

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rantudil Forte, 60 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera 60 miligramów acemetacyny (*Acemetacinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Jako lek przeciwbólowy i przeciwzapalny w:

- chorobach zwyrodnieniowych stawów,
- bólach okolicy lędźwiowo-krzyżowej,
- reumatoidalnym zapaleniu stawów,
- zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa,
- bólu pooperacyjnym,
- ostrych napadach dny moczanowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane dawki odnoszą się do dorosłych i powinny być przez lekarza indywidualnie dostosowane do rodzaju i ciężkości schorzenia u danego pacjenta.

Zwykle stosowana dawka: 1 kapsułka 1 do 3 razy na dobę.

Dawkowanie w napadzie dny moczanowej

Zwykle zalecana dawka (do ustąpienia objawów) wynosi 180 mg acemetacyny na dobę (3 kapsułki produktu Rantudil Forte).

Jeżeli dolegliwości bólowe nie ustępują, u pacjentów bez objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, dawkę można przejściowo zwiększyć do 300 mg na dobę, zgodnie z następującym schematem: dawka początkowa - 2 kapsułki produktu Rantudil Forte (120 mg acemetacyny), a następnie 1 kapsułka (60 mg acemetacyny) co 8 godzin.

W razie potrzeby taki sam schemat można zastosować następnego dnia. Dawkę należy zmniejszać w miarę ustępowania objawów.

W przypadku wyjątkowo silnego bólu dawkę można przejściowo zwiększyć do 600 mg na dobę (10 kapsulek produktu Rantudil Forte). Jest to maksymalna dawka dobową.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia zależy od obrazu klinicznego, jednak dawek powyżej 180 mg acemetacyny na dobę nie należy stosować dłużej niż 7 dni.

Sposób podawania leku

Kapsułki produktu Rantudil Forte należy przyjmować razem z posiłkami, popijając dużą ilością płynu.

Przyjmowanie leku przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku zażywający produkt Rantudil Forte powinni pozostawać pod obserwacją lekarską ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Produkt Rantudil Forte nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak doświadczeń w stosowaniu leku w tych grupach wiekowych.

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy podawać produktu Rantudil Forte:

- w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną, indometacynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- w przypadku zaburzeń krwiotworzenia o niewyjaśnionym pochodzeniu,
- jeśli w wywiadzie, po zastosowaniu NLPZ (niesteroidowego leku przeciwzapalnego) u pacjenta wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja,
- jeśli zdiagnozowano u pacjenta czynną lub nawracającą chorobę wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienia (dwa lub więcej różnych epizodów potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia),
- u pacjentów, u których wskutek leczenia kwasem acetylosalicylowym lub lekiem z grupy NLPZ wystąpił skurcz oskrzeli, napad astmy, pokrzywka lub ostre zapalenie błony śluzowej nosa,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością serca,
- w trzecim trymestrze ciąży,
- dzieciom i młodzieży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne ostrzeżenia

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Rantudil Forte z innymi NLPZ, w tym także z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

Przyjmowanie leku w najmniejszej skutecznej dawce przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewod pokarmowy i układ krążenia poniżej).

Środki ostrożności w przypadku pacjentów w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku częściej dochodzi do wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania NLPZ, szczególnie do krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą nawet prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania). U osób w podeszłym wieku Rantudil Forte może być stosowany tylko pod szczególnym nadzorem medycznym.

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacja

Dla każdego z NLPZ opisywano przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzeń i perforacji, z których część kończyła się zgonem. Mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia, poprzedzone objawami ostrzegawczymi lub niepoprzedzone, zarówno u pacjentów z dodatnim, jak i ujemnym wywiadem w kierunku poważnych incydentów ze strony przewodu pokarmowego.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji zwiększa się wprost proporcjonalnie do dawki NLPZ, jest większe u pacjentów z owrzodzeniem, zwłaszcza powikłanym krwotokiem lub perforacją w wywiadzie (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. Chorzy ci powinni rozpoczynać leczenie od możliwie najniższej dawki. U tych pacjentów, a także u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków zwiększających ryzyko powikłań ze strony przewodu

pokarmowego należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz niżej oraz punkt 4.5).

Produkt Rantudil Forte można zastosować tylko po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka wpływających z terapii u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy (lub wystąpieniem choroby w wywiadzie).

Pacjenci, u których w wywiadzie występowały działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego, szczególnie jeśli są w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie niepokojące objawy brzuszne (w tym krwawienie z przewodu pokarmowego), zwłaszcza jeśli występują na początku leczenia. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów jednocześnie stosujących leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzeń lub krwawień, na przykład kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, acenokumarol, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny oraz leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W razie stwierdzenia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia u pacjentów przyjmujących produkt Rantudil Forte produkt leczniczy należy odstawić.

Pacjentom z chorobami układu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Crohna) w wywiadzie, niesteroidowe leki przeciwzapalne należy podawać z zachowaniem szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.8).

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, z zatrzymaniem płynów i z obrzękami należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar). Dane te są niewystarczające, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku przyjmowania acemetacyny.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni acemetacyną rozważnie. Podobną rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Reakcje skórne

W związku ze stosowaniem NLPZ bardzo rzadko opisywano ciężkie reakcje skórne, z których część kończyła się zgonem. Reakcje te obejmowały: zluszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka (patrz punkt 4.8). Największe ryzyko tych reakcji wydaje się występować na początku leczenia-w trakcie pierwszego miesiąca terapii. Leczenie acemetacyną należy natychmiast przerwać, jeśli wystąpi: wysypka skórna, zmiany w obrębie błon śluzowych lub jakiegokolwiek inny objaw nadwrażliwości.

Produkt Rantudil Forte można zastosować tylko pod ścisłym nadzorem medycznym u pacjentów zakażonych wirusem *Varicella zoster* (wirus wywołujący ospę wietrzną i półpasiec), ze względu na ryzyko nasilenia ciężkich skórnych działań niepożądanych.

Pozostałe reakcje

Produkt Rantudil Forte można zastosować tylko po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka wpływających z terapii w pierwszym i drugim trymestrze ciąży.

Produkt Rantudil Forte można zastosować tylko pod ścisłym nadzorem medycznym u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby.

Należy zapewnić możliwość udzielenia szybkiej pomocy medycznej następującym grupom pacjentów (jeśli przyjmują produkt Rantudil Forte):

- pacjentom, u których wskutek leczenia lekiem z grupy NLPZ wystąpił napad astmy, reakcje skórne lub ostre zapalenie błony śluzowej nosa,
- pacjentom z astmą oskrzelową, katarciem siennym, obrzękiem błony śluzowej nosa oraz przewlekłymi schorzeniami dróg oddechowych, gdyż są oni bardziej podatni na wystąpienie reakcji nadwrażliwości,
- pacjentom z padaczką, chorobą Parkinsona oraz zaburzeniami psychicznymi, gdyż leczenie produktem Rantudil Forte może nasilić objawy tych chorób,
- pacjentom z zaburzeniami krzepnięcia, gdyż może zwiększyć się krwawienie ze względu na hamowanie agregacji płytek krwi,
- pacjentom, u których zaobserwowano zmiany parametrów biochemicznych służących ocenie czynności wątroby i nerek,
- pacjentom, u których występuje toczeń rumieniowaty układowy i(lub) mieszana kolagenoza (mieszana choroba tkanki łącznej) (patrz punkt 4.8),
- pacjentom przyjmującym leki moczopędne oszczędzające potas. Podczas stosowania produktu Rantudil Forte obserwowano hiperkaliemię.
- w trakcie długotrwałego leczenia produktem Rantudil Forte należy monitorować wyniki badań krwi oraz wskaźniki jej krzepnięcia. Zalecana jest także kontrola okulistyczna oraz badania służące ocenie czynności wątroby i nerek.
- pacjentom, którym podano produkt Rantudil Forte bezpośrednio przed zabiegami operacyjnymi lub po nich.

Zawartość laktozy

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Opisano następujące rodzaje interakcji podczas jednoczesnego stosowania produktu Rantudil Forte z następującymi lekami:

Digoksyna, lit i fenytoina: acemetacyna może zwiększyć ich stężenie w surowicy.

Leki hamujące krzepliwość krwi: Może zwiększać się działanie leków hamujących krzepliwość krwi np. warfaryny, acenokumarolu (patrz punkt 4.4).

Glikokortykosteroidy: Może zwiększyć się ryzyko wystąpienia owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawień (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy i inne leki z grupy NLPZ: Jednoczesne stosowanie kilku leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) ze względu na działanie synergistyczne może zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawienia lub choroby wrzodowej żołądka i(lub) dwunastnicy. Zatem należy unikać skojarzonego stosowania acemetacyny i innego leku z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4).

Probenecyd: Może spowalniać wydalanie acemetacyny.

Antybiotyki z grupy penicylin: Acemetacyna może opóźnić eliminację penicylin.

Leki moczopędne i leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi: NLPZ mogą osłabiać działanie leków moczopędnych i leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. odwodnionych lub w podeszłym wieku) jednoczesne stosowanie inhibitora ACE i (lub) antagonisty receptora angiotensyny II i inhibitora cyklooksygenazy może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek (w tym ciężką niewydolność nerek), co zazwyczaj jest odwracalne. Z tego względu stosując takie skojarzenie należy zachować ostrożność zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Należy poinstruować pacjentów o konieczności przyjmowania prawidłowej ilości płynów. Po rozpoczęciu leczenia skojarzonego należy rozważyć u tych pacjentów regularną kontrolę wyników badań laboratoryjnych nerek.

Leki moczopędne oszczędzające potas: podawane jednocześnie z acemetacyną mogą przyczynić się do zwiększenia stężenia potasu we krwi, dlatego u pacjentów przyjmujących te leki należy okresowo badać stężenie potasu w surowicy.

Alkohol: Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów spożywających alkohol w trakcie leczenia produktem Rantudil Forte, ze względu na ryzyko nasilenia działań niepożądanych zwłaszcza utajonej utracie krwi z przewodu pokarmowego.

Leki przeciwplatekcyjne i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny: Może zwiększyć się ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4). Acemetacyna może zmniejszać działanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny.

Leki zobojętniające: Mogą zmniejszać wchłanianie acemetacyny.

Nie zanotowano występowania interakcji pomiędzy acemetacyną, a innymi lekami, które silnie wiążą się z białkami osocza.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój zarodka. Badania epidemiologiczne sugerują, iż stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży zwiększa ryzyko poronienia, wystąpienia wad rozwojowych serca i wytrzewień wrodzonych. Całkowite ryzyko wystąpienia wad sercowo-naczyniowych zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko zwiększa się wraz z dawką i długością okresu terapii.

U zwierząt, po podaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn zaobserwowano zwiększone ryzyko obumarcia zapłodnionego jaja w okresie przed i po zagnieżdzeniu się w macicy oraz zwiększone ryzyko obumarcia zarodka. Dodatkowo, u zwierząt, po podaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, donoszono o zwiększonej ilości przypadków różnych wad rozwojowych, w tym wad sercowo-naczyniowych.

Leków zawierających acemetacynę nie należy stosować u kobiet w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że występuje wyraźna konieczność. Jeśli produkt leczniczy zawierający acemetacynę stosowany jest u kobiet planujących ciążę lub u kobiet w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, zastosowana dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn:

- mogą powodować narażenie płodu na:
 - działania toksyczne w obrębie układu krążenia i oddechowego (włącznie z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym),
 - zaburzenia czynności nerek, które mogą ulec progresji do niewydolności nerek i małowodzia;
- mogą powodować narażenie matki i noworodka, w końcowym okresie ciąży, na:
 - możliwość wydłużenia czasu krwawienia oraz działanie antyagregacyjne, które może ujawnić się nawet po zastosowaniu małych dawek,
 - zahamowanie czynności skurczowej macicy prowadzącej do opóźnienia porodu lub przedłużenia akcji porodowej.

Stosowanie produktu Rantudil Forte jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Niewielkie ilości acemetacyny mogą przenikać do mleka kobiet karmiących piersią, dlatego w czasie karmienia piersią nie należy zażywać produktu Rantudil Forte.

Płodność

Stosowanie acemetacyny może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują zajście w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania acemetacyny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Rantudil Forte wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Dotyczy to zwłaszcza początkowego etapu leczenia, kiedy następuje zwiększenie dawki oraz w przypadku zmiany na inny produkt i podczas jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a ich częstość uporządkowano w następujący sposób:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Opisane poniżej działania niepożądane są zależne od zastosowanej dawki i mogą różnić się pomiędzy pacjentami.

Najczęściej występują działania niepożądane ze strony układu pokarmowego. Mogą wystąpić owrzodzenia przewodu pokarmowego, perforacje lub krwawienia z przewodu pokarmowego, niekiedy prowadzące do zgonu, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu produktu obserwowano: nudności, wymioty, biegunkę, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia okrężnicy i choroby Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej stwierdzano zapalenie błony śluzowej żołądka.

W szczególności, ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego zależy od zastosowanej dawki i czasu trwania leczenia.

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia i niewydolności serca.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar), patrz punkt 4.4.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zaostrzenia objawów stanu zapalnego wskutek zakażenia (np. rozwój martwiczego zapalenia powięzi) czasowo związanego ze stosowaniem ogólnoustrojowo niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Jest to najprawdopodobniej związane z mechanizmem działania tych leków.

Z tego względu, jeśli w trakcie leczenia produktem Rantudil Forte u pacjenta wystąpi nawrót lub zaostrzenie jakichkolwiek objawów zakażenia, należy zwrócić się do lekarza, który sprawdzi, czy istnieją wskazania do zastosowania leków przeciw zakażeniu lub antybiotykoterapii.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: niedokrwistość spowodowana utajonym krwawieniem z przewodu pokarmowego, niedokrwistość hemolityczna, pancytopenia (niedokrwistość obejmująca niedokrwistość aplastyczną, leukopenię, agranulocytozę i małopłytkowość). Do początkowych objawów mogą należeć: gorączka, ból gardła, zmiany powierzchowne błony śluzowej jamy ustnej, objawy przypominające grype, silne uczucie zmęczenia, krwawienie z nosa oraz wybroczyny podskórne.

W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i zwrócić się do lekarza. Nie należy samodzielnie stosować żadnych leków przeciwbólowych i/lub przeciwgorączkowych.

W przypadku długotrwałego leczenia produktem leczniczym Rantudil Forte należy w regularnych odstępach czasu kontrolować morfologię krwi.

Możliwy jest wpływ produktu leczniczego Rantudil Forte na agregację płytek krwi oraz nasilenie skazy krwotocznej.

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: reakcje nadwrażliwości, np. wysypka i świąd.

Niezbyt często: pokrzywka.

Bardzo rzadko: ciężkie, uogólnione reakcje nadwrażliwości, które mogą występować w formie następujących objawów: obrzęk twarzy i powiek, obrzęk języka, wewnętrzny obrzęk gardła ze zwężeniem dróg oddechowych (obrzęk naczyńnioruchowy), niewydolność oddechowa mogąca wywołać atak astmy, tachykardia, obniżenie ciśnienia krwi prowadzące do wstrząsu zagrażającego życiu.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów (mogących pojawić się nawet po zastosowaniu po raz pierwszy tego produktu leczniczego) konieczna będzie pomoc medyczna.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: hiperkaliemia.

Bardzo rzadko: hiperglikemia i glukozuria.

Zaburzenia psychiczne

Często: pobudzenie.

Rzadko: splątanie.

Bardzo rzadko: zaburzenia psychiczne, dezorientacja, zaburzenia lękowe, koszmary senne, psychoza, omamy, depresja, zaburzenia snu.

Leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Rantudil Forte może nasilać objawy wcześniej występujących chorób psychicznych.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak: ból głowy, senność, zawroty głowy.

Bardzo rzadko: przejściowa utrata przytomności mogąca prowadzić do śpiączki, zaburzenia smaku, zaburzenia pamięci, napady drgawkowe, drżenie.

Zastosowanie produktu leczniczego Rantudil Forte może nasilać objawy padaczki i choroby Parkinsona.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: Podczas długotrwałego leczenia z zastosowaniem indometacyny (głównego metabolitu acemetacyny) zgłaszano przypadki zwyrodnienia barwnikowego siatkówki oraz zmętnienia rogówki.

Typowym objawem tych zaburzeń może być niewyraźne lub podwójne widzenie (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko: szum uszny i przejściowe zaburzenia słuchu.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: kołatanie serca, dusznica bolesna, niewydolność serca.

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: nadciśnienie tętnicze.

Częstość nieznana: zapaść krążeniowa.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: zapalenie płuc na tle alergicznym.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: zaburzenia żołądka i jelit, takie jak: nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka oraz niewielkie krwawienie z przewodu pokarmowego mogące w wyjątkowych przypadkach powodować niedokrwistość.

Często: niestrawność, wzdęcia, ból brzucha, utrata łaknienia oraz owrzodzenie żołądka i jelit (niekiedy z towarzyszącymi krwawieniem i perforacją).

Niezbyt często: krew w treści żołądkowej (podczas wymiotów) lub w stolcu albo krwista biegunka.

Bardzo rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i języka, zmiany w obrębie przełyku, dolegliwości w obrębie dolnej części jamy brzusznej (np. nieswoiste zapalenie jelita grubego z krwawieniem), zaostrzenie objawów choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zaparcia, występowanie błoniastych zwężeń jelita, zapalenie trzustki.

Należy poinstruować pacjentów o tym, że w każdym przypadku wystąpienia ostrego bólu brzucha i (lub) smolistych stolców albo krwawych wymiotów należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i natychmiast zwrócić się do lekarza.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Niezbyt często: uszkodzenie wątroby (toksyczne zapalenie wątroby z towarzyszącą żółtaczką lub bez żółtaczki, bardzo rzadko występuje piorunujący przebieg choroby, niekiedy bez objawów zapowiadających).

Dlatego u tych pacjentów należy w regularnych odstępach czasu monitorować wartości parametrów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: łysienie.

Bardzo rzadko: leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, wyprysk, nadmierna potliwość, rumień, nadwrażliwość na światło, niewielkie oraz rozległe wybroczyny podskórne, złuszczone zapalenie skóry i wysypka pęcherzowa, mogąca także mieć ciężki przebieg w postaci np. zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka (zespołu Lyella).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: osłabienie mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: powstanie obrzęku (np. obrzęku obwodowego), zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem i (lub) zaburzeniem czynności nerek.

Bardzo rzadko: zaburzenia mikcji, zwiększony poziom mocznika we krwi, ostra niewydolność nerek, białkomocz, krwimocz lub uszkodzenie nerek (śródmiażdżowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, martwica brodawek nerkowych).

Dlatego u tych pacjentów należy w regularnych odstępach czasu kontrolować czynność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: krwawienie z pochwy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: uczucie zmęczenia.

Rzadko: drażliwość.

Bardzo rzadko: wysypka umiejscowiona wewnątrz ciała.

Działania niepożądane mogą zostać zminimalizowane poprzez zastosowanie najmniejszej efektywnej dawki, przez najkrótszy czas potrzebny do ustąpienia objawów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49 21 301, faks: 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy: nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, pocenie się, zaburzenia dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi, obrzęki wokół kostek, skąpomocz, krwimocz, zahamowanie ośrodka oddechowego, drgawki i śpiączka.

Postępowanie jest objawowe: płukanie żołądka, diureza forsowana z utrzymaniem równowagi płynowej, w razie konieczności leczenie przeciwwstrząsowe.

Specyficzna odtrutka nie jest znana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Układ mięśniowo – szkieletowy, leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne.
Kod ATC: M01A B11

Acemetacyna jest pochodną kwasu indoloocetowego. Efekt terapeutyczny wywiera zarówno sama substancja czynna - acemetacyna, jak również jej aktywny metabolit - indometacyna.

Acemetacyna działa przeciwzapalnie, przeciwbólowo i przeciwgorączkowo i podobnie jak inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, hamuje agregację płytek krwi.

Przeciwzapalne działanie acemetacyny wykazano w badaniach na dużej liczbie zwierząt. Działa ona na różnych etapach procesu zapalnego. Wykazano, że hamuje syntezę prostaglandyn i uwalnianie histaminy, oraz działa jako antagonist bradykininy i serotoniny. Hamuje również aktywność dopełniacza i uwalnianie hialuronidazy.

Stabilizując błonę komórkową zapobiega uwalnianiu enzymów proteolitycznych, co hamuje wysięk i proliferacyjne procesy zapalne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym acemetacyna wchłania się szybko i całkowicie.

Dystrybucja

Acemetacyna gromadzi się w miejscach objętych procesem zapalnym.

Po sześciu dniach leczenia przy użyciu acemetacyny (3 x 60 mg na dobę) lub indometacyny (3 x 50 mg na dobę) w sześć godzin po podaniu ostatniej dawki stężenia substancji czynnych oznaczone w płynie maziowym, w błonie maziowej i w mięśniach (a także w ścięgnach w grupie otrzymującej acemetacynę) były znacząco większe w porównaniu ze stężeniami oznaczonymi we krwi. We wszystkich badanych tkankach, z wyjątkiem płynu maziowego i tkanki tłuszczowej, stężenia były wyższe po podaniu acemetacyny niż po podaniu indometacyny.

Acemetacyna silnie wiąże się z białkami osocza. Okres półtrwania wynosi około 4,5 godziny.

Po podaniu acemetacyny w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu maksymalne stężenie we krwi osiągane jest znacznie później ($p < 0,05$) niż po podaniu postaci o niekontrolowanym uwalnianiu; stężenia we krwi po upływie 2 godzin od podania doustnego są także znacząco mniejsze ($p < 0,01$). Jednakże po upływie 6 do 10 godzin stężenia acemetacyny w osoczu po podaniu postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu są znacznie większe w porównaniu do wyników uzyskanych po podaniu postaci o niekontrolowanym uwalnianiu.

Metabolizm

Po podaniu pojedynczej dawki a także po podaniu wielokrotnym produktu Rantudil Forte, acemetacyna lub indometacyna (będąca metabolitem acemetacyny), występowały we krwi w stosunku 1:1. Brak jest dowodów na indukcję enzymów, które rozkładają acemetacynę.

Eliminacja

Acemetacyna jest wydalana z moczem oraz z żółcią. Po podaniu doustnym acemetacyna wydalana jest głównie przez nerki (40%), a w mniejszym stopniu z kałem. Wydalanie przez nerki zachodzi w postaci niezmięnionej, w postaci związanej z kwasem glukuronowym lub jako indometacyna (wolna lub związana). Główne kierunki przemian metabolicznych to hydroliza wiązania estrowego, a następnie rozpad wiązania eterowego (grupa metoksylova w pozycji 5) i deacetylacja (odłączenie grupy p-chlorobenzylowej) prowadzące do powstania związku nieaktywnego farmakologicznie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały szczególnej wrażliwości.

Toksyczność przewlekła

Objawy toksyczności przewlekłej obserwowano szczególnie u szczurów – dochodziło do owrzodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego i nerek. Dawki niewywołujące objawów toksycznych wynosiły odpowiednio: u szczurów - 1,0 mg/ kg (dawka mieszcząca się w zakresie dawek stosowanych u ludzi), u małp – 4,5 mg/ kg (dawka powyżej zakresu dawek stosowanych u ludzi).

Mutagenność i karcinogenność

Badania *in vitro* mające na celu wykrycie mutacji genowych nie potwierdziły ich występowania. Długoterminowe badania na szczurach nie dostarczyły dowodów na potencjalnie karcinogenne właściwości acemetacyny.

Wpływ na reprodukcję

Potencjalne właściwości embriotoksyczne acemetacyny badano na szczurach i królikach. Nie zaobserwowano żadnych wad rozwojowych. Acemetacyna wydłużała czas trwania ciąży oraz sam poród. Nie zaobserwowano żadnego negatywnego wpływu acemetacyny na rozród.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki: laktoza jednowodna (proszek D80), laktoza jednowodna (krystaliczna D20), magnezu stearynian, koloidalna krzemionka bezwodna, talk.

Otoczka kapsułki: żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), sodu laurylosiarczan.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PP/Al lub PVC/PVDC/Al lub PA/PVC/Al w tekturowym pudełku.

W opakowaniu znajduje się 7, 10, 20, 21 lub 50 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych zaleceń oprócz podanych w punkcie 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4131

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.04.1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.08.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO