli) og ganespalte), og anomalier i sentralnervesystemet (cerebrale og kraniale misdannelser som anencefali, hydrocefali, cerebellær hypoplasi, nevrالرrismisdannelser). Andre misdannelser som artrogryposis har blitt observert.

Følgelig:

- Kvinner skal informeres om den teratogene risikoen.
- Dersom kvinnen ønsker å fortsette svangerskapet etter eksponering for misoprostol *in utero*, må svangerskapet følges tett ved hjelp av ultralyd med spesielt fokus på armer, bein og hode.

Diklofenak:

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelig effekt på svangerskapet og/eller embryo/fosterutviklingen. Data fra epidemiologiske studier indikerer en økt risiko for abort, hjertemisdannelser og gastroschise etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser økte fra mindre enn 1 % til omtrent 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingsvarighet. Hos dyr er det vist at administrasjon av prostaglandinsyntesehemmere resulterer i økt pre- og postimplantasjonstap og fosterdød. I tillegg er det rapportert om en økt forekomst av ulike misdannelser, inkludert kardiovaskulære, hos dyr som har fått en prostaglandinsyntesehemmer i den organdannende fasen.

I svangerskapets andre eller tredje trimester kan NSAIDs gi følgende effekter for fosteret:

- renal dysfunksjon, som kan utvikle seg til nyresvikt med oligohydramniose. Slike effekter kan oppstå kort tid etter start av behandlingen og er vanligvis reversible ved seponering.
- I tillegg er det rapportert om konstriksjon av ductus arteriosus ved behandling i andre trimester, hvor det meste så ut til å bli reversert etter avsluttet behandling.

I svangerskapets tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehemmere gi følgende effekter for fosteret:

- kardiopulmonal toksisitet (prematur konstriksjon/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon)
- renal dysfunksjon (se ovenfor)

For moren og det nyfødte barnet, mot slutten av svangerskapet:

- mulig forlenget blødningstid, en anti-aggregerende effekt som kan forekomme selv ved svært lave doser
- hemming av livmorkontraksjoner, og dermed forsinket eller forlenget fødsel.

Amming

Diklofenak går over i morsmelk i liten grad. Misoprostol metaboliseres raskt til misoprostolsyre, som er biologisk aktivt og utskilles i morsmelk. Diklofenak/misoprostol bør ikke gis til ammende kvinner, da utskillelse av misoprostolsyre kan forårsake diaré hos spedbarn som ammes.

Fertilitet

Basert på virkningsmekanismen til NSAIDs kan diklofenak/misoprostol forsinke eller forhindre ruptur av eggstokkfollikler, som er assosiert med reversibel infertilitet hos enkelte kvinner.

Diklofenak/misoprostol er kontraindisert hos kvinner som forsøker å bli gravide (se pkt. 4.3).

Fertile kvinner

Fertile kvinner må informeres om den teratogene risikoen før behandling med diklofenak-misoprostol. Behandlingen må ikke startes før en eventuell graviditet er utelukket, og kvinner må få veiledning om viktigheten av å bruke egnede prevensjonsmidler under behandling. Dersom det er mistanke om graviditet skal behandlingen avsluttes umiddelbart (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Pasienter bør informeres om at Arthrotec kan gi svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, som gjør at reaksjonsevnen kan nedsettes.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Tabellen under angir forekomsten av bivirkninger rapportert i kontrollerte kliniske studier hvor Arthrotec ble gitt til mer enn 2000 pasienter. I tillegg er bivirkninger identifisert via overvåking etter markedsføring, og frekvensene av enkelte bivirkninger kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data. De vanligst observerte bivirkningene er av gastrointestinal art.

Ved dosering tre ganger daglig med diklofenak/misoprostol har eldre pasienter (65 år og eldre) lavere toleranse overfor gastrointestinale effekter. Det er dessuten en generelt høyere risiko for svekket nyrefunksjon i denne aldersgruppen.

Med hensyn til den *relative rapporteringsfrekvens* for bivirkninger ved overvåking etter markedsføring, var gastrointestinale bivirkninger hyppigst rapportert fra innehaveren av markedsføringstillatelsen (ca. 45 % av alle rapporter i selskapets bivirkningsdatabase), etterfulgt av hud- og sensitivitsreaksjoner. Dette er i overensstemmelse med den kjente bivirkningsprofilen for NSAIDs.

Tabell med liste over bivirkninger

Organklasse-system	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 og <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 og <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000, og <1/1000)	Svært sjeldne (<1/10 000)	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Vaginale infeksjoner			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocytopeni, leukopeni			Aplastisk anemi, agranulocytose, hemolytisk anemi redusert platedannelse, forlenget blødningstid
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	Anafylaktisk reaksjon		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Tap av appetitt			Væskeretensjon
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet	Depresjon, angst	Mareritt		Psykotisk lidelse, forvirring, humørforandring er, irritabilitet
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet	Cerebrovaskulær hendelse, somnolens, tremor, parestesi			Aseptisk meningitt ¹ , kramper, hukommelsestap, dysgeusi
Øyesykdommer			Tåkesyn			Synssvekkelse

<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>			Tinnitus			
<i>Hjerte-sykdommer</i>			Hjertesvikt, hjerteinfarkt, palpitasjoner			Kounis syndrom
<i>Karsykdommer</i>			Hypertensjon	Hypotensjon		Sjokk, vaskulitt
<i>Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum</i>			Dyspné	Pneumonitt		Astma
<i>Gastro-intestinale sykdommer</i>	Magesmerter, diaré ² , kvalme, dyspepsi	Gastritt, brekninger, flatulens, sure oppstøt, forstoppelse, peptiske sår, gastrointestinal inflammasjon, gastrointestinale sår, duodenitt, øsofagitt	Stomatitt, melena, munnsår, munntørhet, gastrointestinal blødning ³	Pankreatitt, hematemese, kolitt, øsofagussykdom, glossitt		Gastrointestinal, perforasjon ³ , forverret Crohns sykdom, tungeødem
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				Hepatitt, gulsott	Leversvikt	Fulminant hepatitt
<i>Hud- og underhud-sykdommer</i>		Utslett, kløe	Purpura, urtikaria	Angiødem, bulløs dermatitt, fotosensitivetsreaksjon, alopesi		Erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse ⁴ , Stevens-Johnsons syndrom ⁴ , eksfoliativ dermatitt ⁴ , Henoch-Schönleins purpura, mukokutant utslett, vesikulært utslett, DRESS-syndrom

<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>						Nyresvikt, akutt nyresvikt, renal papillenekrose, tubulointerstitiell nefritt, nefrotisk syndrom, proteinuri, hematuri, glomerulonefritt, glomerulonefritt, minimal lesjon, glomerulonefritt, membranøs nedsatt nyrefunksjon
<i>Graviditet, puerperale og perinatale lidelser</i>						Fosterdød, ufullstendig abort, prematur fødsel, anafylaktoid graviditetsyndrom, rester av placenta eller membraner, unormale uteruskontraksjoner
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>			Menoragi, mellomblødninger, vaginal (inkl.pre- og post-menopausal), menstruasjonsforstyrrelser, blødning	Smerte i brystene, dysmenoré		Uterusblødning, uteruskramper, infertilitet (reduert fertilitet hos kvinner)
<i>Medfødte og familiære/ genetiske sykdommer</i>		Foster-misdannelser				
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet</i>			Smerter i brystkassen, ansiktsødem, ødem ⁵ , feber, frysninger, fatigue			Inflammasjon
<i>Undersøkelser</i>		Økt ALAT, økt alkalisk fosfatase, redusert hematokrit	Økt bilirubin i blodet, økt ASAT,			
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>						Uterusruptur, uterusperforasjon

¹Symptomer på aseptisk meningitt (nakkestivhet, hodepine, kvalme, brekninger, feber eller nedsatt bevissthet) er rapportert ved behandling med NSAIDs. Pasienter med autoimmune sykdommer (for

eksempel lupus erytematosus og forskjellige bindevevssykdommer) synes å være mer mottakelige.

²Diaré rapporteres generelt å være mild til moderat og forbigående. Diaré-tendensen kan minimaliseres ved at Arthrotec tas med mat, og at man unngår bruk av antacida som primært inneholder magnesium.

³Gastrointestinal perforasjon eller blødning kan noen ganger være fatalt, spesielt hos eldre (se pkt. 4.4).

⁴Alvorlige hudreaksjoner, enkelte fatale, er rapportert svært sjelden (se pkt. 4.4).

⁵Spesielt hos pasienter med hypertensjon eller svekket nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på at bruk av diklofenak, spesielt i høye doser (150 mg daglig) og ved langtidsbehandling, kan være forbundet med en økning i risiko for arterielle tromboser (for eksempel hjerteinfarkt eller hjerneslag) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Den toksiske dosen for Arthrotec er ikke fastslått og det finnes ingen erfaringer fra overdosering. Ved overdosering kan det oppstå en intensivering av de farmakologiske effektene.

Symptomer

Kliniske tegn på diklofenakoverdose kan være gastrointestinale plager, forvirring, tretthet eller generell hypotoni. Kliniske tegn på misoprostoloverdose kan være sedasjon, tremor, kramper, dyspné, magesmerte, diaré, feber, palpitasjoner, hypotensjon eller bradykardi.

Behandling

Pasienter skal få symptomatisk og støttende behandling ved overdose av Arthrotec. Det finnes ingen spesifikk motgift. Bruken av aktivert kull som førstelinjebehandling kan hjelpe med å redusere absorpsjonen av Arthrotec. Ved overdose skal nyrefunksjonen overvåkes. Spesielle tiltak som hemodialyse eller hemoperfusjon vil sannsynligvis ikke være nyttig for å øke eliminasjon av diklofenak og misoprostol, på grunn av høy proteinbinding og uttalt metabolisme.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirevmatiske midler, ikke steroider
Kombinasjonspreparat av et antiflogistika og et prostaglandin E₁-analog. ATC-kode: M01A B55

Virkningsmekanisme: Den antiinflammatoriske og analgetiske effekt synes å bero på en generell hemming av prostaglandinsyntesen, men eksakt virkningsmekanisme er ikke klarlagt.

Arthrotec inneholder også den gastroduodenale mukosabeskyttende komponenten misoprostol, en syntetisk prostaglandin E₁-analog, som stimulerer produksjonen av mukosabeskyttende komponenter. Prostaglandiner er involvert i eggøsning, bruk av prostaglandinsyntesehemmere kan derfor påvirke fertilitet hos kvinner. Misoprostol kan gi uteruskontraksjoner (se 4.3 og 4.6).

Farmakodynamiske effekter: Antiinflammatorisk og analgetisk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den farmakokinetiske profilen etter oral administrering av en enkeltdose eller gjentatte doser av diklofenak og misoprostol, administrert som Arthrotec er likeverdig med de profiler som vises når preparatene tas hver for seg. Det finnes ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom de to komponentene.

Absorpsjon: Diklofenaknatrium absorberes fullstendig i mage-tarmkanalen etter peroralt inntak på fastende mage. På grunn av "first pass"-metabolisme er kun 50 % av den absorberte dosen systemisk tilgjengelig. Absorpsjonen av diklofenaknatrium påvirkes ikke signifikant av matinntak. Misoprostol absorberes raskt og nesten fullstendig.

Distribusjon: Maksimal plasmanivåer av diklofenaknatrium oppnås etter 2 timer (variasjon 1-4 timer) når det blir gitt som enkeltdose på fastende mage. Ved matinntak øker T_{max} av diklofenak til 4 timer. Området under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) er doserelatert innenfor området 25 mg - 150 mg. Plasma steady-state ble oppnådd i løpet av 2 dager. Steady state absorpsjon av diklofenak reduseres ved samtidig matinntak, C_{max} og AUC reduseres med henholdsvis ca 40 % og 20 %. Distribusjonsvolumet er cirka 550 ml/kg. Mer enn 99 % av diklofenaknatrium er reversibelt bundet til humant plasma albumin. Det har vist seg at dette ikke er aldersavhengig. I studier med gjentatt dosering har man ikke funnet noe akkumulasjon av misoprostolsyre. Misoprostolsyrens serum-proteinbinding er mindre enn 90 %.

Biotransformasjon: Misoprostol gjennomgår en rask metabolisme til sin aktive metabolitt, misoprostolsyre, som elimineres med en halveringstid på cirka 30 minutter.

Eliminasjon: Diklofenaknatrium elimineres først og fremst gjennom lever-metabolisme og deretter gjennom urin- og galleutskillelse av glukoronid og metabolittenes sulfatkonjugat. Cirka 65 % av dosen utskilles i urinen og 35 % i gallen. Mindre enn 1 % av modersubstansen utskilles uforandret. Den endelige halveringstiden er cirka 2 timer. Clearance er cirka 350 ml/minutt. Cirka 73 % av den administrerte misoprostoldosen utskilles i urin, hovedsakelig som biologisk inaktive metabolitter. Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon økte $t_{1/2}$, C_{max} og AUC sammenliknet med kontrollgruppene, men det var ingen klar sammenheng mellom grad av nedsatt nyrefunksjon og AUC. Hos pasienter med total nyresvikt var AUC omtrent doblet hos fire av seks pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Tillegg av misoprostol i dyreforsøk med samadministrering, økte ikke diklofenaks toksiske effekter. Kombinasjonen viste seg å være hverken teratogen eller mutagen. De individuelle komponentene gir ikke belegg for karsinogent potensial.

Mangedoblet høyere dosering av misoprostol enn det som er anbefalt har ført til gastrisk mukosa-hyperplasi hos dyr. Denne karakteristiske responsen på prostaglandiner type E normaliseres ved seponering av substansen.

Reproduksjonstoksiske studier har vist at administrasjon av prostaglandinsyntesehemmere økte pre- og postimplantasjonstap og embryo/føtal død. I tillegg er det rapportert økt forekomst av en rekke misdannelser, inkludert kardiovaskulære, i dyr gitt prostaglandinsyntesehemmer under organogenesen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kjerne:

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Maisstivelse

Povidon
Magnesiumstearat

Kjernerdrasjering:

Hypromellose
Metakrylsyre kopolymer type C
Natriumhydroksid
Talkum
Trietylsitrat

Ytterlag:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon
Silika, kolloidal vannfri
Ricinusolje, hydrogenert
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium blisterpakning.
20 tabletter, 100 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS,
Lysaker,
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

00-8123

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. juli 1995
Dato for siste fornyelse: 03. mars 2010

10. OPPDATERINGSDATO

03.05.2023