

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azeat® 60 mg, Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält 60 mg Acemetacin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Karamellfarbene Hartkapsel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 Einzelgaben.

| Alter | Einzel-dosis (Kapseln) | Tages-gesamtdosis (Kapseln) |
|------------|-----------------------------------|---|
| Erwachsene | 1 (entsprechend 60 mg Acemetacin) | 1–3 (entsprechend 60–180 mg Acemetacin) |

Dosierung bei akutem Gichtanfall

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

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

Art der Anwendung

Azeat 60 mg wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen eingenommen. Bei empfindlichem Magen empfiehlt es sich, Azeat 60 mg während der Mahlzeiten einzunehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt, wobei eine Behandlung mit einer Dosis über 180 mg Aceme-

tacin pro Tag nicht länger als 7 Tage erfolgen soll.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Azeat 60 mg 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).

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Eine Anwendung von Azeat 60 mg bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Indometacin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bekannte Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern in der Vergangenheit
- ungeklärte Blutbildungsstörungen
- bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- gastrointestinale Blutung oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR)
- zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen
- schwere Herzinsuffizienz
- Kinder und Jugendliche
- Schwangerschaft im letzten Drittel (s. Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von Azeat 60 mg in Kombination mit anderen NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (s. Abschnitt 4.2 und kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre 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 einem Ulkus 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 (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (s. Abschnitt 4.5), 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 ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

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

Wenn es bei Patienten unter Azeat 60 mg zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

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

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da 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 einer hohen Dosis und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Acemetacin auszuschließen.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, schwerer Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit Acemetacin nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten

Azeat® 60 mg, Hartkapseln

mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (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 auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Azeat 60 mg abgesetzt werden.

Sonstige Hinweise

Azeat 60 mg sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden

- bei induzierbaren Porphyrinen
- bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) (s. Abschnitt 4.8).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich

- bei vorgeschädigter Niere
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Azeat 60 mg ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (zum Beispiel anaphylaktischer Schock) wurden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme/Verabreichung von Azeat 60 mg muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Azeat 60 mg kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Blutgerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei längerdauerender Gabe von Azeat 60 mg ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Gabe von Azeat 60 mg vor operativen Eingriffen.

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die

nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

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

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

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

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere NSAR einschließlich Salicylate

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

Digoxin, Phenytoin, Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Azeat 60 mg und Digoxin, Phenytoin oder Lithium kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel ist nötig.

Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten

NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. exsikierte Patienten oder ältere Patienten) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, dass 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 Azeat 60 mg 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).

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (s. Abschnitt 4.4.)

Methotrexat

Die Gabe von Azeat 60 mg innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat im Blut und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Ciclosporin

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

Antikoagulanzen

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

Sulfonylharnstoffe

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

Probenecid und Sulfapyrazon

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

Furosemid

Durch Furosemid wird die Acemetacin-Ausscheidung beschleunigt.

Triamteren

Azeat 60 mg sollte nicht gleichzeitig mit Triamteren angewendet werden, da unter zusätzlicher Gabe von Triamteren während einer laufenden Therapie mit Indometacin, dem Hauptmetaboliten von Acemetacin, Fälle akuten Nierenversagens beobachtet wurden.

Diflunisal

Azeat 60 mg sollte nicht gleichzeitig mit Diflunisal eingenommen werden, da sonst mit einem deutlichen Anstieg der Plasmaspiegel von Indometacin, dem Hauptmetaboliten von Acemetacin, und damit verbunden mit einer Zunahme der unerwünschten Wirkungen zu rechnen ist.

Penicillin-Antibiotika

Acemetacin kann die Ausscheidung von Penicillin-Antibiotika verzögern.

Andere zentral wirksame Arzneimittel oder Alkohol

Besondere Vorsicht ist geboten (s. Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Die Anwendung von Azeat 60 mg 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 Azeat 60 mg in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft

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

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

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 Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann.
- 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.

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 sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

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

Da bei der Anwendung von Azeat 60 mg in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

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

Siehe Tabelle auf Seite 4

- 1 Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden. Eine Beeinflussung der Thrombozytenaggregation und vermehrte Blutungsneigung sind möglich.
- 2 Eine Verstärkung der Symptome bei Epilepsie und Morbus Parkinson ist unter Gabe von Azeat 60 mg möglich.
- 3 Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna oder Hämatemesis das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.
- 4 Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

- 5 Wenn während der Anwendung von Azeat 60 mg 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.
- 6 Die Leberwerte sollen daher regelmäßig kontrolliert werden.
- 7 Eine Verstärkung der Symptome von psychiatrischen Vorerkrankungen ist unter Gabe von Azeat 60 mg möglich.

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

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.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen, ATC-Code: M01AB11

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

Azeat® 60 mg, Hartkapseln

| Organsystemklasse (MedDRA) | Sehr häufig (≥ 1/10) | Häufig (≥ 1/100, < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) | Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) | Sehr selten (< 1/10.000) |
|--|----------------------|---|---|--------------------------------|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR ist eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSAR. ⁵ |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | | hämolytische Anämie, Störungen der Blutbildung (Anämie einschließlich aplastischer Anämie, Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie). Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. In diesen Fällen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt aufzusuchen. Eine Selbstmedikation mit Schmerzmitteln und fiebersenkenden Mitteln sollte unterbleiben. ¹ |
| Erkrankungen des Immunsystems | | Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken | Nesselsucht | | Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesicht- und Lidödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege (angioneurotisches Ödem), Luftnot bis zum Asthmaanfall, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock. Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich. Allergisch bedingte Vaskulitis und Pneumonitis |
| Endokrine Erkrankungen | | | | | Hyperglykämie und Glukosurie |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Erregung | | Reizbarkeit | Psychische Störungen, Desorientierung, Angstgefühle, Albträume, Zittern, Psychosen, Halluzinationen, Depressionen und vorübergehende Bewusstseinsverluste bis zum Koma ⁷ |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit und Schwindel | | | Sensibilitätsstörungen, Muskelschwäche, Hyperhidrosis, Störungen der Geschmacksempfindung, Gedächtnisstörungen, Schlaflosigkeit, Krämpfe ² |
| Augenerkrankungen | | | Auftreten von Doppelbildern; für Indometacin, den Hauptmetaboliten von Acemetacin, wurden Pigmentdegenerationen der Retina und Kornea-Trübungen im Verlauf einer Langzeitbehandlung berichtet. Verschwommensehen kann hierfür ein kennzeichnendes Symptom sein (s. Abschnitt 4.4). | | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | | | | Tinnitus und vorübergehende Hörstörungen |

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

| Organsystemklasse (MedDRA) | Sehr häufig (≥ 1/10) | Häufig (≥ 1/100, < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) | Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) | Sehr selten (< 1/10.000) |
|---|--|--|---|--------------------------------|--|
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | | | | Tinnitus und vorübergehende Hörstörungen |
| Herzerkrankungen | | | | | Palpitationen, pectanginöse Beschwerden, Herzinsuffizienz |
| Gefäßerkrankungen | | | | | Bluthochdruck |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall und geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Blutarmut verursachen können | Verdauungsstörungen, Blähungen, Bauchkrämpfe, Appetitlosigkeit sowie Magen- oder Darmgeschwüre (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch). | blutiges Erbrechen, Blut im Stuhl oder blutiger Durchfall | | Mundschleimhautentzündung, Zungenentzündung, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch (z. B. blutende unspezifische Dickdarmentzündungen), Verstärkung eines Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa, Verstopfung, Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen Strikturen, Entzündung der Bauchspeicheldrüse. ³ |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Erhöhung der Leberenzyme im Blut (Serumtransaminasen) | Leberschäden (toxische Hepatitis mit oder ohne Ikterus) | | fulminant verlaufende Hepatitis, auch ohne Prodromalsymptome ⁶ |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | | Haarausfall | | Ekzeme, Erytheme, Erythema, 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 | | | Ausbildung von Ödemen (z. B. periphere Ödeme), insbesondere bei Patienten mit hohem Blutdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion | | Miktionsstörungen, Anstieg des Blutharnstoffes, akute Niereninsuffizienz, Proteinurie, Hämaturie oder Nierenschädigungen (interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Papillennekrose). ⁴ |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | | | Vaginalblutungen |

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Als biologisch aktiver Metabolit wird Indometacin gebildet.

Als pharmakologisch inaktive Metaboliten werden gefunden: 0-Desmethyl-, Des-p-chlorbenzoyl- und 0-Desmethyl-des-p-chlorbenzoyl-Derivate von Acemetacin bzw. Indometacin, sowie deren Glucuronid-Kongulate. 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 subchronische und chronische Toxizität von Acemetacin zeigte sich im Tierversuch vor allem in Form von Läsionen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt, einer erhöhten Blutungsneigung, hepatischen und renalen Läsionen sowie Veränderungen im Blutbild. Die körpertgewichtsbezogenen no-effect-Dosen lagen bei der Ratte mit 1,0 mg/kg Körpergewicht im und beim Affen mit 4,5 mg/kg Körpergewicht über dem humantherapeutischen Bereich.

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Acemetacin. In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wur-

den keine Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential des Acemetacins gefunden.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselfüllung:
Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.]
Hochdisperses Siliciumdioxid

Kapselhülle:
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisenoxidrot (E 172)
Eisenoxidgelb (E 172)

Azeat® 60 mg, Hartkapseln



mibe GmbH
Arzneimittel

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/PVDC/Aluminium
Packungen zu 20, 50 oder 100 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Brehna
Tel.: 034954/247-0
Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

16977.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

25. Mai 1994

10. STAND DER INFORMATION

02.2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt