

Acemetacin-CT Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Acemetacin-CT 30 mg Hartkapseln
Acemetacin-CT 60 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Acemetacin-CT 30 mg Hartkapseln
 Jede Hartkapsel enthält 30 mg Acemetacin.

Acemetacin-CT 60 mg Hartkapseln
 Jede Hartkapsel enthält 60 mg Acemetacin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Die Anwendung von *Acemetacin-CT Hartkapseln* bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Acemetacin wird in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene liegt zwischen 30 und 180 mg Acemetacin pro Tag, verteilt auf 1–3 Einzeldosen.

Die Anwendung von *Acemetacin-CT Hartkapseln* bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.

Siehe Tabelle unten

Dosierung bei akutem Gichtanfall

Beim akutem 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
Acemetacin-CT Hartkapseln werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen eingenommen. Bei empfindlichem Magen empfiehlt es sich, *Acemetacin-CT Hartkapseln* 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 Acemetacin über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

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

4.3 Gegenanzeigen

Acemetacin-CT 30/60 mg Hartkapseln dürfen nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Acemetacin, Indometacin oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- ungeklärten Blutbildungsstörungen
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- gastrointestinalen Blutungen 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 (s. Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von Acemetacin in Kombination mit 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 (s. 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 (s. 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 Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (s. 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 oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (s. unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnlichen 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 Corticosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (s. Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Acemetacin 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) nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (s. Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten

Erwachsene	Einzeldosis (Hartkapseln)	Tagesgesamtdosis (Hartkapseln)
<i>Acemetacin-CT 30 mg Hartkapseln</i>	1–2 (entsprechend 30–60 mg Acemetacin)	1–6 (entsprechend 30–180 mg Acemetacin)
<i>Acemetacin-CT 60 mg Hartkapseln</i>	1 (entsprechend 60 mg Acemetacin)	1–3 (entsprechend 60–180 mg Acemetacin)

Acemetacin-CT Hartkapseln

Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist. Es liegen keine Daten vor, um ein solches Risiko für Acemetacin auszuschließen.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, kongestiver 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 Ereignisse (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 (s. 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 auftreten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Acemetacin abgesetzt werden.

Sonstige Hinweise

Acemetacin sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei induzierbaren Porphyrinen
- im 1. und 2. Drittel der Schwangerschaft
- während der Stillzeit

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei Magen-Darm-Beschwerden in der Vorgeschichte
- bei Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz
- bei vorgeschädigter Niere
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen
- bei älteren Patienten

Kinder und Jugendliche sollten Acemetacin nicht einnehmen, da hierfür keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, sowie Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere Schmerz- und Rheumamittel aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika/Analgetika, dürfen Acemetacin nur unter bestimmten Vorsichtsmaßnahmen (Notfallbereitschaft) und direkter ärztlicher Kontrolle anwenden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (so genannte Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria.

Besondere Vorsicht ist auch geboten bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Acemetacin ebenfalls ein erhöhtes Risiko für

das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Acemetacin kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei länger dauernder Gabe von Acemetacin ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Gabe von Acemetacin 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Acemetacin und Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Plasmaspiegel dieser Arzneimittel erhöhen.

Acemetacin kann die Wirkung von Diuretika und Antihypertonika abschwächen. Furosemid beschleunigt die Ausscheidung von Acemetacin.

Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten: Nichtsteroidale Antirheumatika können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. exsikierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) 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 Acemetacin und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen, daher ist eine Kontrolle der Kaliumwerte erforderlich.

Glucocorticoide: Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (s. Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Verabreichung von Acemetacin oder anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika erhöht das Risiko von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt.

Die Gabe von Acemetacin innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von

Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Eine Verzögerung der Acemetacin-Ausscheidung kann durch Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfipyrazon enthalten, bewirkt werden.

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI): Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (s. Abschnitt 4.4)

Antikoagulantien: Nichtsteroidale Antirheumatika können die Wirkung von Antikoagulantien wie Warfarin verstärken (s. Abschnitt 4.4.). Deshalb wird bei gleichzeitiger Therapie eine entsprechende Kontrolle des Gerinnungsstatus empfohlen.

Nichtsteroidale Antirheumatika (wie Acemetacin) können die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nicht-steroidalen Antiphlogistika 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.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Acemetacin mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln oder zusammen mit Alkohol eingenommen wird.

Acemetacin 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.

Acemetacin sollte nicht gleichzeitig mit Diflunisal angewandt 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.

Acemetacin kann die Ausscheidung von Penicillin-Antibiotika verzögern.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fötale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandin-Synthesehemmers 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 Prostaglandin-Synthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fötaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese

Acemetacin-CT Hartkapseln

einen Prostaglandin-Synthesehemmer erhalten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Acemetacin nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Acemetacin von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandin-Synthesehemmer den Fötus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;
- und die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges

Daher ist Acemetacin während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Bei der Anwendung von Indometacin, einem Abbauprodukt von Acemetacin wurde über fetale Schäden in Form einer nekrotisierenden Enterokolitis berichtet. Aufgrund des Metabolismus muss auch für Acemetacin mit den für Indometacin bekannten Schädigungen gerechnet werden.

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 Acemetacin kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche 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 Acemetacin in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Acemetacin zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeuges und/oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 10 %
Häufig:	≥ 1 % – < 10 %
Gelegentlich:	≥ 0,1 % – < 1 %
Selten:	≥ 0,01 % – < 0,1 %
Sehr selten:	< 0,01 %, einschl. Einzelfälle

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen (Geschwüre, Schleimhautdefekte, Magenschleimhautentzündungen) ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

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

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 hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Mit dem Auftreten von Magen-Darm-Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall und geringfügigen Magen-Darm-Blutverlusten, die in Ausnahmefällen eine Blutarmut verursachen können, ist sehr häufig zu rechnen.

Häufig kann es zu Verdauungsstörungen, Blähungen, Bauchkrämpfen, Appetitlosigkeit sowie zu Magen- oder Darm-Geschwüren (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch) und Appetitlosigkeit, gelegentlich zu blutigem Erbrechen, Blut im Stuhl oder blutigem Durchfall kommen.

Sehr selten wurde berichtet über: Mundschleimhautentzündung, Zungenentzündung, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch (z. B. unspezifisch blutende Dickdarmentzündungen, Verstärkung eines Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa), Verstopfung.

Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Erregung, Reizbarkeit, Müdigkeit, Benommenheit und Schwindel sind häufig zu erwarten. Sehr selten wurden Sensibilitätsstörungen, Muskelschwäche, Hyperhidrosis, Störungen der Geschmacksempfindung, Sehstörungen (Verschwommen- oder Doppeltsehen, Flecksehen), Ohrensausen und vorübergehende Hörstörungen, Ge-

dächtnisstörungen, Desorientierung, Krämpfe, Angstgefühle, Reizbarkeit, Alpträume, Zittern, Psychosen, Halluzinationen und Depressionen mitgeteilt. Selten tritt ein vorübergehender Bewusstseinsverlust bis zum Koma auf. Eine Verstärkung der Symptome bei Epilepsie, Morbus Parkinson und psychiatrischen Vorerkrankungen ist unter Gabe von Acemetacin möglich.

Im Verlauf einer Langzeitbehandlung kann es zu einer Pigmentdegeneration der Retina und Kornea-Trübungen kommen.

Häufig sind Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken beobachtet worden, gelegentlich Nesselsucht oder Haarausfall.

Hautausschlag mit Blasenbildung, Ekzeme, Enantheme, Erytheme, Lichtüberempfindlichkeit, klein- und großflächige Hautblutungen (auch allergisch bedingt) und bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) kommen sehr selten vor.

Sehr selten kann es zu einem Anstieg des Blutharnstoffes, einer akuten Niereninsuffizienz, Proteinurie, Hämaturie oder zu Nierenschädigungen (interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Papillennekrose) kommen. Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

Sehr selten wurden Vaginalblutungen und Miktionsstörungen beschrieben.

Häufig tritt eine Erhöhung der Leberenzyme im Blut (Serumtransaminasen) auf.

Gelegentlich ist mit Leberschäden zu rechnen (toxische Hepatitis mit oder ohne Ikterus, sehr selten fulminant verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome). Die Leberwerte sollen daher regelmäßig kontrolliert werden.

Sehr selten wurde über eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse, Hyperglykämie und Glucosurie berichtet.

Gelegentlich kann es zu Störungen der Blutbildung kommen (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.

Sehr selten kam es zur hämolytischen Anämie. Eine Beeinflussung der Thrombozytenaggregation bei vermehrter Blutungsneigung ist möglich.

Gelegentlich kann es, besonders bei Patienten mit hohem Blutdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion, zum Auftreten von Ödemen (z. B. periphere Ödeme) kommen.

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. Sie können sich äußern als: Gesicht- und Lidödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege (angioneurotisches Ödem), Luftnot bis zum Asthmaanfall, Herzjagen, Blutdruckabfall bis zum bedrohlichen Schock. Beim Auftreten einer dieser

Acemetacin-CT Hartkapseln

Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Sehr selten wurden allergisch bedingte Entzündungen der Blutgefäße (Vasculitis) und der Lunge (Pneumonitis) beobachtet.

Sehr selten wurde berichtet über: Palpitationen, pectanginöse Beschwerden und Bluthochdruck.

Sehr selten kann es zu Herzinsuffizienz kommen.

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

Wenn während der Anwendung von Acemetacin 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.

Sehr selten wurde über diaphragmaartige intestinale Strikturen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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: Indolesigsäurederivat; nichtsteroidales Antiphlogistikum-Analgetikum/Antirheumatikum

ATC-Code: M01AB11

Acemetacin gehört zu der Gruppe der Indolessigsäurederivate. Seine Wirkungen lassen sich überwiegend auf seinen Metaboliten Indometacin zurückführen. Acemetacin ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum/Analgetikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tiereperimentellen 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 wird Acemetacin rasch und vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt nach Mehrfachapplikation (3-mal/Tag bis zu 10 Tagen) nahezu 100 %.

Als biologisch aktiver Metabolit wird Indometacin gebildet.

Als pharmakologisch inaktive Metaboliten werden gefunden: O-Desmethyl-, Des-*p*-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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Verträglichkeit von Acemetacin wurde in zahlreichen akuten und chronischen Toxizitätsstudien an verschiedenen Tierarten untersucht.

a) Akute Toxizität

Die Prüfung der akuten Toxizität im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben. Vergiftungssymptome siehe 4.9 „Überdosierung“.

b) Chronische Toxizität

Die chronische Toxizität von Acemetacin zeigte sich im Tierversuch in Form von Läsionen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt, einer erhöhten Blutungsneigung, hepati-

schen und renalen Läsionen sowie Veränderungen im Blutbild. Die no-effect-Dosen liegen bei der Ratte mit 1,0 mg/kg Körpergewicht im und beim Affen mit 4,5 mg/kg Körpergewicht über dem humantherapeutischen Bereich.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Acemetacin wurde bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Bisherige In-vitro-Tests zum Nachweis von Genmutationen und DNA-Reparatur verliefen negativ. In Langzeitstudien an Ratten wurden keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Acemetacin gefunden.

d) Reproduktionstoxikologie

Das embryotoxische Potenzial 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

Acemetacin-CT 30 mg Hartkapseln

Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carminsäure, Titandioxid, Eisen(III)-oxid, Gereinigtes Wasser, Drucktinte (Schellack, Eisen(II,III)-oxid, Propylenglykol, Kaliumhydroxid, Ammoniaklösung)

Acemetacin-CT 60 mg Hartkapseln

Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carminsäure, Titandioxid, Eisen(III)-oxid, Eisen(II,III)-oxid, Gereinigtes Wasser, Drucktinte (Schellack, Eisen(II,III)-oxid, Propylenglykol, Kaliumhydroxid, Ammoniaklösung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Acemetacin-CT 30 mg Hartkapseln

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.

Acemetacin-CT 60 mg Hartkapseln

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Hartkapseln
Packung mit 50 Hartkapseln
Packung mit 100 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine

Acemetacin-CT Hartkapseln

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Acemetacin-CT 30 mg Hartkapseln
16985.00.00

Acemetacin-CT 60 mg Hartkapseln
16985.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Acemetacin-CT 30 mg Hartkapseln
Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Mai 1994

Datum der Verlängerung der Zulassung:
4. Mai 2005

Acemetacin-CT 60 mg Hartkapseln
Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Mai 1994

Datum der Verlängerung der Zulassung:
4. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben zur Bioverfügbarkeit von Acemetacin-CT 30/60 mg Hartkapseln

• Acemetacin-CT 30 mg Hartkapseln

Für **Acemetacin-CT 30 mg Hartkapseln** wurde keine aktuelle Bioverfügbarkeitsuntersuchung durchgeführt. Es wird hier die Bioverfügbarkeitsuntersuchung zu **Acemetacin-CT 60 mg Hartkapseln** gezeigt.

Es darf hier gemäß CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Hartkapselformulierungen nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamem Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das analoge Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

• Acemetacin-CT 60 mg Hartkapseln

Eine im Jahr 1988 durchgeführte, offene, randomisierte, 2fach cross-over Bioverfügbarkeitsstudie mit 12 Probanden ergab im Vergleich der **Acemetacin-CT 60 mg Hartkapseln** zu einem bereits zugelassenen Referenzpräparat Bioäquivalenz. Gemessen wurden die Verlaufskurven der Plasmaspiegel von Acemetacin und dem aktiven Metaboliten Indometacin.

