

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Rantudil® forte 60 mg Hartkapsel*

*Rantudil® retard 90 mg Hartkapsel, retardiert*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rantudil forte

Jede Hartkapsel enthält 60 mg Acemetacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 73,9 mg Lactose-Monohydrat.

*Rantudil retard*

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 90 mg Acemetacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel, retardiert enthält 63,0 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

*Rantudil forte*

Hartkapsel, obere Kapselhülse L 570 rot (orange-braun), untere Kapselhülse gelb opak (gelb-beige) Größe 4.

*Rantudil retard*

Hartkapsel, retardiert, obere Kapselhülse braun opak (braun), untere Kapselhülse gelb opak (gelb-beige) Größe 1.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

- akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)
- chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritis)
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen
- Reizzuständen bei Arthrosen und Spondylarthrosen
- entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen
- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen.

Für Hartkapsel, retardiert:

Wegen der verzögerten Wirkstofffreisetzung aus *Rantudil retard* ist dieses Arzneimittel nicht zur Einleitung der Behandlung von Erkrankungen geeignet, bei denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesangaben

Acemetacin wird in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene liegt zwischen 60 und 180 mg Acemetacin pro Tag, verteilt auf 1 - 3 Einzelgaben.

***Rantudil forte, 60 mg:***

Alter:	Einzel dosis: (Kapseln)	Tagesgesamt dosis (Kapseln)
Erwachsene	1 (entsprechend 60 mg Acemetacin)	1 - 3 (entsprechend 60 - 180 mg Acemetacin)

***Rantudil retard, 90 mg:***

Alter:	Einzel dosis: (Kapseln)	Tagesgesamt dosis (Kapseln)
Erwachsene	1 (entsprechend 90 mg Acemetacin)	1 - 2 (entsprechend 90 - 180 mg Acemetacin)

Dosierung bei akutem Gichtanfall:

Beim akuten Gichtanfall beträgt die Dosis bis zum Abklingen der Symptome 180 mg Acemetacin am Tag.

Auf besondere Anweisung des Arztes können auch höhere Dosen angezeigt sein. Patienten ohne gastrointestinale Vorschäden können zu Beginn der Therapie 120 mg Acemetacin einnehmen, dann alle 6 Stunden weitere 60 mg Acemetacin, der Dosisbereich kann bis zu maximal 300 mg Acemetacin pro 24 Stunden betragen. Am 2. Tag der Therapie ist bei Bedarf die gleiche Dosis einzunehmen, sonst Dosisreduzierung.

Art und Dauer der Anwendung

**Hartkapseln/Hartkapseln, retardiert:**

*Rantudil forte / - retard* werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen eingenommen. Bei empfindlichem Magen empfiehlt es sich,

*Rantudil forte / - retard* während der Mahlzeiten einzunehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt, wobei eine Behandlung über 180 mg Acemetacin pro Tag nicht länger als 7 Tage erfolgen soll.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von *Rantudil forte / - retard* über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

**Besondere Patientengruppen***Ältere Patienten*

Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils (siehe Abschnitt 4.4) sollten ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden.

*Kinder und Jugendliche*

Eine Anwendung von *Rantudil forte / - retard* bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.

**4.3 Gegenanzeigen**

*Rantudil forte / - retard* ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- einer bekannten Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Acemetacin, Indometacin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ;
- bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern in der Vergangenheit;
- ungeklärten Blutbildungsstörungen;
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung);
- gastrointestinaler Blutung oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR);
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen;
- schwerer Herzinsuffizienz;
- Schwangerschaft im letzten Drittel.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von *Rantudil forte / - retard* in Kombination mit anderen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer, sollte vermieden werden.

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

*Ältere Patienten:*

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

*Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen:*

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

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit einem Ulkus in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.

Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Erkrankungen, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z.B. orale Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Anwendung von *Rantudil forte / - retard* zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

#### Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei einer hohen Dosis und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Acemetacin auszuschließen.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, schwerer Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit Acemetacin nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankung (z.B. Hochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

#### Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte *Rantudil forte / - retard* abgesetzt werden.

#### Sonstige Hinweise:

*Rantudil forte / - retard* sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei induzierbaren Porphyrien;
- bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) (siehe Abschnitt 4.8).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei vorgeschädigter Niere;
- bei schweren Leberfunktionsstörungen;
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen;
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (so genannte Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria;
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von *Rantudil forte / - retard* ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (zum Beispiel anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme von *Rantudil forte / - retard* muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

*Rantudil forte / - retard* kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Blutgerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei längerdauernder Gabe von *Rantudil forte / - retard* ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Gabe von *Rantudil forte / - retard* vor operativen Eingriffen.

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

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Genuss von Alkohol, Wirkstoff-bedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Im Verlauf einer Langzeitbehandlung mit Indometacin, dem Hauptmetaboliten von Acemetacin, werden gelegentlich Veränderungen der Netzhaut des Auges (Pigmentdegeneration der Retina) und Hornhaut-(Kornea)-Trübungen beobachtet. Verschwommensehen kann ein hierfür kennzeichnendes Symptom sein und erfordert eine gründliche augenärztliche Untersuchung. Da diese Veränderungen aber auch asymptomatisch sein können, sind bei Patienten unter Langzeit-

therapie mit Acemetacin regelmäßige augenärztliche Untersuchungen ratsam. Beim Auftreten entsprechender Veränderungen wird ein Absetzen der Behandlung empfohlen.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

#### **Rantudil forte / - retard enthält Lactose und Natrium**

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Rantudil forte / - retard* nicht einnehmen.

*Rantudil forte / - retard* enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel / Hartkapsel, retardiert, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Acemetacin (wie andere NSAR) sollte nur mit Vorsicht zusammen mit den folgenden Arzneistoffen eingenommen werden:

##### Andere NSAR einschließlich Salicylate

Die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulcera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effektes erhöhen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Acemetacin mit anderen NSAR vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### Digoxin, Phenytoin, Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von *Rantudil forte / - retard* und Digoxin (Mittel zur Stärkung der Herzkraft), Phenytoin (Mittel zur Behandlung von Krampfanfällen) oder Lithium (Mittel zur Behandlung geistig-seelischer Erkrankung) kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel ist nötig.

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

NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertonika abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. exsikierte Patienten oder ältere Patienten) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination nur mit Vorsicht angewendet werden, vor allem bei älteren Patienten. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Gabe von *Rantudil forte / - retard* und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Daher ist eine Kontrolle der Kaliumwerte erforderlich.

##### Glucocorticoide

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Methotrexat

Die Gabe von *Rantudil forte / - retard* innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat im Blut und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

##### Ciclosporin:

Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung durch Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Gabe bestimmter NSAR erhöht. Dieser Effekt kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Acemetacin nicht ausgeschlossen werden.

##### Antikoagulanzen

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb wird bei gleichzeitiger Therapie eine entsprechende Kontrolle des Blutgerinnungsstatus empfohlen.

##### Sulfonylharnstoffe

Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen bestimmten NSAR und oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Acemetacin und Sulfonylharnstoffen bisher nicht beschrieben sind, wird vorsichtshalber bei gleichzeitiger Einnahme eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

##### Probenecid, Sulfinpyrazon

Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Acemetacin verzögern.

##### Furosemid

Durch Furosemid wird die Acemetacin-Ausscheidung beschleunigt.

##### Triamteren

*Rantudil forte / - retard* sollte nicht gleichzeitig mit Triamteren angewendet werden, da unter zusätzlicher Gabe von Triamteren während einer laufenden Therapie mit

Indometacin, dem Hauptmetaboliten von Acemetacin, Fälle akuten Nierenversagens beobachtet wurden.

##### Diflunisal

*Rantudil forte / - retard* sollte nicht gleichzeitig mit Diflunisal eingenommen werden, da sonst mit einem deutlichen Anstieg der

Plasmaspiegel von Indometacin, dem Hauptmetaboliten von Acemetacin, und damit verbunden mit einer Zunahme der unerwünschten Wirkungen zu rechnen ist.

#### Penicillin-Antibiotika

Acemetacin kann die Ausscheidung von Penicillin-Antibiotika verzögern.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn *Rantudil forte / - retard* mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln oder zusammen mit Alkohol (siehe Abschnitt 4.4) eingenommen wird.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Acemetacin ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Acemetacin während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Acemetacin bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Acemetacin ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Acemetacin sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

→ den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben);

→ die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Acemetacin im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

#### Stillzeit

Der Wirkstoff Acemetacin und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Eine Anwendung in der Stillzeit soll nach Möglichkeit vermieden werden.

#### Fertilität

Die Anwendung von *Rantudil forte / - retard* kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von *Rantudil forte / - retard* in Betracht gezogen werden.

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da bei der Anwendung von *Rantudil forte / - retard* in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

### 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10

Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulcerative Stomatitis und Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer. Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei einer hohen Dosis und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

#### Herzerkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, pectanginöse Beschwerden, Herzinsuffizienz.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: hämolytischen Anämie, Störungen der Blutbildung (Anämie einschließlich aplastischer Anämie, Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie). Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

In diesen Fällen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt aufzusuchen. Eine Selbstmedikation mit Schmerzmitteln und fiebersenkenden Mitteln sollte unterbleiben.

Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Eine Beeinflussung der Thrombozytenaggregation und vermehrte Blutungsneigung ist möglich.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit und Schwindel.

Sehr selten: Sensibilitätsstörungen, Muskelschwäche, Hyperhidrosis, Störungen der Geschmacksempfindung, Gedächtnisstörungen, Schlaflosigkeit, Krämpfe.

Eine Verstärkung der Symptome bei Epilepsie und Morbus Parkinson ist unter Gabe von *Rantudil forte / - retard* möglich.

#### Augenerkrankungen

Gelegentlich: Auftreten von Doppelbildern; für Indometacin, den Hauptmetaboliten von Acemetacin, wurden Pigmentdegenerationen der Retina und Kornea-Trübungen im Verlauf einer Langzeitbehandlung berichtet. Verschwommensehen kann hierfür ein kennzeichnendes Symptom sein (siehe Abschnitt 4.4).

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus und vorübergehende Hörstörungen.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall und geringfügigen Magen-Darm-Blutverlusten, die in Ausnahmefällen eine Blutarmut verursachen können.

Häufig: Verdauungsstörungen, Blähungen, Bauchkrämpfen, Appetitlosigkeit sowie Magen- oder Darmgeschwüre (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch).

Gelegentlich: blutiges Erbrechen, Blut im Stuhl oder blutiger Durchfall.

Sehr selten: Mundschleimhautentzündung, Zungenentzündung, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch (z. B. blutende unspezifische Dickdarmentzündungen), Verstärkung eines Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, Verstopfung, Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen Strikturen, Entzündung der Bauchspeicheldrüse.

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna oder Hämatemesis das Arzneimittel abzusetzen und sofort den Arzt aufzusuchen.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Ausbildung von Ödemen (z. B. periphere Ödeme), insbesondere bei Patienten mit hohem Blutdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion.

Sehr selten: Miktionsstörungen, Anstieg des Blutharnstoffes, akute Niereninsuffizienz, Proteinurie, Hämaturie oder Nierenschädigungen (interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Papillennekrose).

Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Haarausfall.

Sehr selten: Ekzeme, Enantheme, Erytheme, Lichtüberempfindlichkeit, klein- und großflächige Hautblutungen (auch allergisch be-

dingt), exfoliative Dermatitis und Hautausschlag mit Blasenbildung, auch in schweren Verlaufsformen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

#### Endokrine Erkrankungen

Sehr selten: Hyperglykämie und Glukosurie.

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSAR.

Wenn während der Anwendung von *Rantudil forte / - retard* 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.

#### Gefäßkrankungen

Sehr selten: Bluthochdruck.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken.

Gelegentlich: Nesselsucht.

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesichts- und Lidödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege (Angioödem), Luftnot bis zum Asthmaanfall, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock.

Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Sehr selten: allergisch bedingte Vaskulitis und Pneumonitis.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhung der Leberenzyme im Blut (Serumtransaminasen).

Gelegentlich: Leberschäden (toxische Hepatitis mit oder ohne Ikterus,

sehr selten fulminant verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome).

Die Leberwerte sollen daher regelmäßig kontrolliert werden.

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Vaginalblutungen.

#### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Erregung.

Selten: Reizbarkeit.

Sehr selten: Psychische Störungen, Desorientierung, Angstgefühle, Alpträume, Zittern, Psychosen, Halluzinationen, Depressionen und vorübergehende Bewusstseinsverluste bis zum Koma.

Eine Verstärkung der Symptome von psychiatrischen Vorerkrankungen ist unter Gabe von *Rantudil forte / - retard* möglich.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit und ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg, Website: [www.guichet.lu/pharmakovigilanz](http://www.guichet.lu/pharmakovigilanz)

## 4.9 Überdosierung

### a. Symptome einer Überdosierung

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen mit Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Desorientiertheit, Lethargie, erhöhte Krampfbereitschaft und Bewusstlosigkeit bis hin zum Koma, sowie Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Ferner kann es zu Blutungen im Magen-Darm-Trakt, Schwitzen, Elektrolytverschiebungen, Hypertonie, Knöchelödemen, Oligurie, Hämaturie, Atemdepression sowie zu Funktionsstörungen der Leber und der Nieren kommen.

### b. Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, unterstützende symptomatische Maßnahmen zu ergreifen. Abhängig vom Zustand des Patienten kann eine intensivmedizinische Überwachung und Behandlung erforderlich sein. Angezeigt sind absorptionsmindernde Maßnahmen und ggf. Substitution der Serumelektrolyte.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika

Essigsäure Derivate und verwandte Substanzen

ATC Code: M01AB11

Acemetacin gehört zu der Gruppe der Indoessigsäurederivate. Seine Wirkungen lassen sich überwiegend auf seinen Metaboliten Indometacin zurückführen. Acemetacin ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum/Antirheumatikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Acemetacin entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Acemetacin die ADP-induzierte Plättchenaggregation.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation der üblichen magensaftresistenten Darreichungsformen wird Acemetacin rasch und vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt nach Mehrfachapplikation (3mal/Tag bis zu 10 Tagen) nahezu 100 %.

Als biologisch aktiver Metabolit wird Indometacin gebildet.

Als pharmakologisch inaktive Metaboliten werden gefunden: O-Desmethyl-,

Desp-chlorbenzoyl- und O-Desmethyl-des-p-chlorbenzoyl-Derivate von Acemetacin bzw. Indometacin, sowie deren Glucuronid-Konjugate.

Maximale Plasmaspiegel um 2 mg/l für Acemetacin und 1,4 mg/l für den aktiven Metaboliten Indometacin werden in Abhängigkeit von der Dauer der Magenpassage nach 1 – 16 Stunden, im Mittel nach 2 - 3 Stunden erreicht.

Etwa 50 % des Wirkstoffs werden metabolisiert mit den Faeces ausgeschieden.

Etwa 40 % werden nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung und Konjugation) als pharmakologisch unwirksame Metaboliten renal eliminiert. Weitgehend unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit ca. 4,5 Stunden. Die Plasmaproteinbindung ist hoch.

Acemetacin reichert sich im Entzündungsgebiet an. Nach 6-tägiger Behandlung fanden sich 6 Stunden nach der letzten Applikation signifikant höhere Wirkstoffspiegel in Synovialflüssigkeit, Synovialmembran, Muskulatur und Knochen als im Blut.

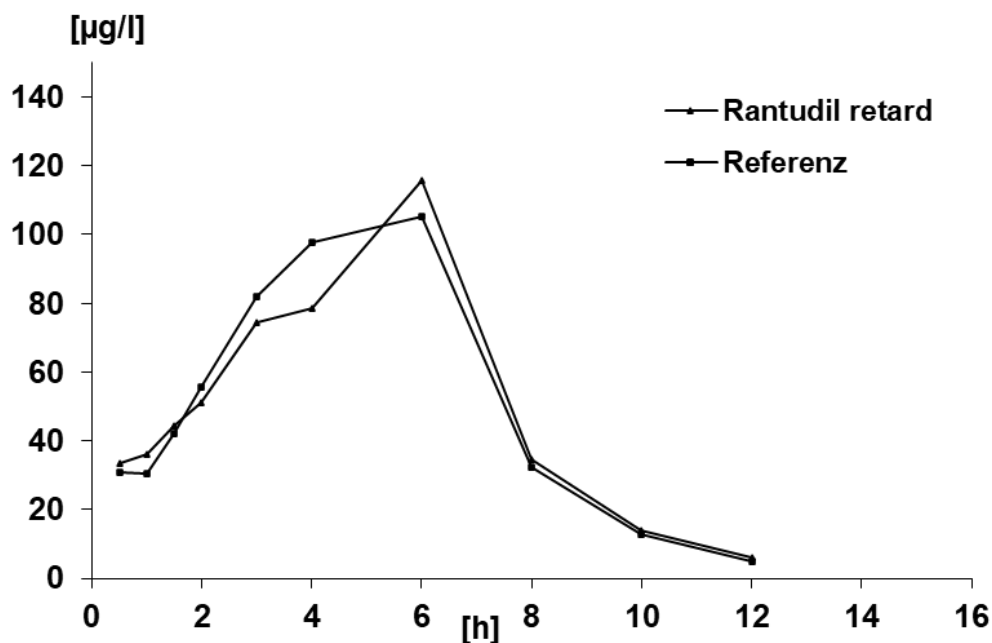
Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1997 für *Rantudil retard* durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 28 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Rantudil® retard	Referenzpräparat
AUC <sub>0-14</sub> (µg x h/l)	673 (1,44)	685 (1,44)
C <sub>max</sub> (µg/l)	153 (1,61)	163 (1,62)
t <sub>max</sub> (h)	6 (2-8)	5 (1,5-8)
t <sub>1/2</sub> (h)	1,8 (1,33)	1,9 (1,54)

Angabe der Werte als geometrische Mittel und Standardabweichung (nach Einmalgabe).

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm



### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Acemetacin zeigte sich im Tierversuch vor allem in Form von Läsionen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt, einer erhöhten Blutungsneigung, hepatischen und renalen Läsionen sowie Veränderungen im Blutbild. Die körpergewichtsbezogenen no-effect-Dosen lagen bei der Ratte mit 1,0 mg/kg Körpergewicht im und beim Affen mit 4,5 mg/kg Körpergewicht über dem humantherapeutischen Bereich.

*In-vitro* und *In-vivo*-Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Acemetacin. In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential des Acemetacins gefunden.

Das embryotoxische Potential von Acemetacin wurde an 2 Tierarten (Ratte, Kaninchen) untersucht. Fruchttod und Wachstumsretardierung traten bei Dosen im maternal-toxischen Bereich auf. Missbildungen wurden nicht beobachtet. Tragzeit und Dauer des Geburtsvorgangs wurden durch Acemetacin verlängert. Eine nachteilige Wirkung auf die Fertilität wurde nicht festgestellt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### *Rantudil forte*

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Gelatine, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Natriumdodecylsulfat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid (E 171).

#### *Rantudil retard*

Cellacefat, Gelatine, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Natriumdodecylsulfat, Povidon K25, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Triacetin, Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

#### *Rantudil forte / - retard*

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

#### *Rantudil forte*

Packung mit 20 Hartkapseln

Packung mit 50 Hartkapseln

Packung mit 100 Hartkapseln

*Rantudil retard*

Packung mit 20 Hartkapseln, retardiert

Packung mit 50 Hartkapseln, retardiert

Packung mit 100 Hartkapseln, retardiert

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Viatris Healthcare GmbH

Lütticher Straße 5

53842 Troisdorf

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Deutschland:

Rantudil forte 3610.00.00

Rantudil retard 3610.01.00

Luxemburg:

Rantudil forte 1983081001

Rantudil retard 2010080836

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

Rantudil forte 31.08.1983

Rantudil retard 02.01.1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

Rantudil forte 02.09.2003

Rantudil retard 18.11.2008

**10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2026

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig