

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**RHEUTROP retard- Kapseln**

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 90 mg Acemetacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 63,0 mg Lactosemonohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln, Steckkapseln Größe 1 mit brauner Kappe und hellgelbem Unterteil

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1. Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Schmerzen und Bewegungseinschränkung bei:

- Chronische Arthritiden (chronische Polyarthrititis, rheumatoide Arthritis)
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew),
- Reizzustände bei degenerativen Gelenkserkrankungen, insbesondere der großen Gelenke (aktivierte Arthrose), und der Wirbelsäule (Spondylarthrose),
- Gicht (Ausnahme: akuter Gichtanfall siehe 4.2),
- Psoriatische Arthritis,
- entzündliche Zustände der Gelenke, Muskeln und Sehnen,
- Sehnenscheidenentzündung,
- Schleimbeutelentzündung,
- chronische Lumbago-Ischialgie,
- Entzündungen und Schwellungen nach Operationen und stumpfen Verletzungen,
- Thrombophlebitis

#### 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Erwachsene erhalten 1mal täglich 1 Kapsel (entsprechend einer Tagesdosis von 90 mg Acemetacin). Je nach Schwere und Art der Erkrankung kann bei Bedarf die Dosis auf 2mal täglich 1 Kapsel (entsprechend 180 mg Acemetacin) erhöht werden.

Wegen der verzögerten Wirkstofffreisetzung ist dieses Arzneimittel nicht zur Behandlung akuter Schmerzzustände (z.B. akuter Gichtanfall) geeignet. In diesem Fall stehen Rheutrop-Kapseln mit 60 mg Acemetacin zur Verfügung.

##### Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Schwere und Art der Erkrankung, wobei eine Behandlung mit einer Dosis über 180 mg pro Tag nicht länger als 7 Tage erfolgen soll.

Um Nebenwirkungen möglichst gering zu halten, sollte die niedrigste wirksame Dosis

und nur bis zum Abklingen der Beschwerden eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Art der Anwendung

Die Kapseln sind unzerkaut mit Flüssigkeit vorzugsweise während der Mahlzeiten einzunehmen.

#### Kinder und Jugendliche:

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

#### Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei schweren Leberfunktionsstörungen sowie bei Nierenfunktionsstörungen ist die Therapie besonders sorgfältig zu überwachen (siehe 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

#### Ältere Patienten:

Aufgrund möglicher Nebenwirkungen sollte Rheutrop retard bei älteren Patienten nur unter sorgfältiger medizinischer Kontrolle verabreicht werden.

### **4.3. Gegenanzeigen**

Rheutrop retard darf in folgenden Fällen nicht verordnet werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile
- Bei in der Anamnese bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern.
- Ungeklärte Blutbildungsstörungen
- Gastrointestinale Blutung oder Perforation in der Anamnese, bedingt durch vorangegangene NSAID-Therapie
- Aktive peptische Ulzera oder Blutungen oder wiederkehrende peptische Ulzera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- Bei cerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen
- Schwere Herzinsuffizienz
- Schwangerschaft: 3. Trimenon (siehe Abschnitt 4.6)

### **4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Unerwünschte Nebenwirkungen können dadurch minimiert werden, dass zur Erzielung einer Symptomkontrolle die niedrigst wirksame Dosis für die kürzest notwendige Zeit angewendet wird.

Gleichzeitige Anwendung von Rheutrop retard-Kapseln und von NSAIDs einschließlich der Zyklooxygenase-2 selektiven Inhibitoren sollte vermieden werden.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- Bei Patienten mit Ulkus oder Magen-Darm-Blutung in der Anamnese (einmalig)
- Schweren Leberfunktionsstörungen
- eingeschränkter Nierenfunktion

- Herzinsuffizienz
- Blutgerinnungsstörungen
- Schweren psychischen Erkrankungen, Epilepsie, Parkinsonismus (mögliche Verschlechterung dieser Zustände)
- Hohem Lebensalter
- Bluthochdruck
- gastrointestinalen Erkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) in der Anamnese oder bei gastrointestinalen Symptomen
- Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, geschwollener Nasenschleimhaut oder chronischen Atemwegserkrankungen leiden, haben ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen.

#### Ältere:

Ältere Patienten haben mitunter eine erhöhte Häufigkeit von unerwünschten NSAID-Nebenwirkungen, insbesondere von gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.2).

#### Gastrointestinale Blutung, Ulzeration und Perforation:

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen, die tödlich verlaufen können, wurden im Zusammenhang mit allen NSAIDs gemeldet; sie können jederzeit während der Therapie auftreten, mit Warnsymptomen oder auch ohne Warnsymptome und mit oder ohne Vorgeschichte von schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen.

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen, Ulzerationen und Perforationen ist höher mit steigender NSAID-Dosis, bei Patienten mit Ulkusanamnese, insbesondere mit Komplikationen wie Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.

Eine Kombinationstherapie mit protektiven Substanzen (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpeninhibitoren) sollte für diese Patienten sowie für Patienten, die gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure oder anderen Substanzen, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, behandelt werden (siehe unten und 4.5), in Betracht gezogen werden.

Patienten, insbesondere in höherem Alter, mit gastrointestinalen Erkrankungen in der Anamnese sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere zu Beginn der Therapie melden.

Vorsicht ist geboten, wenn 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 bei Patienten unter Rheutrop retard-Therapie gastrointestinale Blutung oder Ulzeration auftritt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

NSAIDs sollten mit Vorsicht gegeben werden bei Patienten mit gastrointestinaler Erkrankung (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte, da diese Erkrankungen verschlimmert werden können (siehe Abschnitt 4.8 „Unerwünschte Nebenwirkungen“).

#### *Kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Effekte:*

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSAIDs, insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B.: Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es sind zu wenige Daten vorhanden, um dieses Risiko für Acemetacin auszuschließen.

Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie, dekompensierter Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Gefäßerkrankung und/oder cerebrovaskulärer Erkrankung sollten erst nach sorgfältiger Abwägung mit Acemetacin behandelt werden.

Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vorgenommen werden.

Hautreaktionen:

Sehr selten wurden schwere, manchmal tödlich verlaufende Hautreaktionen, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAIDs berichtet (siehe 4.8). Es scheint, dass das höchste Risiko für derartige Reaktionen zu Beginn der Therapie besteht, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Acemetacin abgesetzt werden.

NSAIDs sollten nicht bei Varicella Zoster Virus Infektionen (Schafblattern, Herpes Zoster) angewendet werden, da ein erhöhtes Risiko für schwere Hautreaktionen besteht.

Acemetacin kann die gewohnten Symptome von Infektionskrankheiten larvieren. Dies ist zu berücksichtigen, um die Einleitung einer geeigneten Infektionsbehandlung nicht zu verzögern. Wenn während der Anwendung von Rheutrop retard Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, soll der Patient daher angehalten werden, unverzüglich den Arzt aufzusuchen.

Bei Langzeitbehandlung sollten regelmäßig Blutbild- und Blutgerinnungskontrollen, Hämoculttests, Nieren- und Leberfunktionstests sowie augenärztliche Untersuchungen durchgeführt werden.

Im Verlauf einer Langzeitbehandlung mit Indometacin werden gelegentlich Pigmentdegenerationen der Retina und Cornea-Trübungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Verschwommensehen kann hierfür ein kennzeichnendes Symptom sein und erfordert eine gründliche augenärztliche Untersuchung. Da diese Veränderungen aber auch asymptomatisch sein können, sind bei Patienten unter Langzeittherapie regelmäßige augenärztliche Untersuchungen ratsam. Beim Auftreten entsprechender Veränderungen wird ein Absetzen des Arzneimittels empfohlen. Zumeist sind diese Veränderungen dann reversibel.

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.

Indometacin kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-

Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Bei gleichzeitiger Einnahme von Rheutrop retard mit unten angeführten Arzneimitteln wurden Wechselwirkungen beschrieben

##### Digoxin, Phenytoin, Lithium:

Die gleichzeitige Anwendung von Rheutrop retard und Digoxin, Phenytoin oder Lithium kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel ist nötig.

##### Antikoagulanzen:

NSAIDs können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken. Deshalb wird bei gleichzeitiger Therapie eine entsprechende Kontrolle des Blutgerinnungsstatus empfohlen.

##### Kortikosteroide:

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzeration oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4).

##### Andere Nichtsteroidale Antirheumatika einschließlich Salicylate:

Die gleichzeitige Anwendung von Acemetacin mit anderen NSAIDs kann das Risiko gastrointestinaler Ulcera und Blutungen erhöhen. Daher sollte eine solche Kombination vermieden werden (siehe 4.4).

##### Diflunisal:

Rheutrop retard sollten 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.

##### Probenecid und Sulfinpyrazon:

Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid oder Sulfinpyrazon kann die Wirkung von Acemetacin erhöht werden, da die Ausscheidung verzögert wird.

##### Penicillin-Antibiotika:

Acemetacin kann die Ausscheidung von Penicillin-Antibiotika verzögern.

##### Sulfonylharnstoffe:

Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen bestimmten NSAIDs 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.

#### Diuretika, Antihypertonika:

Acemetacin kann die blutdrucksenkende bzw. natriuretische Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva (Furosemid, Thiazide, ACE-Hemmer, Betablocker u.a.) verringern. Bei gleichzeitiger Einnahme von Acemetacin mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten kann es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum akuten Nierenversagen kommen, weswegen eine solche Kombination nur mit Vorsicht angewendet werden sollte.

#### Kaliumsparende Diuretika:

Die gleichzeitige Gabe von Rheutrop retard und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Daher ist eine Kontrolle der Kaliumwerte erforderlich.

#### Zentral wirksame Arzneimittel und Alkohol:

Besondere Vorsicht ist geboten.

#### Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI's):

Verstärktes Risiko gastrointestinaler Blutung (siehe Abschnitt 4.4).

#### Antacida:

Antacida können die Resorptionsrate von Acemetacin verringern.

#### Alkohol:

Der gleichzeitige Konsum von Alkohol kann Arzneimittel-bedingte Nebenwirkungen verstärken, vor allem ist das Risiko von Magen-Darm-Blutungen erhöht.

#### Triamteren:

Rheutrop 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.

#### Methotrexat:

Die Toxizität von Methotrexat kann erhöht werden.

#### Ciclosporin:

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

Es gibt keine Hinweise auf Wechselwirkungen von Acemetacin und anderen, ebenso stark Plasma-gebundenen Wirkstoffen.

## **4.6. Fertilität, 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 Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen stieg von unter 1% auf ungefähr 1,5%. 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-fötaler 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 Rheutrop retard 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 Schwangerschaftstrimesters 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. Nach einer mehrtägigen Anwendung von Rheutrop retard ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Rheutrop retard sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

→den Fötus folgenden Risiken aussetzen:

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

→die Mutter und das Kind, 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.

Bei Indometacin (Hauptmetabolit von Acemetacin) wurde zusätzlich über fötale Schäden in Form von gastrointestinalen Blutungen, Perforation oder einer nekrotisierenden Enterokolitis berichtet.

Daher ist Acemetacin während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

### 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 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 (siehe 4.8 Nebenwirkungen) auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeuges oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein.

Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### **4.8. Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen innerhalb der Systemorganklassen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ );

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ );

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ );

Selten ( $\geq 1/10.000$  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 insbesondere bei älteren Patienten auftreten, (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 vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer abhängig.

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).

#### 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 Rheutrop retard Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, soll dem Patienten daher empfohlen werden, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten:

Anämie verursacht durch verborgenen Blutverlust im Gastrointestinaltrakt.

Hämolytische Anämie,

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

Während einer Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Eine Beeinflussung der Thrombozytenaggregation und eine vermehrte Blutungsneigung sind möglich.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken.

Gelegentlich: Nesselsucht.

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

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

Sehr selten: allergisch bedingte Vaskulitis und Pneumonitis.

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hyperglykämie, Glukosurie

#### Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Unruhe

Selten: Reizbarkeit, Konfusion

Sehr selten: mental-psychische Störung, Orientierungslosigkeit, Ängstlichkeit, Alpträume, Tremor, Psychosen, Halluzinationen, Depressionen und vorübergehender Bewusstseinsverlust bis zum Koma.

Die Einnahme von Rheutrop retard kann die Symptome bestehender psychiatrischer Erkrankungen verstärken.

#### Erkrankungen des Nervensystems

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

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

Die Einnahme von Rheutrop retard kann die Symptome bei Epilepsie und Morbus Parkinson verstärken.

### Augenerkrankungen

Gelegentlich: Für Indometacin, den Hauptmetaboliten von Acemetacin, wurden Pigmentdegenerationen der Retina und Kornea-Trübungen im Verlauf einer Langzeitbehandlung berichtet. Verschwommensehen, Auftreten von Doppelbildern können hierfür Anzeichen sein. (siehe Abschnitt 4.4).

### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus und vorübergehende Hörstörungen.

### Herzerkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Angina Pectoris, Herzinsuffizienz.

### Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Bluthochdruck.

Nicht bekannt: Kreislaufkollaps

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall und geringfügige Blutungen im Magen-Darm-Trakt, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.

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

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 Strukturen, Entzündung der Bauchspeicheldrüse.

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

### Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhung der Serumtransaminasen.

Gelegentlich: Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie, akute Hepatitis mit oder ohne Ikterus (sehr selten fulminant verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome).

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Haarausfall.

Sehr selten: Ekzeme, Enantheme, Erytheme, Lichtüberempfindlichkeit, klein- und großflächige Hautblutungen (auch allergisch bedingt), exfoliative Dermatitis und Hautausschlag mit Blasenbildung, auch in schweren Verlaufsformen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

### 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 Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Vaginalblutungen.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9. Überdosierung**

### Symptome einer Überdosierung:

Zentralnervöse Störungen mit Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Lethargie, erhöhte Krampfbereitschaft und Bewusstlosigkeit bis hin zum Koma sowie Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Ferner kann es zu Hypertonie, Knöchelödemen, Schwitzen, Elektrolytverschiebungen, Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Oligurie, Hämaturie, Atemdepression, sowie Funktionsstörungen der Leber und Niere kommen.

### Behandlung einer Überdosierung:

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, unterstützende, symptomatische Maßnahmen zu ergreifen.

Bei kürzlich erfolgter Einnahme kann gegebenenfalls der Magen umgehend entleert werden. Anschließend kann Aktivkohle verabreicht werden. Eine intensive medizinische Beobachtung oder Betreuung kann je nach Zustand des Patienten notwendig sein. Es wird empfohlen, den Patienten über mehrere Tage zu überwachen, da durch Indometacin gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen möglich sind.

Antidote:

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: entzündungshemmendes und antirheumatisches Arzneimittel, ATC-Code: M01AB11.

Acemetacin gehört zur Gruppe der Indolessigsäurederivate. Seine Wirkungen lassen sich überwiegend auf seinen Metaboliten Indometacin zurückführen.

Acemetacin, eine nichtsteroidale Wirksubstanz, besitzt antirheumatische, antiphlogistische, analgetische und antipyretische Eigenschaften. Wie auch andere Entzündungshemmer hemmt es die Plättchenaggregation.

Die antiphlogistische Wirkung von Acemetacin wurde in zahlreichen Tiermodellen zur Entzündung bewiesen.

Acemetacin greift an verschiedenen Stellen des Entzündungsgeschehens an. Neben einer Hemmung der Prostaglandinsynthese wurde eine Hemmung der Bradykinin- und Serotoninwirkung sowie eine Hemmung der Histaminfreisetzung festgestellt. Ebenfalls kommt es zu einer Hemmung der Komplement-Aktivierung und der Hyaluronidase-Freisetzung.

Membranstabilisierende Eigenschaften verhindern die Freisetzung von Proteolyse-Enzymen, somit kommt es zur Hemmung von exsudativen und proliferativen Entzündungsprozessen.

## **5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Absorption:

Nach oraler Gabe wird Acemetacin nahezu vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden ca. 4 Stunden nach Gabe von Rheutrop retard-Kapseln erreicht.

### Distribution:

Nach Acemetacin-Gabe finden sich in Synovialflüssigkeit, Synovialmembran, Muskulatur und im Knochen höhere Wirkstoffspiegel als im Blut. Die Proteinbindung im Blut beträgt etwa 80-90%.

### Metabolismus:

Als biologisch aktiver Metabolit wird Indometacin gebildet. Als pharmakologisch inaktive Metaboliten werden gefunden: O-Desmethyl-, Des-p-chlorobenzoyl- und O-Desmethyl-des-p-chlorobenzoyl-Derivate von Acemetacin bzw. Indometacin, sowie deren Glucuronid-Konjugate.

### Elimination:

Die mittlere Verweildauer der halbmaximalen Blutspiegel beträgt bei einmaliger Applikation 6,3 Stunden. Acemetacin wird zum Teil als intakte Substanz (freies und Glucuronid-konjugiertes Acemetacin), als esterolytisch entstandener Metabolit Indometacin (frei und konjugiert) sowie nach Ätherspaltung (an der 5ständigen Methoxygruppe) und Desacylierung in Form pharmakologisch unwirksamer Verbindungen renal und biliär eliminiert.

## **5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

Kapselhülle:

Gelatine

Eisenoxidgelb (E 172)

Eisenoxidschwarz (E 172)

Eisenoxidrot (E 172)

Titanoxid (E 171)

Natriumdodecylsulfat.

Kapselinhalt:

Lactosemonohydrat (63,0 mg/Kapsel)

Magnesiumstearat

Siliciumdioxid

Talkum

Crospovidon

Povidon [K 25]

Celluloseacetatphthalat

Glyceroltriacetat

### **6.2. Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3. Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

### **6.5. Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung aus PVC/PVDC/AL mit 30 und 50 Hartkapseln in einer Faltschachtel.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Viatrix Austria GmbH, 1110 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-18567

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Dezember 1988

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Januar 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2024

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig