

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rantudil Retard, 90 mg, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 90 miligramów acemetacyny (*Acemetacinum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 63 miligramy laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu.

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

Dawkowanie

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

Zwykle zalecana dawka

90 mg acemetacyny (1 kapsułka Rantudil Retard) 1-2 razy na dobę.

Dawkowanie w ostrym napadzie dny moczanowej

Zwykle zalecana dawka (do ustąpienia objawów) wynosi 180 mg acemetacyny na dobę (2 kapsułki produktu Rantudil Retard).

Jeżeli dolegliwości bólowe nie ustępują, u pacjentów bez objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego dawkę można przejściowo zwiększyć na początku leczenia, dostosowując całkowitą dawkę dobową na podstawie nasilenia objawów. W przypadku produktu w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu maksymalna dawka dobowa wynosi 270 mg acemetacyny (3 kapsułki produktu Rantudil Retard).

Sposób podawania produktu leczniczego i czas trwania leczenia

- Kapsułki należy przyjmować podczas posiłku. Kapsułki połykać w całości, popijając dużą ilością płynu.
- Czas trwania leczenia zależy od obrazu klinicznego, jednak dawek powyżej 180 mg acemetacyny na dobę nie należy stosować dłużej niż 7 dni.

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

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku powinni pozostawać pod obserwacją lekarską ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem acemetacyny (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Acemetacyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak doświadczeń stosowania w tych grupach wiekowych.

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować acemetacyny:

- w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną, indometacynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- w przypadku zaburzeń krwiotworzenia o niewyjaśnionym pochodzeniu,
- u pacjentów z wywiadem wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacji po zastosowaniu NLPZ (niesteroidowego leku przeciwzapalnego),
- u pacjentów ze zdiagnozowaną czynną lub nawracającą chorobę wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawieniem (dwa lub więcej różnych epizodów potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia),
- u pacjentów, u których skutek leczenia kwasem acetylosalicylowym lub lekiem z grupy NLPZ wystąpił skurcz oskrzeli, napad astmy, pokrzywka lub zapalenie błony śluzowej nosa,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością serca,
- w trzecim trymestrze ciąży,
- u dzieci i młodzieży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Przyjmowanie produktu leczniczego 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).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Bezpieczeństwo dotyczące przewodu pokarmowego

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja:

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja, mogące zakończyć się zgonem, były opisywane dla wszystkich NLPZ w dowolnym momencie leczenia, z poprzedzającymi objawami ostrzegawczymi lub bez nich oraz u pacjentów z występującymi ciężkimi zdarzeniami ze strony przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji zwiększa się wprost proporcjonalnie do dawki NLPZ i jest większe u pacjentów z owrzodzeniem, zwłaszcza powikłanym krwotokiem lub perforacją w wywiadzie (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. Chorzy tacy 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 poniżej oraz punkt 4.5).

Acemetacynę można zastosować u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy (lub z tymi chorobami w wywiadzie) tylko po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka wpływających z terapii.

Pacjenci z działaniami niepożądanymi dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie niepokojące objawy brzuszne (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego), zwłaszcza na początku leczenia. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów stosujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzeń lub krwawień, na przykład kortykosteroidy stosowane doustnie, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, acenokumarol oraz selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5). W razie wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia u pacjentów przyjmujących acemetacynę, produkt leczniczy należy odstawić.

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

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, z zatrzymaniem płynów i z obrzękami wymagają odpowiedniego kontrolowania i wydania właściwych zaleceń. Zatrzymanie płynów i obrzęki były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

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

Pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgu należy leczyć acemetacyną po dokładnym rozważeniu. Podobnie rozważyć 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 zakończyła się zgonem. Reakcje te obejmowały: złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórki (patrz punkt 4.8). Największe ryzyko tych reakcji wydaje się występować na początku leczenia, w większości przypadków reakcje te występowały w trakcie pierwszego miesiąca terapii. Leczenie acemetacyną należy natychmiast przerwać jeśli wystąpi: wysypka skórna, zmiany w obrębie błon śluzowych lub jakiegokolwiek inny objaw nadwrażliwości.

Acemetacynę 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

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

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

Acemetacynę można zastosować tylko gdy jest zapewniona możliwość udzielenia szybkiej pomocy medycznej następującym grupom pacjentów:

- pacjentom, u których skutek leczenia lekiem z grupy NLPZ wystąpiły reakcje nadwrażliwości (np. 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 acemetacyną może nasilić objawy tych chorób,

- pacjentom z zaburzeniami krzepnięcia, gdyż może zwiększyć się krwawienie ze względu na hamowanie agregacji płytek krwi,
- pacjentom ze zwiększonymi parametrami biochemicznymi służącymi ocenie czynności wątroby i nerek. U niektórych pacjentów leczonych acemetacyną obserwowano zwiększenie tych parametrów w wynikach badań.
- 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 z uwagi na fakt, że podczas stosowania indometacyny obserwowano hiperkaliemię,
- pacjentom leczonym długotrwale acemetacyną, u których 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 acemetacynę bezpośrednio przed zabiegami operacyjnymi lub po nich.

Zawartość laktozy i sodu

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

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Opisano następujące rodzaje interakcji podczas jednoczesnego stosowania acemetacyny z następującymi lekami:

Digoksyna, lit i fenytoina:

Jednoczesne stosowanie acemetacyny z produktami leczniczymi zawierającymi digoksynę, fenytoinę lub lit może zwiększyć stężenie w surowicy tych substancji.

Leki hamujące krzepliwość krwi:

NLPZ mogą zwiększać działanie leków hamujących krzepliwość krwi, takich jak np. warfaryna, acenokumarol (patrz punkt 4.4). W przypadku jednoczesnego stosowania zalecane jest monitorowanie stanu krzepliwości krwi pacjenta.

Glikokortykosteroidy:

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

Kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ:

Jednoczesne stosowanie kilku NLPZ ze względu na działanie synergistyczne może zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawienia lub choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy. Należy zatem unikać jednoczesnego stosowania acemetacyny i innego NLPZ (patrz punkt 4.4).

Probenecyd:

Może spowalniać wydalanie acemetacyny.

Antybiotyki z grupy penicylin:

Acemetacyna może opóźniać eliminację penicylin.

Leki moczopędne i leki zmniejszające ciśnienie tętnicze krwi:

NLPZ mogą osłabiać działanie leków moczopędnych i leków zmniejszających 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 (hiperkaliemia), 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 NLPZ, ze względu na ryzyko nasilenia działań niepożądanych zwłaszcza utajonej utracie krwi z przewodu pokarmowego.

Leki przeciwpłytkowe i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRS):

Może zwiększyć się ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4). NLPZ mogą zmniejszać działanie (SSRI).

Leki zobojętniające:

Leki zobojętniające mogą zmniejszać wchłanianie acemetacyny.

Nie zanotowano występowania interakcji pomiędzy acemetacyną, a innymi substancjami czynnymi silnie wiążącymi białka 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 zagnieżdżeniu 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.

Stosowanie acemetacyny od 20. tygodnia ciąży może powodować małowodzie wynikające z zaburzonej czynności nerek płodu. Działanie to może wystąpić w krótkim czasie od rozpoczęcia leczenia i zwykle ustępuje po odstawieniu produktu leczniczego. Ponadto po stosowaniu w drugim trymestrze ciąży zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. Dlatego acemetacyny nie należy stosować u kobiet w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że występuje wyraźna konieczność. Jeśli acemetacyna stosowana 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 przypadku ekspozycji płodu na acemetacynę przez kilka dni począwszy od 20. tygodnia ciąży należy rozważyć przedporodowe monitorowanie pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego. Należy przerwać leczenie w przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn:

- mogą powodować narażenie płodu na:
 - działania toksyczne w obrębie układu krążenia i oddechowego (przedwczesne zwężenie / zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne),
 - zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej);
- mogą powodować narażenie matki i noworodka, w końcowym okresie ciąży, na:
 - możliwość wydłużenia czasu krwawienia oraz działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet po zastosowaniu małych dawek,
 - zahamowanie czynności skurczowej macicy prowadzącej do opóźnienia porodu lub przedłużenia akcji porodowej.

Stosowanie acemetacyny jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Niewielkie ilości acemetacyny i jej metabolitów mogą przenikać do mleka kobiet karmiących piersią, dlatego w okresie karmienia piersią należy unikać stosowania acemetacyny gdy tylko jest to możliwe.

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

Acemetacyna w większych dawkach wywierając wpływ na ośrodkowy układ nerwowy może powodować działania niepożądane, takie jak zmęczenie i zawroty głowy. W pojedynczych przypadkach może wpływać to 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

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).

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.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo rzadko	zaostrzenie objawów stanu zapalnego wskutek zakażenia (np. rozwój martwiczego zapalenia powięzi)

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)
Zaburzenia układu immunologicznego	często	reakcje nadwrażliwości, takie jak 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 naczynioruchowy), niewydolność oddechowa mogąca wywołać atak astmy, tachykardia, zmniejszenie ciśnienia krwi prowadzące do wstrząsu zagrażającego życiu
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
Zaburzenia układu nerwowego	często	ból głowy, senność, zawroty głowy
	bardzo rzadko	utrata przytomności mogąca prowadzić do śpiączki, zaburzenia smaku, zaburzenia pamięci, napady drgawkowe, drżenie
Zaburzenia oka	niezbyt często	zwyrodnienie barwnikowe siatkówki oraz zmętnienie rogówki. Typowym objawem tych zaburzeń może być niewyraźne lub podwójne widzenie.
Zaburzenia ucha i błędnika	bardzo rzadko	szumy uszne i zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca	bardzo rzadko	kołatanie serca, dusznica bolesna, niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	bardzo rzadko	nadciśnienie tętnicze
	nieznana	zapaść krążeniowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo rzadko	zapalenie płuc na tle alergicznym
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	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 towarzyszącym krwawieniem i perforacją)
	niezbyt często	krwawienie w treści żołądkowej (podczas wymiotów), krwawienie w stolcu, 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, przeponopodobne zwężenie jelita, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	niezbyt często	uszkodzenie wątroby (toksyczne zapalenie wątroby z towarzyszącą żółtaczką lub bez żółtaczką, bardzo rzadko o piorunującym przebiegu choroby, niekiedy także bez objawów zapowiadających)
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 toksycznego martwiczego oddzielania się 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 tętniczym i (lub) zaburzeniem czynności nerek
	bardzo rzadko	zaburzenia mikcji, zwiększone stężenie mocznika we krwi, ostra niewydolność nerek, białkomocz, krwiomocz lub uszkodzenie nerek (śródmięzszowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, martwica brodawek nerkowych)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bardzo rzadko	krwawienie z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	zmęczenie
	rzadko	drażliwość
	bardzo rzadko	wysypka umiejscowiona wewnątrz ciała

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

Z tego względu, jeśli w trakcie leczenia acemetacyną wystąpi nawrót lub zaostrzenie jakichkolwiek objawów zakażenia, pacjent powinien zwrócić się do lekarza, który sprawdzi, czy istnieją wskazania do zastosowania leków przeciw zakażeniu lub antybiotykoterapii.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Do początkowych objawów niedokrwistości mogą należeć: gorączka, ból gardła, zmiany powierzchni 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, a pacjent powinien zwrócić się do lekarza. Nie powinien samodzielnie stosować żadnych leków przeciwbólowych i/lub przeciwgorączkowych.

W przypadku długotrwałego leczenia należy w regularnych odstępach czasu kontrolować morfologię krwi. Możliwy jest wpływ na agregację płytek krwi oraz nasilenie skazy krwotocznej.

Zaburzenia układu immunologicznego

W przypadku wystąpienia u pacjenta jakiegokolwiek ciężkiej, uogólnionej reakcji nadwrażliwości (mogącej pojawić się nawet po zastosowaniu po raz pierwszy tego produktu leczniczego) konieczna będzie pomoc medyczna.

Zaburzenia psychiczne

Leczenie acemetacyną może nasilać objawy wcześniej występujących chorób psychicznych.

Zaburzenia układu nerwowego

Zastosowanie acemetacyny może nasilać objawy padaczki i choroby Parkinsona.

Zaburzenia oka

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 żołądka i jelit

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

U pacjentów z zaburzeniem wątroby należy w regularnych odstępach czasu monitorować wartości parametrów wątrobowych.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

U pacjentów z zaburzeniem nerek należy w regularnych odstępach czasu kontrolować czynność nerek.

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania:

Objawy przedawkowania obejmują: zaburzenia dotyczące ośrodkowego układu nerwowego takie jak ból głowy, zawroty głowy, splątanie, dezorientacja, letarg, drgawki i utrata przytomności przechodząca w śpiączkę, a także ból brzucha, nudności i wymioty. Ponadto może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego, pocenie się, zwiększone stężenie elektrolitów, zwiększone ciśnienie tętnicze krwi, obrzęki obwodowe, skąpomocz, krwimocz, zahamowanie ośrodka oddechowego, a także zaburzenie czynności wątroby i nerek.

Leczenie przedawkowania:

Jeśli zaobserwowane są objawy przedawkowania lub w przypadku podejrzenia przedawkowania zalecane jest postępowanie objawowe: płukanie żołądka, diureza forsowana z utrzymaniem równowagi płynowej, w razie konieczności leczenie przeciwwstrząsowe.

Antidotum:

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 indolooctowego. 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 większe 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 osiągnięte 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 Retard, 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 się 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 metoksylowa 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 mc. (dawka mieszcząca się w zakresie dawek stosowanych u ludzi), u małp - 4,5 mg/kg mc. (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 reprodukcje

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:

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

Granulat o przedłużonym uwalnianiu: celulozy octanoftalan, krospowidon, powidon, talk, magnezu stearynian, tytanu dwutlenek (E 171), triacetyna.

Otoczka kapsułki - korpus: żelaza tlenek żółty (E 172), żelatyna, sodu laurylosiarczan, tytanu dwutlenek (E 171).

Otoczka kapsułki – wieczko: żelaza tlenek czarny (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek żółty (E 172), żelatyna, sodu laurylosiarczan, tytanu dwutlenek (E 171).

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 zawierające 7 lub 10 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu w tekturowym pudełku.

W opakowaniu znajduje się 7, 20, 21 lub 50 kapsułek o przedłużonym uwalnianiu.

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.

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

4132

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 kwietnia 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpnia 2015 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27 kwietnia 2023 r.