

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Rantudil 90 mg retard kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

30,0 mg acetaminofen porkeverék és 60,0 mg acetaminofen retard granulátum formájában kemény kapszulánként.

Segédanyag: 63,0 mg laktóz-monohidrát kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Felső részén barna, alsó részén sárga színű, 1-es méretű, átlátszatlan kemény zselatin kapszulába töltött 282 mg töltettségű sárga por és granulátum keveréke.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Gyulladásos állapotok, fájdalmak kezelésére különösen az alábbi indikációkban:

- krónikus artritisek (rheumatoid arthritis, krónikus polyarthritis);
- degeneratív ízületi betegségekben jelentkező akut izgalmi állapotok, elsősorban a nagy ízületeket és a gerincet érintő arthrosisok fellángolása, spondylarthrosisok;
- spondylitis ankylopoetica (Bechterew-kór);
- köszvényes rohamok;
- ízületi gyulladások, izmok, inak gyulladása; ínhüvelygyulladás, nyálkatömlők gyulladása, bursitis;
- lumbágó, ischias;
- a superficiális vénák gyulladása (thrombophlebitis), egyéb erek gyulladása (vasculitis) esetén.

A Rantudil retard javallt még:

- arthritis psoriatica,
- sebészi beavatkozásokat és sérüléseket követő gyulladások és duzzanatok esetén.

Amikor a betegség jellege miatt gyors hatás szükséges, a hatóanyag lassú felszívódása miatt a Rantudil retard nem alkalmas a kezelés elkezdésére. Ilyen esetekben a Rantudil Forte adása javasolt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Függ a megbetegedés fajtájától és súlyosságától. Szokásos adagolás felnőtteknek:

Rantudil retard (90 mg acetaminofen): naponta 1-2 x 1 kemény kapszula.

Gyulladásos és degeneratív ízületi megbetegedések esetén 1-2 x 90 mg/nap.

Extraarticularis, sérüléssel és műtét utáni fájdalom esetén a szokásos adag 2-x 90 mg/nap.

Akut köszvényes roham esetén a tünetek megszűnéséig naponta 180 mg adása javasolt.

Szükség esetén nagyobb dózis is adható. Ebben az esetben a Rantudil Forte (60 mg acetaminofen) kapszula adása javasolt. Azok a betegek, akiknek kórelőzményében nem szerepel gyomor-

bélkárosodás, 120 mg acetaminonnal kezdhetik a kezelést, majd 6 óránként 60 mg vehető be. A maximális megengedett napi adag 600 mg (10 Rantudil forte kapszula). A második napon az adagolás megismételhető, ezután a dózist csökkenteni kell.

A Rantudil retard kemény kapszulát szétrágás nélkül, étkezés közben, elegendő mennyiségű folyadékkal kell bevenni.

Az alkalmazás időtartama a klinikai képhez igazodik, aminek során a napi 180 mg-ot meghaladó adagolás a 7 napot lehetőleg ne haladja meg. Hosszabb távú kezelést kívánó indikációk esetén a Rantudil retard kemény kapszula alkalmazása javasolt.

A nemkívánatos hatások előfordulása minimálisra csökkenthető, ha a tünetek kezelésére a legkisebb hatásos dózist a lehető legrövidebb ideig alkalmazzák (lásd 4.4 pont).

Idős betegek

A lehetséges mellékhatás profil (lásd 4.4 pont) miatt az idős betegeket gondos ellenőrzés alatt kell tartani.

Gyermekek és serdülőkorúak

A Rantudil retard nem javasolt gyermekek és serdülőkorúak számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával: az acetaminonnal, indometacinnal vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Tisztázatlan eredetű vérkép–rendellenességek.
- Kórelőzményben nem szteroid gyulladásgátló kezeléssel kapcsolatos gyomor-bélvérzés vagy perforáció.
- Aktív vagy kórelőzményben szereplő peptikus ulcus/haemorrhagia (két vagy több egymástól független, igazolt ulcusos vagy vérzéses epizód).
- Súlyos szívelégtelenség.
- Terhesség harmadik harmada.
- Gyermekeknek és serdülőkorúaknak.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Gyomor-bélrendszeri biztonság

A Rantudil retard együttes adása NSAID-okkal, beleértve a ciklooxygenáz-2 szelektív inhibitorokat is, kerülendő.

A nemkívánatos hatások előfordulása minimálisra csökkenthető, ha a tünetek kezelésére a legkisebb hatásos dózist a lehető legrövidebb ideig alkalmazzák (lásd 4.2 pont, valamint az alábbiakban a gyomor-bél és szív-érrendszeri biztonság).

Idős betegek

A nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek alkalmazása után a mellékhatások (leggyakrabban a gyomor és bél vérzése és perforációja, mely bizonyos esetekben életveszélyes lehet) időseknél gyakrabban fordulnak elő. Ezért idős betegek kezelése esetén fokozott orvosi ellenőrzés szükséges.

Gyomor-bélvérzés, fekély és perforáció:

A gyomor-bélrendszer nem egy esetben életveszélyes vérzéséről, fekélyéről és perforációjáról számoltak be NSAID-okkal kapcsolatosan a kezelés alatt bármely időpontban. Ezek a mellékhatások a kezelés ideje alatt bármikor előfordulhatnak, figyelmeztető tünetekkel vagy anélkül és/vagy az erre utaló kórelőzmény nélkül.

A gyomor-bélrendszer vérzés, fekély és perforáció kockázata az NSAID-ok adagjának emelésével növekszik olyan betegekben, akiknek kórelőzményében fekély szerepel, főként ha az vérzéssel vagy

perforációval társult (lásd 4.3 pont), valamint idős betegek esetében. Ezek a betegek a legkisebb rendelkezésre álló adagot szedhetik.

Ezeknek a betegeknek, valamint azoknak, akik kis dózisú szalicilsavat (ASS) vagy más olyan gyógyszert szednek egyidejűleg, mely fokozhatja a gyomor-bélbetegségek veszélyét, a gyomor nyálkahártya védelme céljából valamely védő készítmény szedése (pl. proton-pumpa gátló) megfontolandó (lásd 4.5 pont).

Azoknak a betegeknek, akiknek kórelőzményében gyomor-bélrendszeri mellékhatások szerepelnek, különösen, ha idősek, tájékoztatniuk kell orvosukat minden hasi panaszról (különösen a gyomor-bélvérzésről), főleg a kezelés kezdeti időszakában.

Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg olyan gyógyszert szednek, amely fokozza a fekély vagy vérzés veszélyét, például kortikoszteroidok, véralvadásgátlók, mint a warfarin, szelektív szerotonin-újrafelvétel gátlók, vagy thrombocyta-aggregációt gátló készítmények, mint az ASS/acetilszalicilsav (lásd 4.5 pont).

Amennyiben a Rantudil retard kezelés alatt gyomor-bélvérzés vagy fekély jelentkezik, a kezelést azonnal abba kell hagyni.

Azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében gyomor-bél betegségek szerepelnek (colitis ulcerosa, Crohn-betegség), az NSAID-ok óvatosan alkalmazhatók, mivel állapotuk rosszabbodhat (lásd 4.8 pont).

Cardiovascularis és cerebrovascularis hatások

Azokat a betegeket, akik magas vérnyomásban szenvednek és/vagy kórelőzményükben enyhe – középsúlyos dekompenzált szívbetegség szerepel, rendszeresen ellenőrizni kell, és megfelelő tanácsokkal kell ellátni, mivel folyadékretenciót és ödémát jelentettek NSAID kezeléssel kapcsolatban.

A klinikai és epidemiológiai vizsgálatok azt mutatják, hogy bizonyos NSAID-ok (különösen nagy dózisban és tartósan alkalmazva) kismértékben fokozhatják az artériás thrombotikus események (pl. szívinfarktus és stroke) kockázatát. Nem áll rendelkezésre elegendő adat, hogy ezt a veszélyt acemetacin esetében kizárják.

A nem kontrollált magas vérnyomásban, szívelégtelenségben, akut ischaemiás szívbetegségben, perifériás artériás elzáródásos betegségben és/vagy cerebrovascularis betegségben szenvedő betegeket csak az indikáció gondos mérlegelése után szabad acemetacinnal kezelni. Hasonló gondos mérlegelés ajánlott tartós kezelés előtt olyan betegeknél, akiknél a cardiovascularis történések rizikófaktorai már jelen vannak (pl. magas vérnyomás, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, dohányzás).

Bőrreakciók

Az NSAID kezeléssel kapcsolatban ritkán súlyos, néhány esetben halálos kimenetelű bőrreakciókat jelentettek, pl. exfoliatív dermatitis, Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermális nekrolízis, (Lyell szindróma) (lásd 4.8 pont). Úgy tűnik, ezeknek a reakcióknak a veszélye elsősorban a kezelés kezdetén nagy, az esetek legnagyobb része a kezelés első hónapjában jelentkezett. A bőrkiütés, a nyálkahártya laesio vagy az allergiás reakció más tünetének első jelére abba kell hagyni az acemetacin kezelést.

Egyéb információk

A Rantudil retard csak az előny-kockázat gondos mérlegelése után adható az alábbi esetekben:

- indukálható porfíria,
- a terhesség első trimesztere,
- szoptatás.

Különösen gondos orvosi megfigyelés szükséges az alábbi esetekben:

- már meglévő vesekárosodás,
- súlyosan károsodott májműködés,
- nagyműtétek után,
- idős betegek esetén.

Azokat a betegeket, akiknél más nem szteroid gyulladásgátlókkal/lázcsillapítókkal történő kezelés esetén szénanátha, orrpolip vagy krónikus obstruktív légúti betegség, valamint túlérzékenységi reakció lépett fel, csak bizonyos óvintézkedések mellett (orvosi elsősegélynyújtás lehetősége) és közvetlen orvosi felügyelet mellett lehet Rantudil Forte-val kezelni, mivel ezek a betegek fokozottan ki vannak téve az allergiás reakciók veszélyének.

Különös óvatosság szükséges azon betegek esetében, akiknél más gyógyszerek szedésekor allergiás reakció lépett fel. Ezek a betegek fokozottan ki vannak téve az allergiás reakciók veszélyének a Rantudil retard kezelés alatt.

A Rantudil retard átmenetileg gátolhatja a thrombocyta-aggregációt. A véralvadási panaszokban szenvedő betegeket ezért gondos megfigyelés alatt kell tartani.

Tartós Rantudil retard kezelés alatt szükséges a beteg májműködésének, veseműködésének, vérképezésének és szemének rendszeres ellenőrzése.

Különös óvatosság szükséges, ha a beteg műtét előtt Rantudil Forte-t szed.

Az utasítások ellenére történő tartós, nagy adagú fájdalomcsökkentő gyógyszerek szedése fejfájást okozhat, amit nem szabad nagyobb adagú gyógyszerrel sem kezelni.

Általánosságban a fájdalomcsillapító gyógyszerek habituális szedése, különös az erős fájdalomcsillapítók kombinálása, a veseelégtelenség veszélyével (analgetikus nephropathia) járó állandósult vesekárosodáshoz vezethet.

Különös óvatosság szükséges, ha a Rantudil retard-ot a központi idegrendszerre ható gyógyszerekkel vagy alkohollal együtt alkalmazzák.

Mint más, a prosztaglandin-termelést gátló gyógyszerek, a Rantudil retard is gátolhatja a teherbe esést.

A készítmény laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Digoxin, fenitoin, lítium

A Rantudil retard és digoxin, fenitoin vagy lítium tartalmú gyógyszerek együttes adása emelheti ezen hatóanyagok plazmakoncentrációját.

Diuretikumok, ACE gátlók

A Rantudil retard csökkentheti a diuretikumok és vérnyomáscsökkentők hatását. A furoszemid fokozza az acetaminofen kiürülését.

A Rantudil retard csökkentheti az ACE gátlók és angiotenzin-receptor blokkolók hatását.

Ezeknek a gyógyszereknek az együttes alkalmazása fokozza a vesekárosodás veszélyét.

A Rantudil retard és kálium-spóroló diuretikumok együttes adása hyperkalaemiához vezethet, ezért a káliumszintet ellenőrizni kell.

Glükokortikoidok

Fokozódik a gastrointestinalis fekélyek vagy vérzések veszélye (lásd 4.4 pont).

Metotrexát

A metotrexát adása előtt vagy után 24 órával a Rantudil retard adása a metotrexát koncentrációját emelheti és fokozhatja a toxikus hatásokat.

Probenicid, szulfínpirazon

A probenicid vagy szulfínpirazon tartalmú gyógyszerek késleltethetik az acetaminofen kiürülését.

Antikoagulánsok

Az acemetacin thromboxán szintézist gátló hatása miatt fokozódik a vérzés veszélye antikoagulánsokkal együtt adva. Ezért a véralvadási paramétereiket együttes adás esetén ellenőrizni kell.

Az NSAID-ok fokozhatják az antikoagulánsok, pl. a warfarin hatását (lásd 4.4 pont).

Ciklosporin

A nem szteroid gyulladásgátlók (pl. acemetacin) fokozhatja a ciklosporin vesetoxikus hatását.

Szulfonilureák

A klinikai vizsgálatok során beszámoltak a nem szteroid gyulladásgátlók és az orális antidiabetikumok (szulfonilureák) kölcsönhatásáról. Ez ideig nem jelentettek kölcsönhatást az acemetacin és szulfonilureák között. Azonban együttes adás esetén ajánlott a vércukorszint ellenőrzése.

Triamteren

A Rantudil retard nem adható triamterennel együtt, mert a triamteren és az indometacin, az acemetacin fő metabolitja, együttes adásakor beszámoltak akut veseelégtelenségről.

Diflunizál

A Rantudil retard nem adható diflunizállal együtt, mert az indometacin, az acemetacin fő metabolitjának szintje nagymértékben megemelkedik, és ez összefüggésben van a mellékhatások fokozódásával.

Penicillin

Az acemetacin késlelteti a penicillin antibiotikumok kiürülését.

Thrombocytá-aggregáció gátlók, pl. acetilszalícilsav és szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI): Fokozódik a gastrointestinalis vérzés veszélye (lásd 4.4 pont).

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

A proszttaglandin bioszintézis gátlók károsan befolyásolhatják a terhességet és/vagy az embio-foetalis fejlődést. Az epidemiológiai vizsgálatok adatai szerint a proszttaglandin bioszintézis gátlóknak a terhesség korai szakaszában történő alkalmazása fokozza a vetélés, valamint a cardialis malformatio és gastroschisis veszélyét. Ez a veszély a dózissal és a kezelés időtartamával valószínűleg nő.

Az állatkísérletek szerint a proszttaglandin bioszintézis gátlók adása esetén nő a pre- és posztimplantációs veszteség, valamint a magzati halálozás. Megnő a különböző malformatiók, így a cardiovascularis malformatiók incidenciája, ha a proszttaglandin bioszintézis gátlókat az organogenezis időszakában adják.

A terhesség első és második harmadában az acemetacin csak akkor adható, ha feltétlenül szükséges. Ha az acemetacin kezelés alatt a nő terhes akar lenni, vagy a készítményt a terhesség első és második harmadában alkalmazzák, a dózis a lehető legkisebb, a kezelés időtartama a lehető legrövidebb legyen.

A terhesség harmadik trimeszterében alkalmazva valamennyi proszttaglandin bioszintézis gátló fokozza a következő magzati károsodások veszélyét:

- cardiopulmonalis toxicitás (a ductus arteriosus korai záródása és pulmonalis hypertensio),
- a veseműködés károsodása, ami oligohydramnióval járó veseelégtelenséghez vezethet.

A terhesség utolsó harmadában alkalmazva fokozza az anyai károsodások veszélyét:

- a vérzési idő esetleges megnyúlása – a thrombocytá-aggregatio gátlása miatt, ami még nagyon kis dózisok esetén is bekövetkezhet,
- az uterus összehúzódásának gátlása, ami késleltetheti a szülést vagy elhúzódozó szüléshez vezethet.

Az acemetacin a terhesség harmadik harmadában ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Az acemetacin és aktív metabolitjainak kis mennyisége kiválasztódik az anyatejbe. Hacsak lehetséges, alkalmazását szoptatás alatt kerülni kell.

Fertilitás

Az acemetacin alkalmazása – hasonlóan más ciklooxygenáz/prostaglandin bioszintézist gátló gyógyszerekhez – károsíthatja a fertilitást, ezért nem ajánlott olyan nőknek, akik teherbe kívánnak esni. Amennyiben a nő nehezen esik teherbe vagy meddőségi vizsgálaton vesz részt, megfontolandó a Rantudil retard kezelés abbahagyása.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Mivel a Rantudil retard központi idegrendszeri mellékhatásokat, így fáradtságot és szédülést okozhat, egyes esetekben károsodhatnak a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességek.

Ezek a hatások egyidejű alkohol fogyasztás esetén fokozódnak.

Ezért amennyiben alkalmazása során szédülés, vagy egyéb központi idegrendszeri mellékhatás (beleértve a látászavart is) jelentkezik, járművet vezetni vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos.

Alkalmazásának, ill. hatásának tartama alatt alkohol tartalmú italt fogyasztani tilos!

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alábbi mellékhatások esetén figyelembe kell venni, hogy azok általában dózisfüggők és egyénekenként változhatnak.

A nemkívánatos hatások előfordulásának osztályozására a következő (MedDRA szerinti) terminológiát használjuk:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A leggyakoribb mellékhatások a gastrointestinalis panaszok. Peptikus ulcus, perforáció vagy gastrointestinalis vérzés (lásd 4.4 pont). Hányinger, hányás, hasmenés, flatulencia, székrekedés, dyspepsia, alhasi panaszok, melaena, haematemesis, ulceratív stomatitis, a colitis ulcerosa és a Crohn-betegség súlyosbodása (lásd 4.4 pont) jelentkezett az alkalmazáskor. Kisebb gyakorisággal észleltek gastritist.

Az NSAID kezeléssel kapcsolatosan ödémát, magas vérnyomást és szívelégtelenséget jelentettek.

A klinikai vizsgálatok és epidemiológiai adatok szerint bizonyos NSAID-ok (főleg nagy dózisban és tartós kezelés esetén) kismértékben fokozhatják az artériás thrombotikus történések (pl. szívinfarktus vagy stroke) veszélyét.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

-Nagyon ritka: palpitatio, angina, magas vérnyomás, a keringés összeomlása, szívelégtelenség.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

-Nem gyakori: vérképzési zavarok (anaemia, atrophias anaemia, leukopenia, agranulocytosis, thrombocytopenia). A kezdeti tünetek: láz, torokfájás, a szájnyálkahártya felületi laesiója, influenzaszerű tünetek, súlyos légszomj, orrvérzés és bőrvérzés.

-Nagyon ritka: haemolytikus anaemia.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

-Gyakori: fejfájás, izgatottság, ingerlékenység, fáradtság, aluszékonyság és szédülés.

-Ritka: átmeneti eszméletvesztés, ami kómáig terjedhet. Az epilepszia, Parkinson-kór és a már fennálló pszichés betegségek súlyosbodása.

-Nagyon ritka: csökkent érzékenység, izomgyengeség, hyperhydrosis, csökkent ízérzés, fülszűrés és átmeneti halláscsökkenés, az emlékezőképesség csökkenése, dezorientáltság, görcsrohamok, szorongás, rémálmok, tremor, pszichózis, hallucináció és depresszió.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

-Nagyon ritka: látászavar (homályos látás és/vagy kettőslátás, színes foltok a látótérben), keratitis. A retina pigmentjének degenerációját és cornea homályt figyeltek meg hosszútávú kezelés során.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

-Nagyon gyakori: hányinger, hányás, alhasi fájdalom, hasmenés és kismértékű vérzés, ami néhány esetben anémiához vezethet.

-Gyakori: dyspepsia, flatulentia, alhasi görcsök, étvágytalanság, gyomor- és nyombélfekély (néha vérzéssel és perforációval).

-Ritka: vér a hányadékban vagy a székletben, véres hasmenés.

-Nagyon ritka: a szájnyálkahártya és a nyelv gyulladása, nyelőcső laesiók, gyomorégés, alhasi fájdalmak(pl. a vastagbél nem specifikus vérző gyulladása, a Crohn-betegség vagy a colitis ulcerosa súlyosbodása), székrekedés. Hasnyálmirigy-gyulladás, hyperglykaemia és glucosuria.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

-Nagyon ritka: a vér karbamid szintjének megemelkedése, veseelégtelenség, proteinuria, haematuria vagy vesekárosodás (interstitialis nephritis, nephrotikus szindróma, papillaris necrosis). Vaginalis vérzés és dysuria.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

-Gyakori: túlérzékenységi reakciók, pl. kiütés és viszketés.

-Nem gyakori: csalánkiütés, hajhullás.

-Nagyon ritka: hólyagos kiütés, ekcéma, enanthema, erythema, fotofóbia, kismértékű vagy kiterjedt vérzés és bullózus bőrreakciók, pl. Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális necrolysis (Lyell szindróma).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

-Gyakori: emelkedett májenzim értékek (szérum transzamináz).

-Nem gyakori: májkárosodás (toxikus hepatitis sárgasággal vagy anélkül, előzetes jelek nélkül heves lefolyású lehet).

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

-Nem gyakori: ödéma (perifériás ödéma), különösen magas vérnyomásban és vesekárosodásban szenvedő betegek esetében.

-Nagyon ritka: súlyos allergiás reakciók (az arc és a szemhéjak, a nyelv, a gége ödémája, asztmába torkolló dyspnoe, tachycardia, vérnyomásesés, sokk). Vasculitis, pneumonitis. A fertőzőes gyulladások súlyosbodása (pl. nekrotizáló fasciitis).

A beteg figyelmét fel kell hívni, hogy ha a Rantudil retard adása során fertőzés jelei lépnek fel, újulnak ki, vagy ezek súlyosbodnak, haladéktalanul keresse fel az orvosát. Meg kell vizsgálni, hogy nem áll-e fenn fertőzéssel/antibiotikus terápia indikációja.

Nagyon ritka esetben diaphragma-szerű bélszűkületet jelentettek.

4.9 Túladagolás

Túladagolás vagy nem rendeltetésszerű alkalmazása esetén a hatásmechanizmusának megfelelően émelygés, hányás, felhasi panasz, verejtékezés, központi idegrendszeri zavar, hypertonia és bokaödéma, oliguria, haematuria, légzésdepresszió, görcs és kóma léphet fel. Ezen kívül gastrointestinalis vérzés, súlyos verejtékezés, az elektrolit értékek eltolódása, máj- és veseműködési zavarok is előfordulhatnak.

Túladagolási jelenségek esetén tüneti kezelés, mint gyomormosás, a diurézis elősegítése a folyadékháztartás egyensúlyának egyidejű rendezésével és szükség esetén sokk-kezelés ajánlott. Specifikus antidotum nem ismert.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Nem szteroid gyulladásgátlók és reuma-ellenes készítmények;
Ecetsav-származékok és rokon vegyületek.

ATC kód: M01A B11

Hatóanyaga, az acemetacin az indolecetsav-származékok csoportjába tartozik.

A farmakológiai hatásai főleg az acemetacin metabolitjának, az indometacinnak a hatásaira vezethetők vissza.

Az acemetacin nem szteroid gyulladásgátló, hatásait a prosztaglandin bioszintézis gátlásán alapuló konvencionális állatkísérletes modellekben igazolták. Emberben az acemetacin csökkenti a gyulladás okozta fájdalmat, duzzadást és lázat. Ezen kívül az acemetacin gátolja az ADP-indukálta thrombocytá-aggregációt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Orális alkalmazás után az acemetacin gyorsan és teljesen felszívódik. Ismételt adás esetén (naponta háromszor 10 napon keresztül) a biohasznosulása közel 100%.

Biológiailag aktív metabolitja az indometacin.

A következő inaktív metabolitokat azonosították: az acemetacin vagy indometacin O-dezmetil, dez-p-klorobenzoil és O-dezmezil-dez-p-klorobenzoil származékai, valamint glükuronid konjugátumaik.

Az acemetacin plazmakoncentrációjának csúcértéke kb. 0,26 mg/l, aktív metabolitjáé, az indometaciné 0,59 mg/l, átlagosan 2-3 óra múlva alakul ki.

Az aktív hatóanyag kb. 50%-a ürül a széklettel metabolizált formában.

A májmetabolizmussal történő lebomlás után (hidroxilezés és konjugáció), kb. 40% ürül a vesén keresztül farmakológiai inaktív metabolitok formájában.

Az eliminációs felezési idő kb. 4,5 óra és főként a máj- és veseműködéstől függ. A plazmafehérjékhez nagymértékben kötődik.

Az acemetacin a gyulladással területeken felhalmozódik. Hat napos kezelést követően, 6 órával az utolsó bevétel után az aktív hatóanyag szignifikánsan nagyobb koncentrációban található a synovialis folyadékban, a synovialis membránban, az izomban és a csontokban, mint a vérben.

Biohasznosulás

Ismételt adás esetén (naponta háromszor 10 napon keresztül) a relatív biohasznosulása 100%.

A vérkoncentráció görbe alatti értékének (AUC) tekintetében nincs különbség a tartós hatóanyag leadású és azonnali hatóanyag leadású acemetacin között, ami azt jelenti, hogy a biohasznosulás tartós hatóanyag leadású készítmény esetében is biztosított.

	Rantudil retard
AUC ₀₋₁₄ (mikrogramm x h/l)	540,68 (1,68)
C _{max} (mikrogramm/l)	135,33 (1,86)
t _{max} (h)	4,41 (1,58)
t _{1/2} (h)	1,64 (1,78)

Az értékek a geometriai átlagot és standard deviációt jelentik (egyszeri alkalmazás után).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az acetaminon tolerabilitását különböző állatfajokban vizsgálták számos akut és krónikus toxicitási vizsgálatban.

- a) Akut toxicitás:
Az állatkísérletekben akut toxicitás nem volt kimutatható. A túladagolás tüneteit ld. a 4.9 pontban.
- b) Krónikus toxicitás:
A krónikus toxicitási vizsgálatokban a gastrointestinalis traktusban nyálkahártya-laesiót, fekélyt, megnyúlt vérzési időt, máj- és veselaesiót, vérképtérést találtak. A no-effect dózis a patkányok esetén 1,0 mg/ttkg im., majmoknál 4,5 mg/ttkg, azaz az emberi terápiás tartományt meghaladó dózistartományba esnek.
- c) Mutagenitás és karcinogenitás:
Vizsgálták az acetaminon mutagén hatását. Az *in vitro* kísérletek nem mutattak ki génmutációt illetve DNS károsítást. Patkányokon végzett hosszú távú *in vivo* kísérletek alapján az acetaminonnak nincs mutagén tulajdonsága.
Reproduktív toxicitás:
Az embrióra kifejtett toxicitás mértékét patkányban és nyulakban vizsgálták. Halva születés és fejlődésben való visszamaradás csak olyan dózistartományban lépett fel, ami már az anyára nézve is toxikus. Fejlődési zavart nem okozott. Az acetaminon megnyújtja mind a terhesség idejét, mind a szülés idejét. A fertilitásra vonatkozó gátló hatást nem találtak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Porkeverék: koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, talkum, laktóz-monohidrát.

Retard granulátum: talkum, magnézium-sztearát, triacetin, kroszpovidon, cellulóz-acetát-ftalát, povidon, titán-dioxid.

Kapszula tok: fekete vas-oxid, sárga vas-oxid, titán-dioxid, zselatin.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 db vagy 20 db vagy 21 db vagy 50 db kemény kapszula PP//Al és PVC/PVDC//Al buborékcsomagolásban és dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nincsenek különleges előírások.

Megjegyzés: ✘ (egy keresztes)

Osztályozás: II. csoport

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Meda Pharma Hungary Kft.
1139 Budapest, Váci út 91.
Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-6085/05	(14x)
OGYI-T-6085/06	(20x)
OGYI-T-6085/07	(21x)
OGYI-T-6085/08	(50x)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

1998.01.01. / 2009.02.23. / 2010.06.11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2011.01.27.