

FACHINFORMATION

Zusammenfassung der Produkteigenschaften

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Arthrotec® forte - Manteltabletten

2. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge)

1 Manteltablette enthält:

im magensaftresistenten Kern:

Diclofenac-Natrium 75 mg;

in der Ummantelung:

Misoprostol 200 µg.

3. Darreichungsform

Weißer, runder, bikonvexer Manteltablette

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Arthrotec forte - Manteltabletten sind angezeigt bei Patienten, die der Behandlung mit dem nichtsteroidalen Antirheumatikum Diclofenac in Kombination mit Misoprostol bedürfen.

Diclofenac ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von

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

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene

nehmen 2mal täglich 1 Arthrotec forte - Manteltablette zum Essen ein. Die Manteltabletten sollen im ganzen geschluckt und nicht zerbissen werden. Die Einnahme sollte morgens und abends jeweils zu einer Mahlzeit mit ausreichend Flüssigkeit (ca. 1 Glas Wasser) erfolgen.

Ältere Patienten, Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen:

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, da die Pharmakokinetik nicht in klinisch relevantem Umfang beeinflusst wird.

Allerdings sollen ältere Patienten sowie Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sorgfältig überwacht werden (siehe auch 4.8 „Nebenwirkungen“).

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

Kinder:

Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Arthrotec forte - Manteltabletten nicht untersucht worden.

4.3 Gegenanzeigen

Arthrotec forte - Manteltabletten dürfen nicht angewendet werden bei:

- Patienten mit bestehenden Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren, akuten gastrointestinalen Blutungen oder anderen Blutungen (z. B. cerebrovaskuläre Blutungen),
- Schwangeren oder Frauen, die eine Schwangerschaft planen, stillenden Frauen,
- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Diclofenac, Acetylsalicylsäure und anderen nichtsteroidalen Antirheumatika, Misoprostol, anderen Prostaglandinen oder einem der sonstigen Bestandteile,
- Patienten, bei denen Acetylsalicylsäure oder andere nichtsteroidale Antirheumatika Asthma, Urticaria oder akute Rhinitis auslösen,
- Schwere Herzinsuffizienz.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise:

Frauen im gebärfähigen Alter (siehe auch 4.3 „Gegenanzeigen“):

Arthrotec forte - Manteltabletten sollen nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, es sei denn, dass sie eine zuverlässige Schwangerschaftsverhütung durchführen und über das Risiko einer Einnahme von Arthrotec forte - Manteltabletten während der Schwangerschaft unterrichtet wurden (siehe auch 4.6 “Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit”).

Vorsichtsmaßnahmen:

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

Bei Patienten, die mit nichtsteroidalen Antirheumatika (einschließlich Arthrotec forte - Manteltabletten) behandelt wurden, traten Flüssigkeitsretention und Ödeme auf. Daher sollten Arthrotec forte - Manteltabletten bei Patienten mit eingeschränkter Herzleistung oder bei Patienten, die durch andere Faktoren zu Flüssigkeitsretention neigen, besonders vorsichtig eingesetzt werden.

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

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

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Magen- und/oder Darmgeschwüren oder anderen Magen-Darmbeschwerden in der Vorgeschichte und bei Patienten, die unter Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn leiden.

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

Bei der Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika, wie z. B. auch Arthrotec forte - Manteltabletten ist über das Auftreten von allergischen Reaktionen einschließlich anaphylaktischen Reaktionen berichtet worden. Diese Reaktionen können auch auftreten, ohne dass vorher nichtsteroidale Antirheumatika gegeben wurden.

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

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

Kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Effekte:

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Diclofenac, insbesondere bei hoher Dosierung (150mg/Tag) und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B.: Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist.

Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie, dekompensierter Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Gefäßerkrankung und/oder cerebrovaskulärer Erkrankung sollten erst nach sorgfältiger Abwägung mit Diclofenac behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

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

Cyclooxygenase-Hemmstoffe wie Diclofenac können durch Beeinflussung der renalen Prostaglandine die Nephrotoxizität von Cyclosporin erhöhen.

Die wirksamen Lithium- und Digoxinplasmaspiegel können erhöht und Ketoconazolspiegel erniedrigt sein.

Pharmakodynamische Studien mit Diclofenac haben keine Wirkungsverstärkung oraler Antidiabetika und oraler Antikoagulantien gezeigt. Da aber Interaktionen mit anderen nichtsteroidalen Antirheumatika beobachtet wurden, sind trotzdem Vorsicht und angemessene Überwachung angezeigt (siehe auch unter 4.4 „Vorsichtsmaßnahmen“).

Wegen der verminderten Thrombozytenaggregation ist auch Vorsicht geboten, wenn Arthrotec forte - Manteltabletten mit Antikoagulantien zusammen verabreicht werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Methotrexat mit nichtsteroidalen Antirheumatika muss mit Vorsicht erfolgen, da die Toxizität von Methotrexat wegen höherer Methotrexat-Plasmaspiegel durch nichtsteroidale Antirheumatika verstärkt sein kann.

Eine gleichzeitige Therapie mit anderen nichtsteroidalen Antirheumatika oder mit Glukokortikoiden kann die Nebenwirkungsrate insgesamt erhöhen.

Magnesium-haltige Antazida oder Laxantien können Misoprostol-bedingte Durchfälle verstärken. Umgekehrt kann die Wirkung von Laxantien durch Misoprostol verstärkt werden.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Arthrotec forte - Manteltabletten sind bei Schwangeren und Frauen, die eine Schwangerschaft planen, kontraindiziert, da Misoprostol die Muskelspannung und die Kontraktionsbereitschaft der Gebärmutter verstärken und so möglicherweise eine Fehlgeburt auslösen kann. Außerdem kann Diclofenac einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli verursachen.

Stillzeit:

Arthrotec forte - Manteltabletten dürfen während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Diclofenac tritt in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Misoprostol in die Muttermilch übergeht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Häufig:

Allgemein:

Kopfschmerzen, Schwindel

Magen-Darm-Trakt:

Leibschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Dyspepsie, Blähungen, Erbrechen, Gastritis und Aufstoßen. Durchfall ist im allgemeinen von leichtem bis mäßigem und vorübergehendem Charakter und kann durch die Einnahme von Arthrotec forte - Manteltabletten zu den Mahlzeiten und dem Vermeiden von Magnesiumhaltigen Antazida vermindert werden.

Haut:

Exantheme

Gelegentlich:

Allgemein:

Müdigkeit, periphere Ödeme

Magen-Darm-Trakt:

Magen- und/oder Darmgeschwüre, Stomatitis, Hämoglobin-Abfall verbunden mit gastrointestinalem Blutverlust, ösophageale Schädigungen.

Leber:

Erhöhungen von SGPT, SGOT, alkalischer Phosphatase oder Bilirubin

Weibliche Geschlechtsorgane:

Menorrhagie, Zwischenblutungen und Vaginalblutungen wurden bei Frauen im gebärfähigen Alter beobachtet. Auch bei Frauen nach den Wechseljahren können Vaginalblutungen auftreten.

Selten oder sehr selten:

Blut:

Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie, aplastische Anämie

Magen-Darm-Trakt:

Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Blutungen (Bluterbrechen, Blutstuhl), Ulzera-Durchbruch, Glossitis, andere GI-Beschwerden (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn), Verstopfung

Leber:

Hepatitis mit oder ohne Ikterus

Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen:

Urticaria, Erythema multiforme, Photosensibilitätsreaktionen, Hautreaktionen schwerer Verlaufsform auch mit Schleimhautbeteiligung (Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom/Epidermolysis acuta toxica), Hypersensibilität einschließlich Bronchospasmus und Quincke-Ödem, Purpura einschließlich allergischer Purpura und Haarausfall.

ZNS:

Somnolenz, Parästhesien, Gedächtnisstörungen, Desorientierung, Sehstörungen, Tinnitus, Schlaflosigkeit, Erregbarkeit, Krämpfe, Depressionen, Angstzustände, Alpträume, Tremor, psychotische Reaktionen, Geschmacksstörungen

Nieren:

Die Klasse der nichtsteroidalen Antirheumatika wird mit Nierenerkrankungen wie Papillennekrosen, interstitieller Nephritis, nephrotischem Syndrom und Nierenversagen in Verbindung gebracht.

Pankreas:

In Einzelfällen wurde nach Gabe von Diclofenac-haltigen Arzneimitteln über eine Pankreatitis berichtet.

Sonstige Nebenwirkungen:

Nach Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika, wie z. B. Arthrotec forte - Manteltabletten sind schwere Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Sie können sich äußern als: Schwellungen von Gesicht, Zunge und innerem Kehlkopf mit Einengung der Luftwege, Luftnot bis zum Asthmaanfall, Herzjagen, Blutdruckabfall bis zum bedrohlichen Schock (anaphylaktische Reaktion). Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

In Einzelfällen ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fascitis) beschrieben worden.

Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Antiphlogistika. Wenn während der Anwendung von Arthrotec forte - Manteltabletten Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAID - Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Diclofenac, insbesondere bei hoher Dosierung (150mg/Tag) und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B.: Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist.

4.9 Überdosierung

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

Die Behandlung bei akuten Vergiftungen mit nichtsteroidalen Antirheumatika 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.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Arthrotec forte - Manteltabletten sind ein nichtsteroidales, entzündungshemmendes Arzneimittel und haben 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.

Arthrotec forte - Manteltabletten enthalten zusätzlich als Magen-Darm-Schleimhaut schützende Komponente Misoprostol, ein synthetisches Prostaglandin E₁-Analogon. Es verstärkt mehrere Faktoren, die die Integrität der Magen- und Zwölffingerdarmschleimhaut aufrechterhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften nach Verabreichung von Diclofenac und Misoprostol in fixer Kombination als Arthrotec forte - Manteltabletten 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.

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 - 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.

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 Plasmaeiweiß gebunden vor.

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

Misoprostol wird rasch und vollständig resorbiert und schnell zu seinem aktiven Metaboliten Misoprostolsäure metabolisiert, der mit einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 30 Minuten abgebaut 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 70 % der verabreichten Dosis werden, im wesentlichen als biologisch inaktive Metabolite, über den Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Povidon K-30, Methacrylsäure-Copolymer, Natriumhydroxid, Talkum, Triethylcitrat, Methylhydroxypropylcellulose, Crospovidon, Magnesiumstearat, hydriertes Rizinusöl, hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Trocken und nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumblister
Packungsgrößen: 30 und 50 Manteltabletten

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine.

7. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

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

Hersteller

Piramal Healthcare UK Limited, Morpeth, Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

1-22960

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29. März 1999/29. März 2004

10. Stand der Information

März 2009

11. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

NR, Apothekenpflichtig.