Acemetacin:

Pharmakokinetische Parameter von Acemetacin nach Einmalgabe von 1 Hartkapsel **Acemetacin-CT 60 mg Hartkapseln** bzw. Referenzpräparat:

	Acemetacin-CT 60 mg Hartkapseln (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	220,0 ± 82,23	242,4 ± 97,64
t_{max} [h]	1,91 ± 0,49	1,71 ± 0,75
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	473,6 ± 231,8	485,9 ± 245,3
$t_{1/2}$ [h]	1,04 ± 0,41	0,97 ± 0,36

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 $t_{1/2}$ Halbwertszeit
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Indometacin:

Pharmakokinetische Parameter des Metaboliten Indometacin nach Einmalgabe von 1 Hartkapsel **Acemetacin-CT 60 mg Hartkapseln** bzw. Referenzpräparat:

Plasmaspiegel von Acemetacin

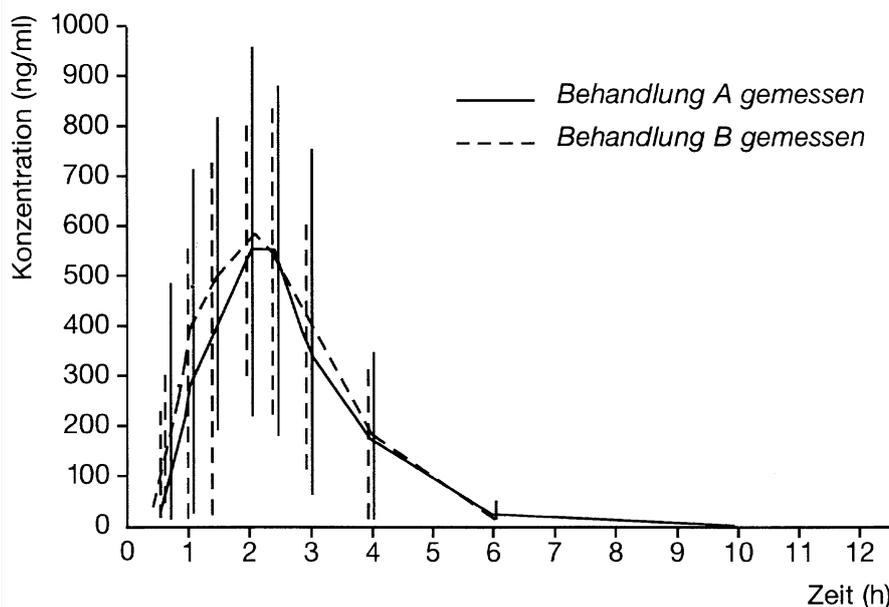


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Acemetacin nach Einmalgabe von 1 Hartkapsel **Acemetacin-CT 60 mg Hartkapseln** (A) bzw. Referenzpräparat (B).

Plasmaspiegel von Indometacin

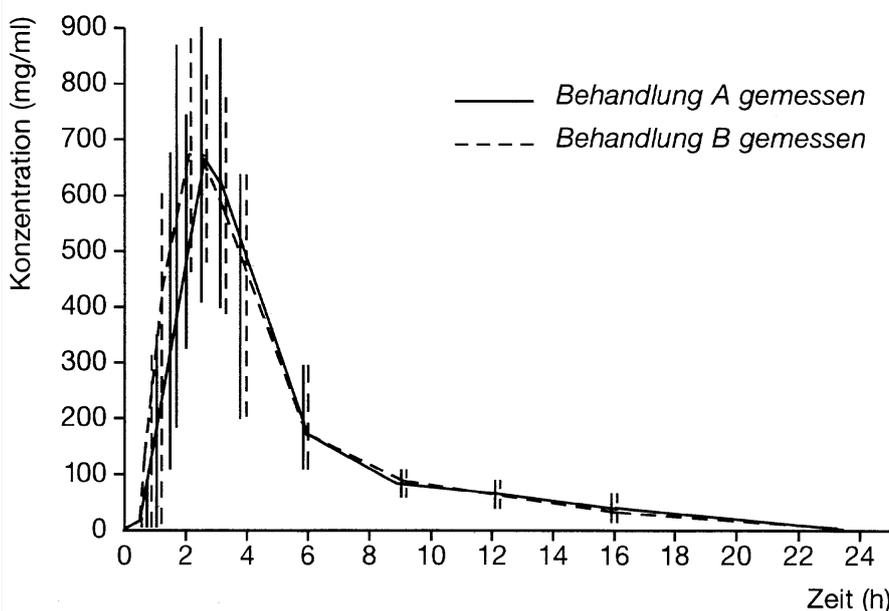


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Indometacin nach Einmalgabe von 1 Hartkapsel **Acemetacin-CT 60 mg Hartkapseln** (A) bzw. Referenzpräparat (B).

	Acemetacin-CT 60 mg Hartkapseln (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	714,58 ± 239,36	757,92 ± 215,07
t_{max} [h]	2,42 ± 0,51	2,17 ± 0,58
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	3222,5 ± 1167,0	3336,5 ± 1141,3
$t_{1/2}$ [h]	3,66 ± 1,62	3,13 ± 1,02

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 $t_{1/2}$ Halbwertszeit
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung
 Siehe Abbildung 2