

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Arthrotec 75 comprimés à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé est composé d'un noyau gastrorésistant contenant 75 mg de diclofénac sodique, enrobé d'une couche contenant 200 microgrammes de misoprostol.

Excipient(s) à effet notable

Chaque comprimé contient 19,5 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé contient 1,3 mg huile de ricin hydrogénée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération modifiée.

Comprimés ronds, biconvexes, de couleur blanche, portant les inscriptions « SEARLE » sur « 1421 » sur une face et quatre fois « A » autour de la circonférence avec « 75 » au centre au verso.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

Arthrotec 75 est indiqué chez les patients adultes qui nécessitent l'association de l'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) diclofénac et du misoprostol.

Le composant diclofénac d'Arthrotec 75 est indiqué pour le traitement symptomatique de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde. Le composant misoprostol d'Arthrotec 75 est indiqué chez les patients nécessitant une attention particulière en matière de prophylaxie des ulcérations gastroduodénales provoquées par les AINS.

4.2 Posologie et mode d'administrationPosologie

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.4).

Adultes

Un comprimé doit être avalé au cours d'un repas, deux fois par jour.

Sujets âgés/insuffisance hépatique, cardiaque ou rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les sujets âgés ou en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale légère à modérée : la modification du profil pharmacocinétique n'a aucune pertinence clinique. Néanmoins, une surveillance étroite est de rigueur chez les patients âgés et les patients atteints d'insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Arthrotec 75 chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être pris au cours du repas et être avalés entiers, sans être croqués.

4.3 Contre-indications

Arthrotec 75 est contre-indiqué :

- chez les patients présentant un ulcère, une hémorragie ou une perforation gastroduodénal(e) actif(ve) ou chez les patients atteints d'un saignement gastro-intestinal ou de tout autre saignement actif, comme, p. ex., des saignements cérébrovasculaires ;
- chez les femmes enceintes et celles qui envisagent une grossesse (voir rubrique 4.6) ;
- chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (voir rubriques 4.4, 4.6 et 4.8) ;
- chez les patients présentant une hypersensibilité connue au diclofénac, à l'acide acétylsalicylique, à d'autres AINS, au misoprostol, à d'autres prostaglandines ou à tout autre composant du produit ;
- chez les patients dont les crises d'asthme, d'urticaire ou de rhinite aiguë sont favorisées par l'administration d'acide acétylsalicylique ou de tout autre anti-inflammatoire non stéroïdien ;
- dans le traitement d'une douleur périopératoire dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien par greffe (PACG) ;
- chez les patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique sévère ;
- chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avérée (NYHA II-IV), de cardiopathie ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de maladie vasculaire cérébrale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

L'utilisation concomitante de diclofénac/misoprostol avec des AINS par voie systémique, y compris les inhibiteurs de la COX-2, doit être évitée, sauf pour les patients nécessitant l'administration d'une faible dose d'acide acétylsalicylique. Dans ce cas, la prudence est de rigueur et ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. L'utilisation concomitante d'un AINS par voie systémique et d'un autre AINS par voie systémique est susceptible d'augmenter la fréquence des ulcères et des saignements gastro-intestinaux.

Utilisation chez les femmes en âge de procréer (voir également rubrique 4.3)

Arthrotec 75 ne doit pas être utilisé sans l'instauration d'une contraception efficace et sans qu'elles soient informées des risques relatifs à l'utilisation de ce produit pendant une grossesse (voir rubrique 4.6).

L'étiquette indique : « Ne pas utiliser chez les femmes en âge de procréer sauf en cas d'utilisation d'une contraception efficace ».

Précautions

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.2 ainsi que les risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Insuffisance rénale/cardiaque/hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique, ainsi que chez les sujets âgés, la prudence est de rigueur, étant donné que l'utilisation d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Arthrotec 75 ne peut être utilisé qu'à titre exceptionnel dans les cas suivants, et moyennant une surveillance médicale étroite : affections hépatiques avancées, déshydratation sévère.

Dans un vaste essai au cours duquel les patients recevaient du diclofénac pendant une moyenne de 18 mois, des élévations de l'ALAT/ASAT ont été observées chez 3,1 % des patients. Les élévations de l'ALAT/ASAT se produisent normalement dans les 1 à 6 mois. Dans les essais cliniques, une hépatite a été observée chez des patients qui recevaient du diclofénac, et pendant la pharmacovigilance, d'autres réactions hépatiques ont été rapportées, y compris l'ictère et l'insuffisance hépatique. Pendant le traitement par diclofénac/misoprostol, la fonction hépatique doit être contrôlée régulièrement. Lorsque du diclofénac/misoprostol est utilisé en présence d'un dysfonctionnement hépatique, une surveillance étroite est de rigueur. Lorsque des tests hépatiques anormaux persistent ou s'aggravent, lorsque des signes et symptômes cliniques correspondant à une affection hépatique se développant, ou lorsque des manifestations systémiques se produisent, le traitement par diclofénac doit être arrêté.

Les métabolites du diclofénac sont éliminés principalement par voie rénale (voir rubrique 5.2). Le degré d'accumulation possible des métabolites chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'a pas été étudié. Comme avec les autres AINS dont les métabolites sont excrétés par voie rénale, les patients qui présentent une altération significative de la fonction rénale doivent être étroitement surveillés.

Dans de rares cas, les AINS, y compris le diclofénac/misoprostol, peuvent provoquer une néphrite interstitielle, une glomérulite, une nécrose papillaire et un syndrome néphrotique. Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines rénales, qui ont un rôle de soutien dans le maintien de la perfusion rénale chez les patients dont le débit sanguin rénal et le volume sanguin rénal sont réduits. Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une décompensation rénale avérée, qui est généralement suivie d'un retour à la situation antérieure lors de l'arrêt du traitement par AINS. Les patients qui présentent le plus grand risque de développer une telle réaction sont ceux qui sont atteints d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose du foie, d'un syndrome néphrotique et de maladie rénale avérée, ainsi que les sujets âgés. Ces patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par AINS.

Une surveillance et des conseils appropriés doivent être prodigués aux patients qui présentent des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée, étant donné que des cas de rétention hydrique et d'œdème ont été signalés en association avec un traitement par AINS.

Comme tous les AINS, le diclofénac/misoprostol peut entraîner l'apparition d'une nouvelle hypertension ou l'aggravation d'une hypertension préexistante, qui peuvent l'une comme l'autre contribuer à l'incidence accrue d'événements cardiovasculaires. Les AINS, y compris le diclofénac/misoprostol, doivent être utilisés avec prudence chez les patients hypertendus. La pression artérielle doit être

étroitement surveillée pendant l'instauration du traitement par diclofénac/misoprostol et pendant toute la durée du traitement.

Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (p. ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par le diclofénac qu'après une prise en compte attentive de ces facteurs.

Les risques cardiovasculaires associés à la prise du diclofénac pouvant augmenter avec la dose et la durée d'exposition, la durée la plus courte possible et la dose quotidienne efficace la plus faible doivent être utilisées. Les besoins du patient relatifs au soulagement de ses symptômes et la réponse au traitement doivent être réévalués régulièrement.

Les données des essais cliniques et les données épidémiologiques laissent penser que l'utilisation du diclofénac, en particulier à doses élevées (150 mg par jour) et dans le traitement à long terme, pourrait être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels graves (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).

Les médecins et les patients doivent rester vigilants face au développement de tels événements, même en l'absence de symptômes cardiovasculaires antérieurs. Les patients seront informés des signes et/ou symptômes d'une toxicité cardiovasculaire grave et des mesures à prendre s'ils surviennent (voir rubrique 4.3).

Hématologiques/gastro-intestinales

Les AINS, y compris le diclofénac/misoprostol, peuvent provoquer des événements indésirables gastro-intestinaux graves, incluant inflammation, saignements, ulcérations et perforations de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin, qui peuvent s'avérer fatals. En cas de saignement ou d'ulcération gastro-intestinal chez des patients traités par diclofénac/misoprostol, le traitement doit être interrompu. Ces événements peuvent se produire à n'importe quel moment pendant le traitement, avec ou sans symptômes d'appel ou chez des patients présentant des antécédents d'événements gastro-intestinaux graves.

Les patients les plus à risque de développer ces types de complications gastro-intestinales avec les AINS sont ceux traités à des doses plus élevées, les sujets âgés, les patients atteints de maladie cardiovasculaire, les patients qui utilisent simultanément de l'acide acétylsalicylique, des corticostéroïdes, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les patients consommant de l'alcool ou les patients qui présentent des antécédents de maladie gastro-intestinale ou présentent une maladie gastro-intestinale active, par exemple ulcération, saignement ou inflammation gastro-intestinal(e).

Le diclofénac/misoprostol doit, par conséquent, être utilisé avec prudence chez ces patients et le traitement doit être instauré à la dose disponible la plus faible (voir rubrique 4.3).

Les AINS, y compris le diclofénac, peuvent être associés à un risque accru de fuite anastomotique au niveau gastro-intestinal. Il est recommandé d'assurer une surveillance médicale étroite et de faire preuve de prudence lors de l'utilisation de diclofénac après une intervention chirurgicale gastro-intestinale.

Les patients présentant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier les sujets âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), surtout durant la phase initiale du traitement. La prudence est de mise chez les patients qui reçoivent simultanément des médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'ulcère ou de saignement, notamment les corticostéroïdes oraux, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les antiplaquettaires comme l'aspirine (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante d'AINS, y compris

Arthrotec 75, avec des anticoagulants oraux augmente le risque de saignements gastro-intestinaux et non gastro-intestinaux et doit être mise en œuvre avec précaution. Les anticoagulants oraux incluent la warfarine/les anticoagulants de type coumarinique et les nouveaux anticoagulants oraux (p. ex., apixaban, dabigatran, rivaroxaban). L'anticoagulation/INR doit être surveillée chez les patients sous warfarine/anticoagulant de type coumarinique (voir rubrique 4.5).

Comme les autres AINS, Arthrotec 75 peut réduire l'agrégation plaquettaire et allonger le temps de saignement. Une surveillance médicale plus intense est recommandée en cas de troubles de l'hématopoïèse, en cas de troubles de la coagulation ou chez les patients présentant des antécédents de saignement cérébrovasculaire.

La prudence est requise chez les patients atteints d'une rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn car ces pathologies peuvent être aggravées (voir rubrique 4.8).

La prudence est de rigueur chez les patients âgés et les patients traités par des corticostéroïdes, d'autres AINS ou des anticoagulants (voir rubrique 4.5).

Réactions cutanées

Des réactions cutanées graves, dont certaines se sont révélées fatales, incluant le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (le syndrome DRESS), la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, et l'éruption médicamenteuse bulleuse fixe généralisée ont été signalées très rarement en association avec l'utilisation de diclofénac (voir rubrique 4.8). Le risque le plus grand de développer ces événements se situe au début du traitement, puisqu'ils se produisent dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. Le diclofénac/misoprostol doit être interrompu au premier signe d'éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Hypersensibilité

Les AINS peuvent précipiter un bronchospasme chez les patients atteints d'asthme bronchique ou d'allergie, ou présentant des antécédents de telles affections.

Comme c'est le cas avec d'autres AINS, des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, peuvent également survenir dans de rares cas avec le diclofénac sans exposition antérieure au médicament. Des réactions d'hypersensibilité peuvent en outre évoluer en syndrome de Kounis, une réaction allergique grave qui peut entraîner un infarctus du myocarde. Les symptômes initiaux de telles réactions peuvent inclure des douleurs thoraciques associées à une réaction allergique au diclofénac.

Traitement à long terme

Tous les patients soumis à un traitement à long terme par AINS doivent être suivis, par mesure de précaution (p.ex., contrôle de la fonction rénale et hépatique et numération sanguine). Lors d'un traitement à long terme par un médicament analgésique/anti-inflammatoire à des doses élevées, on peut noter l'apparition de céphalées, qui ne doivent pas être traitées par des doses plus élevées du médicament.

- Arthrotec peut masquer la fièvre, et donc également une infection sous-jacente.

- Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Teneur en sodium

Arthrotec contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé. Les patients suivant un régime à faible teneur en sodium peuvent être informés que ce médicament est essentiellement « sans sodium ».

Huile de ricin hydrogénée

Arthrotec contient aussi de l'huile de ricin hydrogénée, ce qui peut causer des maux d'estomac et la diarrhée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

En raison de l'inhibition de la synthèse intrarénale des prostaglandines, les AINS peuvent réduire l'effet natriurétique des diurétiques. Un traitement concomitant par des diurétiques d'épargne potassique peut induire une hyperkaliémie ; il faut donc également surveiller la kaliémie.

En raison de leur effet sur les prostaglandines rénales, les AINS comme le diclofénac sont susceptibles d'augmenter la néphrotoxicité de la ciclosporine. En cas de co-administration avec la ciclosporine, l'exposition systémique au diclofénac est doublée. Il est prudent de débiter le traitement avec la dose la plus faible d'Arthrotec 75 et d'instaurer une surveillance étroite en vue de détecter tout signe de toxicité.

Il peut exister un risque accru de néphrotoxicité lorsque des AINS sont administrés avec le tacrolimus.

A l'équilibre, les concentrations plasmatiques de lithium et de digoxine peuvent être augmentées et celles de kétoconazole peuvent être diminuées.

Bien que les études pharmacodynamiques aient démontré que le diclofénac ne potentialise pas les médicaments hypoglycémisants et les anticoagulants oraux, on a cependant rapporté un certain nombre d'interactions avec d'autres AINS ; la prudence et un suivi adéquat sont donc recommandés (voir Précautions : phrase concernant l'agrégation plaquettaire).

En raison de l'agrégation plaquettaire réduite, la prudence est de rigueur lors de l'utilisation concomitante d'Arthrotec 75 et d'anticoagulants. Les AINS peuvent potentialiser les effets des anticoagulants comme la warfarine, des antiplaquettaires comme l'acide acétylsalicylique et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), augmentant ainsi le risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

Lorsque le diclofénac était administré avec de l'acide acétylsalicylique, la liaison du diclofénac aux protéines était diminuée, même si la clairance du diclofénac libre n'était pas altérée. La signification clinique de cette interaction n'est pas connue. Néanmoins, comme pour d'autres AINS, l'administration concomitante de diclofénac/misoprostol et d'acide acétylsalicylique n'est généralement pas recommandée en raison du risque potentiel d'effets indésirables gastro-intestinaux accrus.

On a rapporté des cas d'hypo- et d'hyperglycémie lors de l'association de diclofénac et de médicaments antidiabétiques.

Une précaution particulière s'impose en cas d'administration simultanée d'AINS et de méthotrexate, étant donné que le taux plasmatique de cette substance et la toxicité qui en résulte peuvent augmenter, en particulier chez les patients recevant des doses élevées de méthotrexate.

L'utilisation simultanée avec d'autres AINS ou des corticostéroïdes peut augmenter la fréquence des ulcères gastro-intestinaux ou des hémorragies gastro-intestinales et des effets indésirables en général.

Antihypertenseurs, y compris diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (AIIA) et bêta-bloquants : les AINS peuvent diminuer l'efficacité des diurétiques et d'autres antihypertenseurs, y compris les IEC, les AIIA et les bêta-bloquants.

Chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale (p. ex. patients déshydratés ou patients âgés dont la fonction rénale est compromise), l'administration simultanée d'un IEC ou d'un AIIA et/ou de diurétiques avec un inhibiteur de la cyclo-oxygénase peut augmenter la détérioration de la fonction rénale, y compris entraîner une insuffisance rénale aiguë, qui est généralement réversible. La survenue possible de ces interactions doit être prise en considération chez les patients qui prennent le diclofénac/misoprostol avec un IEC ou un AIIA et/ou des diurétiques.

Les antiacides peuvent ralentir l'absorption du diclofénac. Les antiacides contenant du magnésium ont provoqué une aggravation de la diarrhée associée au misoprostol.

Des études menées chez l'animal indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions consécutives au traitement par des antibiotiques du groupe des quinolones. Les patients traités par AINS et quinolones peuvent présenter un risque accru de développer des convulsions.

Les AINS ne doivent pas être utilisés dans les 8 à 12 jours après un traitement par mifépristone car ils peuvent réduire l'effet de cette substance.

Il est recommandé de faire preuve de prudence en cas de co-prescription de diclofénac avec des inhibiteurs légers du CYP2C9 (tels que la sulfapyrazone et le voriconazole), pouvant entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques maximales et de l'exposition au diclofénac en raison de l'inhibition du métabolisme du diclofénac. Il est également recommandé de faire preuve de prudence en cas de co-prescription de diclofénac avec des inhibiteurs modérés du CYP2C9 (tels que le fluconazole, le miconazole et l'amiodarone). L'administration concomitante de diclofénac avec ces inhibiteurs modérés du CYP2C9 n'a pas été étudiée mais il est prévu qu'elle aboutisse à une interaction d'une plus grande ampleur.

Le voriconazole a augmenté la C_{max} et l'ASC du diclofénac (dose unique de 50 mg) de 114 % et de 78 %, respectivement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque de tératogénicité avant l'instauration du traitement par diclofénac/misoprostol. Le traitement ne doit pas être instauré avant l'exclusion de la grossesse, et les femmes doivent être pleinement informées de l'importance de l'utilisation d'une contraception adéquate pendant le traitement. En cas de suspicion de grossesse, le traitement doit être immédiatement interrompu (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).

Grossesse

Arthrotec 75 est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes qui envisagent une grossesse.

Misoprostol :

Le misoprostol induit des contractions utérines et est associé à des avortements, des accouchements prématurés, des morts fœtales et des malformations fœtales. Un risque environ 3 fois supérieur de malformations a été rapporté lors des grossesses exposées au misoprostol au cours du premier trimestre, comparativement à une incidence de 2 % dans le groupe témoin. L'exposition prénatale au misoprostol a notamment été associée au syndrome de Moebius (paralysie faciale congénitale entraînant une hypomimie, des troubles de l'allaitement et de la déglutition et des mouvements oculaires, avec ou sans malformation des membres), au syndrome de la bande amniotique (déformations/amputations des membres, en particulier pied bot, achirie, oligodactylie, fente palatine, entre autres) et à des anomalies du système nerveux central (anomalies cérébrales et crâniennes telles que anencéphalie, hydrocéphalie, hypoplasie cérébelleuse, anomalies du tube neural). D'autres anomalies, dont l'arthrogrypose, ont été observées.

Par conséquent :

- Les femmes doivent être informées du risque de tératogénicité.
- Si la patiente souhaite poursuivre sa grossesse après l'exposition au misoprostol *in utero*, une surveillance attentive de la grossesse par échographie doit être effectuée, en portant une attention particulière aux membres et à la tête.

Diclofénac :

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut altérer la grossesse et/ou le développement embryonnaire/fœtal. Des données issues d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire était augmenté de moins de 1 %, jusqu'à environ 1,5 %. On estime que le risque augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. Des études menées chez l'animal ont démontré que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré- et post-implantatoire et une létalité embryofœtale accrues. En outre, des incidences accrues de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, ont été rapportées chez des animaux avant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogenèse.

Au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse, les AINS peuvent exposer le fœtus à :

- un dysfonctionnement rénal, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligoamnios. De tels effets peuvent survenir peu de temps après le début du traitement et sont généralement réversibles à l'arrêt.
- de plus, il y a eu des cas de constriction du canal artériel suite à un traitement au cours du deuxième trimestre, dont la plupart ont disparu après l'arrêt du traitement.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardiopulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire);
- une dysfonction rénale (voir ci-dessus)

la mère et le nouveau-né, en fin de grossesse, à :

- un allongement éventuel du temps de saignement, un effet antiagrégant qui peut survenir même à de très faibles doses ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé.

Allaitement

Le misoprostol est rapidement métabolisé chez la mère en acide de misoprostol, qui est biologiquement actif et excrété dans le lait maternel. Le diclofénac est excrété en très petites quantités dans le lait maternel. En général, les effets possibles d'une exposition au misoprostol et à ses métabolites pour le nourrisson par le biais de l'allaitement sont inconnus. La diarrhée est néanmoins un effet indésirable reconnu du misoprostol et peut se produire chez les nourrissons de mères allaitantes. Arthrotec 75 ne doit donc pas être administré aux mères allaitantes.

Fertilité

De par le mécanisme d'action, l'utilisation d'AINS, y compris le diclofénac/misoprostol, peut retarder ou empêcher la rupture des follicules ovariens, ce qui a été associé à une infertilité réversible chez certaines femmes. Chez les femmes présentant des difficultés pour concevoir ou subissant des examens du bilan d'infertilité, l'interruption des AINS, y compris le diclofénac/misoprostol, doit être envisagée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients qui présentent des vertiges ou d'autres troubles du système nerveux central après la prise d'AINS doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. Arthrotec a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'incidence des effets indésirables signalés dans les études cliniques contrôlées, dans lesquelles Arthrotec a été administré à plus de 2 000 patients, est représentée dans le tableau ci-dessous. De plus, les effets indésirables ont été identifiés lors de la surveillance après la mise sur le marché et la fréquence de certains EI ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Les événements indésirables le plus fréquents sont de nature gastro-intestinale. D'une façon générale, le profil d'événements indésirables du diclofénac/misoprostol chez les patients âgés de 65 ans ou plus (556 sujets) s'est avéré similaire à celui des patients plus jeunes (1 564 sujets). Les seules différences cliniquement significatives consistaient en une moindre tolérance des patients âgés de 65 ans ou plus aux effets gastro-intestinaux du diclofénac/misoprostol administré trois fois par jour.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

| Classe des systèmes d'organes | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) | Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) | Très rare (< 1/10 000) | Fréquence indéterminée |
|---|------------------------|----------------------------|-----------------------------------|------------------------------|------------------------|---|
| Infections et infestations | | | Infection vaginale | | | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | Thrombocytopénie, leucopénie | | | Anémie aplasique, agranulocytose, anémie hémolytique, inhibition de l'agrégation plaquettaire |
| Affections du système immunitaire | | | Hypersensibilité | Réaction anaphylactique | | |

| Classe des systèmes d'organes | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) | Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) | Très rare (< 1/10 000) | Fréquence indéterminée |
|--|--|--|--|--|------------------------|--|
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | Appétit diminué | | | Rétention hydrique |
| Affections psychiatriques | | Insomnie | Dépression, anxiété | Cauchemars | | Trouble psychotique, humeur modifiée, irritabilité |
| Affections du système nerveux | | Céphalées, vertiges | Accident cérébro-vasculaire, somnolence, tremblements, paresthésies | | | Méningite aseptique ¹ , convulsions, atteinte de la mémoire, dysgueusie |
| Affections oculaires | | | Vision trouble | | | Défauts visuels |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | | Acouphènes | | | |
| Affections cardiaques | | | Insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, palpitations | | | Syndrome de Kounis |
| Affections vasculaires | | | Hypertension | Hypotension | | Choc, vasculite |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | Dyspnée | Pneumonite | | Asthme |
| Affections gastro-intestinales | Douleurs abdominales, diarrhée ² , nausées, dyspepsie | Gastrite, vomissements, flatulence, éructations, constipation, ulcère peptique, inflammation gastro-intestinale, ulcère gastro-intestinal, duodénite, œsophagite | Stomatite, méléna, ulcération buccale, bouche sèche, saignement gastro-intestinal ³ | Pancréatite, hématurie, colite, troubles œsophagiens, glossite | | Perforation gastro-intestinale ³ , maladie de Crohn, œdème de la langue |
| Affections hépatobiliaires | | | | Hépatite, ictère | Insuffisance hépatique | Hépatite fulminante |

| Classe des systèmes d'organes | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) | Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) | Très rare (< 1/10 000) | Fréquence indéterminée |
|--|-------------------------------|--------------------------------------|---|--|----------------------------------|--|
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Eruption cutanée, prurit | Purpura, urticaire | Angio-œdème, dermatite bulleuse, réactions de photosensibilité, alopecie | | Erythème polymorphe, nécrose épidermique toxique ⁴ , érythème pigmenté fixe, éruption médicamenteuse bulleuse fixe généralisée, syndrome de Stevens-Johnson ⁴ , dermatite exfoliative ⁴ , purpura de Henoch-Schönlein, éruptions mucocutanées, éruptions vésiculeuses, syndrome DRESS |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | | | | Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, nécrose papillaire rénale, néphrite tubulo-interstitielle, syndrome néphrotique, protéinurie, hématurie, glomérulonéphrite, glomérulonéphrite à lésion minime, glomérulonéphrite extramembraneuse, insuffisance rénale |
| Affections gravidiques, puerpérales et périnatales | | | | | | Mort fœtale, avortement incomplet, accouchement prématuré, syndrome anaphylactoïde de la grossesse, rétention du placenta ou des membranes, contractions utérines anormales |

| Classe des systèmes d'organes | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) | Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) | Très rare (< 1/10 000) | Fréquence indéterminée |
|--|------------------------|--|---|--------------------------------|------------------------|--|
| Affections des organes de reproduction et du sein | | | Ménorragie, métrorragie, hémorragie vaginale, hémorragie post-ménopausique, trouble menstruel | Douleur mammaire, dysménorrhée | | Hémorragie utérine, spasme utérin, infertilité (baisse de la fertilité féminine) |
| Affections congénitales, familiales et génétiques | | Malformations fœtales | | | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | Douleurs thoraciques, œdème du visage, œdème ⁵ , pyrexie, frissons, fatigue | | | Inflammation |
| Investigations | | Alanine aminotransférase augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, hématicrite diminué | Bilirubine sanguine augmentée, aspartate aminotransférase augmentée | | | |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | | | | | | Rupture utérine, perforation utérine |

- Des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées, nausées, vomissements, fièvre ou altération de la conscience) ont été rapportés lors de l'utilisation d'AINS. Les patients atteints d'une maladie auto-immune (p.ex., lupus érythémateux, affections systémiques mixtes) y semblent plus sensibles.
- La diarrhée est généralement légère à modérée et transitoire. Elle peut être atténuée en prenant Arthrotec 75 avec de la nourriture et en évitant la prise d'antiacides contenant du magnésium.
- Une perforation ou un saignement gastro-intestinal peuvent être quelquefois fatals, en particulier chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4).
- Des réactions cutanées graves, dont certaines sont fatales, ont été rapportées très rarement (voir rubrique 4.4).
- En particulier chez des patients atteints d'hypertension ou de troubles de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Faute de données de numérateur et dénominateur précises et/ou fiables, le système de notification spontanée d'événements indésirables via lequel les données de pharmacovigilance sont recueillies ne permet pas d'attribuer une *fréquence de survenue* médicalement pertinente de chaque effet indésirable.

En ce qui concerne la *fréquence relative de notification* des effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance, les effets indésirables gastro-intestinaux étaient les effets reçus le plus fréquemment par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (environ 45 % de tous les rapports de cas dans la base de données de sécurité de la firme) suivis des réactions cutanées/d'hypersensibilité, ce qui correspond au profil d'effets indésirables connu de la classe des AINS.

Description des effets indésirables sélectionnés

Les données d'essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent constamment une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) associé à l'utilisation de diclofénac, particulièrement à doses élevées (150 mg par jour) et lors d'un traitement à long terme (voir rubriques 4.3 et 4.4 pour les Contre-indications et les Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be - Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

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

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

La dose toxique d'Arthrotec 75 n'a pas été déterminée et les cas de surdosage sont très limités. Un surdosage pourrait se manifester par une intensification des effets pharmacologiques.

Symptômes

Les signes cliniques pouvant être révélateurs d'un surdosage de diclofénac comprennent : affections gastro-intestinales, confusion, somnolence, céphalées, étourdissement, désorientation, excitation, coma, acouphène, évanouissement ou convulsions. En cas d'intoxication significative, une insuffisance rénale aiguë et une lésion hépatique sont possibles. Les signes cliniques pouvant être révélateurs d'un surdosage en misoprostol sont les suivants : sédation, tremblements, convulsions, dyspnée, douleurs abdominales, diarrhée, fièvre, palpitations, hypotension ou bradycardie.

Prise en charge

La prise en charge d'une intoxication aiguë par AINS consiste essentiellement en mesures symptomatiques et de soutien, comme la diminution de l'absorption du médicament récemment pris au moyen de l'induction de vomissements, lavage gastrique et administration de charbon activé. L'induction d'une diurèse peut être bénéfique car les métabolites du diclofénac et du misoprostol sont excrétés dans les urines, à condition que le patient ne développe pas d'insuffisance rénale lors du surdosage en diclofénac. Il est peu probable que des mesures particulières telles que l'hémodialyse ou l'hémoperfusion s'avèrent utiles pour accélérer l'élimination du diclofénac et du misoprostol, en raison de la forte liaison aux protéines et de l'importante métabolisation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens (code ATC) : M01AB55

Arthrotec 75 est un anti-inflammatoire non stéroïdien indiqué dans le traitement des signes et symptômes des affections rhumatismales.

Son efficacité est due à la présence de diclofénac, connu pour ses propriétés anti-inflammatoires et analgésiques.

Arthrotec 75 contient également du misoprostol, une substance qui protège les muqueuses de l'estomac et du duodénum. Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E₁, une substance qui renforce l'action de différents facteurs qui maintiennent l'intégrité de la barrière muqueuse de l'estomac et du duodénum.

Arthrotec 75 administré 2 fois par jour procure 200 microgrammes de misoprostol en moins que Arthrotec administré 3 fois par jour, tout en fournissant la même dose quotidienne (150 mg) de diclofénac, et il pourrait offrir un meilleur ratio thérapeutique à certains patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les profils pharmacocinétiques qui résultent d'une administration orale d'une dose unique ou de doses multiples de diclofénac sodique et de misoprostol, administrés sous forme d'Arthrotec 75, sont similaires aux profils des deux produits pris séparément. Il n'existe aucune interaction pharmacocinétique entre les deux composants en dehors d'une diminution légère de la C_{max} du diclofénac sodique lorsqu'il est administré simultanément avec du misoprostol.

Le diclofénac sodique est complètement absorbé dans le tractus gastro-intestinal après une administration orale à jeun. Seulement 50 % de la dose absorbée est disponible au niveau systémique après un premier passage hépatique. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 2 heures (intervalle de 1 à 4 heures) lorsqu'il est pris à jeun en dose unique. Après un repas, le T_{max} du diclofénac augmente à 4 heures. L'aire sous la courbe (ASC) est proportionnelle à la dose dans l'intervalle compris entre 25 mg et 150 mg. L'absorption du diclofénac à l'état d'équilibre est diminuée après l'administration de comprimés d'Arthrotec 75 avec de la nourriture, la C_{max} et l'ASC sont diminuées de, respectivement, environ 40 % et 20 %.

La demi-vie terminale atteint environ 2 heures. La clairance et le volume de distribution atteignent environ 350 ml/min et 550 ml/kg, respectivement. La liaison réversible du diclofénac sodique à l'albumine plasmatique humaine est supérieure à 99 % et ne dépend pas de l'âge du patient. Le métabolisme du diclofénac est principalement médié par le cytochrome P450 CYP2C9 dans le foie. L'administration de diclofénac doit être effectuée avec prudence chez les patients suspectés ou connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C9, d'après leurs antécédents/expériences avec d'autres substrats du CYP2C9, car ceux-ci peuvent présenter des concentrations plasmatiques anormalement élevées en raison d'une diminution de la clairance métabolique.

Le diclofénac sodique est éliminé par voie métabolique, suivie d'une excrétion urinaire et biliaire des conjugués de glucuronide et des sulfates des métabolites. Environ 65 % de la dose sont éliminés par voie

urinaire et 35 % par voie biliaire. Moins de 1 % de la substance parentale est éliminée sous forme inchangée.

Le misoprostol est rapidement et intensivement absorbé. Le misoprostol subit une métabolisation rapide qui se termine par la formation de son métabolite actif, l'acide de misoprostol, dont la demi-vie d'élimination atteint environ 30 minutes. On n'a retrouvé aucune accumulation d'acide de misoprostol dans les études conduites avec des doses multiples et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre étaient atteintes en 2 jours. La liaison de l'acide de misoprostol aux protéines plasmatiques est inférieure à 90 %. Environ 73 % de la dose administrée sont éliminés par voie urinaire, essentiellement sous forme de métabolites biologiquement inactifs. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, la $t_{1/2}$ (demi-vie d'élimination), la C_{max} et l'ASC étaient augmentées par rapport aux témoins, mais il n'y avait pas de corrélation claire entre le degré d'insuffisance rénale et l'ASC. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale totale, l'ASC était approximativement doublée chez quatre sur six patients.

Des études à dose unique et à doses multiples ont été réalisées afin de comparer la pharmacocinétique d'Arthrotec 75 à celle de ses composants (75 mg de diclofénac et 200 microgrammes de misoprostol) administrés séparément. On a pu démontrer une bioéquivalence entre les deux modes d'administration du diclofénac pour ce qui concerne l'ASC et la valeur d'absorption (C_{max}/ASC). Dans les comparaisons effectuées à l'état d'équilibre et à jeun, on a pu démontrer une bioéquivalence en termes d'ASC. La vitesse et le degré d'absorption du diclofénac étaient diminués par la prise de nourriture, aussi bien pour l'Arthrotec 75 que pour le diclofénac administré en association. En dépit du fait que les ASC moyennes étaient virtuellement identiques à l'état d'équilibre chez les sujets nourris, on ne peut démontrer de bioéquivalence statistique. Ceci est toutefois imputable à d'importantes variations des coefficients enregistrés dans les études, à cause de la forte variabilité inter-individuelle du temps d'absorption et à l'importante métabolisation de premier passage hépatique du diclofénac.

La bioéquivalence en termes d'ASC (0 – 24 h) a été démontrée en comparant la pharmacocinétique à l'état d'équilibre d'Arthrotec 75, administré 2 fois par jour, avec l'association diclofénac 50 mg/misoprostol 200 microgrammes, 3 fois par jour ; les deux schémas fournissant une dose quotidienne totale de 150 mg de diclofénac.

En ce qui concerne l'administration du misoprostol, on a démontré la bioéquivalence après une dose unique d'Arthrotec 75 ou de misoprostol administré seul. A l'état d'équilibre, la prise de nourriture diminue la C_{max} du misoprostol après l'administration d'Arthrotec 75 et ralentit légèrement l'absorption, mais l'ASC reste équivalente.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études menées chez l'animal conduites avec l'association, l'ajout de misoprostol n'a pas augmenté les effets toxiques du diclofénac. L'association ne s'est avérée ni mutagène, ni tératogène. Les composants individuels ne fournissent pas de preuve de potentiel carcinogène.

Chez l'animal, le misoprostol administré à des doses multiples de doses thérapeutiques recommandées a occasionné une hyperplasie de la muqueuse gastrique. Cet effet connu des prostaglandines E est réversible à l'arrêt du traitement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Les comprimés d'Arthrotec 75 contiennent :

Noyau :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs
Povidone K-30
Stéarate de magnésium

Enrobage :

Copolymère de type C d'acide méthylacrylique
Hydroxyde de sodium
Talc
Triéthylcitrate
Hypromellose
Crospovidone
Huile de ricin hydrogénée
Silice colloïdale anhydre
Cellulose microcristalline

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. A conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Arthrotec 75 est disponible en plaquettes en aluminium formées à froid en présentations de 10, 20, 30, 60, 90, 100 et 140 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer NV/SA
Boulevard de la Plaine 17
B-1050 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE182847 ; LU 2009050435

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 5 juin 1997

Date de dernier renouvellement : 23 janvier 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 08/2025

Date d'approbation du texte : 09/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site web de l'AFMPS.

25G24