

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Rantudil forte 60 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 60 mg acemetacina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna tvrda kapsula sadrži 73,9 mg laktoza hidrata. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Kapsule veličine 4; boja gornjeg dijela kapsule je crvena (smeđe-narančasta = L 570), boja donjeg dijela kapsule je tamnožuta. Kapsule sadrže žuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Rantudil forte je indiciran za simptomatsko liječenje odraslih osoba kod boli i upale

- kod reumatoidnog artritisa (kronični poliartritis)
- kod ankilozirajućeg spondilitisa (Bechterova bolest)
- uzrokovanih osteoartritisom koljena ili kuka i/ili spondilozom
- kod upalnog sindroma reumatizma mekih tkiva
- nakon ozljeda

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza acemetacina ovisi o težini poremećaja koji se liječi.

Preporučena doza za odrasle za lijek Rantudil forte 60 mg:

Dob	Pojedinačne doze (kapsule)	Ukupna dnevna doza (kapsule)
Odrasli	1 (odgovara 60 mg acemetacina)	1 - 3 (odgovara 60 - 180 mg acemetacina)

Stariji bolesnici

Starije bolesnike treba nadzirati s posebnom pozornošću zbog profila mogućih nuspojava. Ako je primjena NSAID-a nužna, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu kroz što kraće razdoblje. Tijekom primjene NSAID-a (nesteroidnih protuupalnih lijekova) starije bolesnike treba redovito pratiti radi rizika krvarenja iz probavnog sustava (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti ne smiju uzimati Rantudil forte jer su iskustva s primjenom acemetacina u ovoj dobnoj skupini nedostatna.

Način primjene

Za primjenu kroz usta. Rantudil forte kapsule treba progutati cijele s dovoljnom količinom tekućine, tijekom ili nakon obroka.

Nadležni liječnik će, ovisno o kliničkoj slici bolesnika, odlučiti o trajanju liječenja; međutim, liječenje dozom od 180 mg acemetacina dnevno ne bi trebalo biti dulje od maksimalno 7 dana.

Neželjeni učinci mogu se minimizirati primjenom najniže djelotvorne doze u najkraćem trajanju potrebnom za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.).

4.3. Kontraindikacije

Rantudil forte je kontraindiciran kod bolesnika:

- s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar acemetacin, indometacin ili na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- s anamnezom prijašnjih reakcija preosjetljivosti (bronhospazam, astma, rinitis, angioedem ili urtikarija) nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova
- s poremećajem hematopoeze nepoznatog porijekla
- s aktivnim ili prema anamnezi ponavljajućim peptičkim ulkusom/krvarenjem (dvije ili više različitih epizoda dokazanih ulceracija ili krvarenja)
- s probavnim krvarenjem ili perforacijama povezanima s prijašnjim liječenjem NSAID
- s teškim zatajenjem srca, zatajenjem jetre i zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.4.)
- u zadnjem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6.)
- s prisutnim nazalnim polipima povezanim s angioneurotskim edemom
- dječje i adolescentske dobi

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost probavnog sustava

Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Rantudil forte s NSAID-ima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (vidjeti dio 4.5.).

Neželjeni učinci mogu se minimizirati primjenom najniže djelotvorne doze u najkraćem trajanju potrebnom za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2., kao i niže navedene probavne i kardiovaskularne rizike).

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici imaju povećanu učestalost nuspojava na NSAID-e, posebno krvarenja i perforacija probavnog sustava koje mogu završiti smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.2.).

Krvarenje u probavnom sustavu, ulceracije i perforacije

Krvarenje u probavnom sustavu, ulceracije i perforacije koje mogu završiti smrtnim ishodom su zabilježene sa svim NSAID-ima u bilo kojem trenutku tijekom liječenja, s ili bez upozoravajućih simptoma ili prijašnje anamneze ozbiljnih događaja vezanih za probavni sustav.

Rizik od krvarenja iz probavnog sustava, ulceracija ili perforacija veći je s porastom doza NSAID-a kod bolesnika s anamnezom ulkusa, posebno ako su komplicirani krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3.) te kod starijih bolesnika. Ovi bolesnici trebaju početi liječenje najnižim mogućim dozama.

Za ove bolesnike treba razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim sredstvima (npr. mizoprostol ili inhibitori protonske pumpe), kao i za bolesnike kojima je potrebna niska doza acetilsalicilatne kiseline ili drugi lijekovi kod kojih je vjerojatno da će povećati rizik za probavni sustav (vidjeti niže i dio 4.5.).

Bolesnici s anamnezom neželjenih učinaka vezanih uz probavni sustav, osobito ako su stariji, trebaju prijaviti bilo koje neobične abdominalne simptome (posebice krvarenje u probavnom sustavu), osobito u početnim fazama liječenja.

Savjetuje se oprez kod bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracija i/ili krvarenja, poput kortikosteroida, antikoagulanasa kao što je varfarin, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina ili antiagregacijska sredstva kao što je acetilsalicilatna kiselina (vidjeti dio 4.5.).

Ako se u bolesnika koji uzimaju Rantudil forte javi krvarenje iz probavnog sustava ili ulceracije, liječenje treba prekinuti. Kod dugotrajnog liječenja preporučuje se praćenje vrijednosti parametara zgrušavanja krvi.

NSAID-e treba oprezno davati bolesnicima s anamnezom bolesti probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) jer im se stanje može pogoršati (vidjeti dio 4.8.).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Budući da su, vezano uz liječenje NSAID-ima, zabilježeni zadržavanje tekućine i edemi, bit će potreban odgovarajući nadzor i savjetovanje bolesnika s hipertenzijom i/ili anamnezom manjeg do umjereno teškog dekompenziranog zatajenja srca.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci pokazuju da se uporaba određenih NSAID-a (osobito kada se primjenjuju u visokim dozama i kod dugotrajnog liječenja) može povezati s malim povećanjem rizika od arterijskih trombotskih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar). Nema dovoljno podataka s acemetacinom da bi se taj rizik isključio.

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, zatajenjem srca, akutnom ishemičnom bolešću srca, perifernom arterijskom okluzivnom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću treba liječiti acemetacinom samo nakon pažljive procjene indikacije. Slična procjena se također preporučuje prije početka produljenog liječenja kod bolesnika s faktorima rizika od kardiovaskularnih događaja (na primjer hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus, pušenje).

Kožne reakcije

Vezano za uporabu NSAID-a vrlo rijetko su zabilježene ozbiljne kožne reakcije, neke od njih sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lyellov sindrom) (vidjeti dio 4.8.). Čini se da su bolesnici izloženi najvećem riziku od ovih reakcija na početku terapije te se početak reakcija se u većini slučajeva javlja u prvom mjesecu liječenja. Treba prekinuti liječenje lijekom Rantudil forte kod prve pojave kožnog osipa, mukoznih lezija ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

Poremećaji dišnog sustava:

Oprez je potreban ako se lijek propisuje bolesnicima koji boluju ili su bolovali od astme, jer je izvještavano da primjena NSAID-a kod takvih bolesnika može izazvati bronhospazam.

Oprez je potreban kod bolesnika koji boluju (ili su bolovali) od peludne hunjavice, polipa nosa i KOPB-a jer mogu imati povećan rizik od razvoja alergijskih reakcija, koje se mogu manifestirati u obliku bronhospazma, Quinckeovog edema ili urtikarije.

Poremećaj ženske plodnosti

Primjena lijeka Rantudil forte može prouzročiti poremećaj ženske plodnosti i ne preporučuje se kod žena koje pokušavaju zatrudnjeti. Kod žena koje imaju poteškoća sa začećem ili koje su podvrgnute ispitivanju neplodnosti treba razmisliti o prekidu terapije lijekom Rantudil forte (vidjeti dio 4.6.).

Inducibilna porfirija

U slučaju inducibilne porfirije, Rantudil forte treba uzimati nakon pažljive procjene omjera dobrobiti i rizika.

SLE i miješana bolest vezivnog tkiva

Kod bolesnika koji boluju od sistemskog eritemskog lupusa (SEL) i/ili miješane kolagenoze (miješana bolest vezivnog tkiva) postoji povećan rizik obolijevanja od aseptičkog meningitisa (vidjeti dio 4.8.).

Neurološki poremećaji

Mogu se pojaviti pogoršanje psihijatrijskih poremećaja, epilepsije ili Parkinsonove bolesti.

Ozbiljne akutne reakcije preosjetljivosti (poput anafilaktičkoga šoka) su rijetke. Na prvu pojavu bilo kojeg znaka ozbiljne reakcije preosjetljivosti nakon uzimanja lijeka Rantudil forte, liječenje se mora prekinuti i specijalizirani zdravstveni radnici će odmah poduzeti sve medicinski potrebne mjere za liječenje simptoma.

Rantudil forte može uzrokovati privremenu inhibiciju agregacije trombocita i time povećati sklonost krvarenju. Stoga treba pažljivo nadzirati bolesnike s poremećajima zgrušavanja krvi.

Poremećaji oka

Zamagljeni ili dvostruki vid zahtijeva temeljit pregled kod oftalmologa. Međutim, budući da oštećenje oka može biti asimptomatsko, savjetuju se redoviti pregledi kod oftalmologa za bolesnike liječene acemetacinom tijekom duljeg razdoblja. U slučaju javljanja bilo kakvih promjena, preporučuje se prekid liječenja.

Oštećenje kardiovaskularnog sustava, oštećenje funkcije bubrega i jetre

Primjena NSAID-a može dovesti do smanjene sinteze prostaglandina i pogoršanja bubrežne funkcije, što ovisi o dozi lijeka. Rizik od slabljenja bubrežne funkcije je veći kod bolesnika s ranije postojećom bolesti bubrega, oštećenjem funkcije srca i jetre te kod bolesnika koji uzimaju diuretike i osoba starije životne dobi. Primjena lijeka Rantudil forte kod ovih bolesnika zahtijeva redovito praćenje funkcija bubrega i jetre (vidjeti dio 4.3.) bolesnika budući da je kod nekih bolesnika liječenih acemetacinom primijećen porast parametara funkcije jetre i bubrega.

Savjetuje se osobit oprez i pomni medicinski nadzor pri primjeni lijeka Rantudil forte prije i neposredno nakon operacije. Dugotrajna uporaba analgetika može uzrokovati glavobolje koje se ne smiju liječiti još većim dozama lijeka.

Općenito, konzumiranje analgetika iz navike, osobito kombinacija nekoliko različitih analgetskih tvari, može uzrokovati trajno oštećenje s rizikom zatajenja bubrega (analgetska nefropatija).

Konzumacija alkohola tijekom liječenja NSAID-ima može pojačati nuspojave povezane s djelatnom tvari, osobito one povezane s probavom i/ili središnjim živčanim sustavom.

Znakovi i simptomi infekcija mogu biti maskirani primjenom acemetacina.

Zbog rizika od teških kožnih nuspojava, Rantudil forte se samo s oprezom i uz klinički nadzor može primijeniti kod bolesnika s infekcijama uzrokovanim virusom Varicella-zoster (vodene kozice, herpes zoster).

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Acemetacin, poput drugih NSAID-a, treba uzimati s oprezom zajedno sa sljedećim lijekovima:

Drugi NSAID (uključujući salicilate i diflusal)

Istodobna primjena dva ili više NSAID-a može povećati rizik od probavnih ulceracija ili krvarenja zbog sinergijskog učinka. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu acemetacina i drugih NSAID-a (vidjeti dio 4.4.).

Digoksin

NSAID-i mogu smanjiti klirens digoksina čime se povećava njegova koncentracija u plazmi i potencijalno pogoršava stanje zatajenja srca.

Fenitoin, litij

Istodobna primjena lijeka Rantudil forte i lijekova koji sadržavaju fenitoin ili litij može povećati plazmatske koncentracije ovih djelatnih tvari.

Diuretici i antihipertenzivi

NSAID-i mogu oslabiti učinak diuretika i antihipertenziva. Kod bolesnika sa zatajenjem srca i arterijskom hipertenzijom treba uzeti u obzir oslabljeni učinak diuretika. Diuretici mogu pospješiti nefrotoksični učinak NSAID i potencijalno uzrokovati akutno zatajenje bubrega Furosemid ubrzava eliminaciju acemetacina. Diuretici koji štede kalij (npr. triamteren): istodobna primjena lijeka Rantudil forte i diuretika koji štede kalij može uzrokovati hiperkalemiju. Stoga je potrebno nadzirati razine kalija u krvi.

Glukokortikosteroidi

Povećani rizik od ulceracija ili krvarenja probavnog sustava (vidjeti dio 4.4.).

Inhibitori agregacije trombocita poput acetilsalicilatne kiseline i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Povećani rizik od krvarenja probavnog sustava (vidjeti dio 4.4.). NSAID-i mogu reducirati učinak selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina.

Metotreksat

Smanjena eliminacija metotreksata dovodi do povišene koncentracije metotreksata u krvi i potencijalnog povećanja njegovih toksičnih učinaka.

Ciklosporin

Pri istodobnoj primjeni lijeka Rantudil forte i određenih NSAID-a rizik od nefrotoksičnih učinaka ciklosporina je povećan. Ovaj učinak se ne može isključiti ni za kombinaciju ciklosporina s acemetacinom.

Antikoagulansi

NSAID-i mogu pojačati učinak antikoagulanasa kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4.). Stoga se u slučaju istodobnog liječenja preporučuje kontrola koagulograma.

Sulfonilureja

U kliničkim istraživanjima su zabilježene interakcije specifičnih NSAID-a i oralnih antidiijabetika (sulfonilureja). Do sada nisu zabilježene interakcije između acemetacina i sulfonilureje. Ipak, preporučuje se kontrola razine glukoze u krvi tijekom istodobne primjene.

Probenecid, sulfinpirazon

Lijekovi koji sadržavaju probenecid ili sulfinpirazon mogu usporiti eliminaciju acemetacina.

Penicilinski antibiotici

Acemetacin može odgoditi eliminaciju penicilinskih antibiotika.

Kinolonski antibiotici

Podaci ispitivanja na životinjama ukazuju da NSAID-i kada se uzimaju s kinolonskim antibioticima mogu povećati rizik od konvulzija. Bolesnici koji uzimaju NSAID-e i kinolone mogu imati povećani rizik od razvoja konvulzija.

Mifepriston

NSAID-e ne treba uzeti 8-12 dana nakon uzimanja mifepristona jer NSAID-i mogu smanjiti djelotvornost mifepristona.

Takrolimus

Kada se NSAID-i daju s takrolimusom moguć je povećani rizik od nefrotoksičnosti.

Zidovudin

Istodobna primjena NSAID-a sa zidovudinom povećava rizik od hematološke toksičnosti. Postoje dokazi o povećanom riziku od hemartroza i hematoma kod HIV (+) hemofilicara koji istodobno primjenjuju zidovudin i ibuprofen.

Lijekovi koji djeluju na centralni živčani sustav ili alkohol

Savjetuje se poseban oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Rantudil forte s drugim lijekovima sa središnjim djelovanjem i/ili u kombinaciji s alkoholom (vidjeti dio 4.4.). Tijekom liječenja NSAID-a istodobna konzumacija alkohola može intenzivirati nuspojave koje se odnose na supstanciju, posebno okultni gubitak krvi iz gastrointestinalnog sustava.

Antacidi

Antacidi mogu reducirati brzinu resorpcije acemetacina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati negativan učinak na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja upućuju na povećani rizik od pobačaja, kao i srčanih malformacija i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranim stadijima trudnoće. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija bio je povećan za manje od 1%, do najviše 1,5%. Pretpostavlja se da se rizik povećava s povećanjem doze i trajanjem liječenja.

Ispitivanja na životinjama su pokazala da primjena inhibitora sinteze prostaglandina vodi do povećanog predimplantacijskog i postimplantacijskog gubitka, kao i embriofetalnoj smrtnosti. Osim toga, zabilježena je veća učestalost različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne malformacije kod životinja koje su primale inhibitore sinteze prostaglandina tijekom organogeneze.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena acemetacina može uzrokovati oligohidramnij uslijed oštećenja funkcije bubrega fetusa. To može uslijediti kratko nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, prijavljeni su slučajevi suženja *ductus arteriosus* uslijed primjene u drugom tromjesečju trudnoće u kojima je većinom došlo do oporavka nakon prestanka primjene. Stoga se acemetacin ne smije davati tijekom prvog i drugog tromjesečja osim ako nije prijeko potrebno. Ako acemetacin primjenjuje žena koja pokušava zatrudnjeti, ili se primjenjuje tijekom prvog i drugog tromjesečja, dozu je potrebno održati što nižom, a trajanje liječenja što kraćim. Nakon izlaganja acemetacinu tijekom nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje, potrebno je razmotriti antenatalno praćenje oligohidramnija i suženja *ductus arteriosus*. Ako se utvrdi oligohidramnij ili suženje *ductus arteriosus*, potrebno je prekinuti liječenje acemetacinom.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu:

→ izložiti fetus sljedećim rizicima:

- kardiopulmonarnoj toksičnosti (prerano suženje/ zatvaranje *ductus arteriosus* i plućna hipertenzija)
- poremećaju bubrežne funkcije koje može voditi do zatajenja bubrega s oligohidramnionom (vidjeti gore)

→ izložiti majku i dijete u krajnjem stadiju trudnoće sljedećim rizicima:

- mogućem produljenju vremena krvarenja – učinak inhibicije agregacije trombocita koji se može pojaviti već i pri vrlo malim dozama
- inhibiciji uterinih kontrakcija koja vodi do odgođenog ili produljenog porođaja.

Posljedično, acemetacin je kontraindiciran u trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.3 i 5.3).

Dojenje

Male količine acemetacina, djelatne tvari, i njegovih metabolita prelaze u majčino mlijeko. Ako je ikako moguće, treba izbjegavati primjenu tijekom dojenja.

Plodnost

Primjena acemetacina može, slično primjeni drugih lijekova za koje je poznato da inhibiraju cikloksigenazu/sintezu prostaglandina, štetiti plodnosti te se stoga ne preporučuje ženama koje namjeravaju zatrudnjeti. U slučaju žena koje imaju teškoće sa začećem ili kod žena u kojih se ispituje neplodnost, treba razmotriti prekid liječenja lijekom Rantudil forte.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budući da primjena lijeka Rantudil forte može uzrokovati nuspojave koje uključuju utjecaj na središnji živčani sustav, poput umora, omamljenosti i omaglice te smetnje vida, sposobnost upravljanja vozilima i/ili rada sa strojevima u izoliranim slučajevima može biti narušena. U slučaju javljanja navedenih nuspojava, bolesnik ne bi smio upravljati vozilima i strojevima. Ovo djelovanje bit će pojačano u kombinaciji s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Unutar klasifikacije prema organskim sustavima, procjena neželjenih učinaka temelji se na sljedećim podacima o učestalosti:

Vrlo često ≥ 10% liječenih bolesnika	Često < 10%, no ≥ 1% liječenih bolesnika
Manje često < 1%, no ≥ 0,1% liječenih bolesnika	Rijetko < 0,1%, no ≥ 0,01% liječenih bolesnika
Vrlo rijetko < 0,01% liječenih bolesnika	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

U slučaju niže opisanih nuspojava treba uzeti u obzir da su one uglavnom ovisne o dozi te se mogu razlikovati od osobe do osobe.

Najčešće nuspojave su vezane za probavni sustav. Mogu se javiti peptički ulkus, perforacija ili krvarenje iz probavnog sustava, ponekad sa smrtnim ishodom, osobito kod starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4.). Opažena je manja učestalost upale želuca. Vrlo rijetko je zabilježen pankreatitis. Rizik od krvarenja iz probavnog trakta osobito ovisi o dozi te trajanju liječenja.

Preosjetljivost

Tijekom liječenja NSAD-a zabilježene su reakcije preosjetljivosti. Mogu se manifestirati kao (a) nespecifične alergijske reakcije i anafilaksija, (b) reakcije respiratornog sustava kao što su astma, pogoršanje astme, bronhospazam ili dispneja, (c) različite kožne reakcije kao što su osip, svrbež, urtikarija, purpura, angioedem, rijetko ekfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu i multififormni eritem).

Krvožilni poremećaji

Zabilježeni su edemi, hipertenzija i zatajenje srca u vezi s liječenjem NSAID-ima.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci sugeriraju da se uporaba određenih NSAID-a (osobito kada se primjenjuju u visokim dozama te kod dugotrajnog liječenja) može povezati s malim povećanjem rizika od arterijskih trombotskih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar) (vidjeti dio 4.4.).

Vrlo rijetko: hipertenzija
Nepoznata učestalost: kolaps

Srčani poremećaji

Vrlo rijetko: palpitacije, angina pectoris, zatajenje srca

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: anemija uzrokovana okultnim krvarenjem iz probavnog sustava, hemolitička anemija, dishematopoeza (anemija uključujući aplastičnu anemiju, leukopenija, agranulocitoza, trombocitopenija). Početni simptomi mogu uključivati: povišenu tjelesnu temperaturu, bol u grlu, površinske lezije u ustima, simptome nalik gripi, teški umor, krvarenje iz nosa i supkutano krvarenje.

U ovim slučajevima, uporaba lijeka mora odmah biti prekinuta te je potrebno savjetovati se s liječnikom.

Ne treba primjenjivati samoliječenje analgeticima i/ili antipireticima.

U slučaju dugotrajnog liječenja treba redovito kontrolirati krvnu sliku.

Mogući je utjecaj na agregaciju trombocita, kao i hemoragična dijateza.

Poremećaji živčanog sustava

Često: poremećaji središnjeg živčanog sustava kao što su glavobolja, pospanost, omaglica, malaksalost i vrtoglavica.

Vrlo rijetko: poremećaji osjetljivosti, mišićna astenija, disgeuzija, oslabljeno pamćenje, poremećaji spavanja, napadaji, aseptički meningitis (posebno u bolesnika s autoimunim bolestima kao što su SEL, miješana bolest vezivnog tkiva) sa simptomima kao što su ukočenost vrata, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica ili dezorijentiranost (vidjeti dio 4.4.).

Nepoznata učestalost: optički neuritis, parestezije.

Primjena lijeka Rantudil forte može pojačati simptome epilepsije i Parkinsonove bolesti.

Poremećaji oka

Manje često: tijekom dugotrajnog liječenja indometacinom, glavnim metabolitom acemetacina, zabilježene su degeneracija retinalnog pigmenta i opacifikacije rožnice. Karakterističan simptom može biti zamagljeni vid i dvoslike (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji uha i labirinta

Vrlo rijetko: tinitus i prolazno oštećenje sluha.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: poremećaji probavnog sustava kao što su mučnina, povraćanje, abdominalna bol, proljev i manje krvarenje iz probavnog trakta koje u iznimnim slučajevima može uzrokovati anemiju

Često: dispepsija, nadutost, abdominalni grčevi, gubitak apetita i gastrični ili duodenalni ulkusi (ponekad praćeni krvarenjem i perforacijom)

Manje često: može se javiti krv u povraćenom sadržaju, stolici ili proljevu

Vrlo rijetko: zabilježeni su upala oralne sluznice, upala jezika, lezije na jednjaku, smetnje u donjem dijelu abdomena (npr. nespecifična krvareća upala debelog crijeva, pogoršanje Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa) i zatvor. Stvaranje crijevnih striktura nalik na dijafragmu; upala gušterače.

Bolesnike treba uputiti da prekinu uzimanje lijeka i smjesta zatraže savjet liječnika u slučaju bilo kakve teške abdominalne boli i/ili pojave melene ili hematemeze.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: razvoj edema (npr. periferni edem), posebno kod bolesnika s hipertenzijom i/ili oštećenom bubrežnom funkcijom.

Vrlo rijetko: poremećaji mokrenja, povišenje ureje u krvi, akutna bubrežna insuficijencija, proteinurija, hematurija ili oštećenje bubrega (intersticijski nefritis, nefrotski sindrom, papilarna nekroza).

Stoga je potrebno u redovitim intervalima kod bolesnika provjeravati funkciju bubrega.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: gubitak kose

Vrlo rijetko: ekcem, enantem, eritem, fotoosjetljivost, kutano krvarenje (također povezano s alergijom), ekfolijativni dermatitis i osip s buloznom erupcijom koji se mogu razviti u ozbiljnu reakciju kao što je Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom) hiperhidroza.

Endokrini poremećaji

Vrlo rijetko: hiperglikemija i glikozurija.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Rijetko: hiperkalemija

Infekcije i infestacije

Vrlo rijetko: egzacerbacija infekcije (npr. razvoj nekrotizirajućeg fascitisa) opisane u vremenskoj povezanosti sa sustavnom uporabom NSAID-a. To može biti povezano s mehanizmom djelovanja lijeka. Stoga se bolesnik treba obratiti liječniku ako se ponove ili pogoršaju simptomi infekcije tijekom liječenja lijekom Rantudil forte. Liječnik će provjeriti je li indicirana antiinfektivna /antibiotska terapija.

Poremećaji imunološkog sustava

Često: reakcije preosjetljivosti, poput osipa i svrbeža.

Manje često: urtikarija

Vrlo rijetko: teške opće reakcije preosjetljivosti. Mogu se manifestirati u obliku: edema lica i vjeđa, otoka jezika, unutrašnjeg laringalnog edem sa stenozom dišnih putova (angioneurotski edem), respiratornog distresa koji može dovesti do napadaja astme, tahikardije, pada krvnog tlaka koji može voditi do šoka.

Ako bolesnik razvije neku od navedenih nuspojava (koje se mogu javiti rano, čak i pri prvoj primjeni ovog lijeka), bit će potrebna medicinska pomoć.

Vrlo rijetko: vaskulitis i pneumonitis povezani s alergijom.

Poremećaji jetre i žuči

Često: povišene razine jetrenih enzima u krvi (serumske transaminaze).

Manje često: oštećenje jetre (toksični hepatitis sa ili bez žutice, kolestaza)

Vrlo rijetko: fulminantni hepatitis, ponekad bez prodromalnih simptoma.

Stoga, bolesniku treba kontrolirati jetrene vrijednosti u redovitim razmacima.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo rijetko: vaginalno krvarenje.

Psihijatrijski poremećaji

Često: agitacija.

Rijetko: razdražljivost, konfuzija

Vrlo rijetko: psihički poremećaji, dezorijentacija, anksioznost, noćne more, tremor, psihoze, halucinacije, depresija i prolazni gubitak svijesti koji može voditi do kome.

Liječenje lijekom Rantudil forte može pojačati simptome prethodno postojećih psihijatrijskih bolesti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#).**

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja

Simptomi predoziranja uključuju središnje živčane poremećaje kao što su glavobolja, omaglica, tinitus, konfuzija, dezorijentacija, letargija, povećana sklonost grčevima te gubitak svijesti u rasponu do kome, kao i abdominalna bol, mučnina i povraćanje. Nadalje, može se javiti krvarenje u probavnom traktu, znojenje,

poremećaj koncentracije elektrolita, hipertenzija, proljev, ekscitiranost, edem gležnjeva, oligurija, hematurija, respiratorna depresija. U slučaju značajnog predoziranja, moguće je akutno zatajenje funkcije bubrega i oštećenje funkcije jetre.

Liječenje predoziranja

Ne postoji specifični antidot. U slučaju sumnje na predoziranje, preporučuje se potpuno i simptomatsko liječenje. Ovisno o bolesnikovom trenutnom stanju, može biti potreban nadzor i liječenje u jedinici za intenzivno liječenje. Možda će biti indicirane mjere smanjenja apsorpcije i nadoknada serumskih elektrolita.

Medicinski ugljen je potrebno primijeniti unutar jednog sata od ingestije potencijalno toksične doze lijeka. Kod odraslih osoba se može napraviti lavaža želuca unutar jednog sata od ingestije potencijalno smrtonosne doze. Potrebno je održati diurezu, nadzirati funkciju jetre i bubrega. Bolesnika je potrebno nadzirati najmanje 4 sata nakon ingestije potencijalno toksične količine lijeka. U slučaju konvulzija, potrebno je intravenski primijeniti diazepam.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi s protuupalnim i antireumatskim učinkom, nesteroidni protuupalni i antireumatski lijekovi. ATK oznaka: M01AB11

Acemetacin pripada skupini derivata indol-acetatne kiseline. Njegovo djelovanje uglavnom proizlazi iz njegovog metabolita indometacina. Acemetacin je nesteroidna antiflogistična/analgetska tvar koja se pokazala djelotvornom kod upala, inhibicijom sinteze prostaglandina, na konvencionalnim eksperimentalnim životinjskim modelima. Također, inhibira oslobađanje histamina, inhibira ADP-om induciranu agregaciju trombocita te inhibira upalne procese posredovane bradikinom i serotoninom. Stabilizacijom membrane lizosoma sprječava oslobađanje proteolitičkih enzima. Svi ti procesi rezultiraju inhibicijom upalnog procesa.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Acemetacin se brzo i gotovo potpuno apsorbira nakon oralne primjene enterički zaštićenog oblika lijeka. Nakon ponovljene primjene (3 puta dnevno do 10 dana), bioraspoloživost doseže gotovo 100 %.

Distribucija

Ovisno o trajanju prolaza kroz želudac, vršne razine u plazmi od otprilike 2 mg/l za acemetacin i 1.4 mg/l za njegov aktivni metabolit indometacin, dostignute su nakon 1- 16 sati, u prosjeku nakon 2 – 3 sata. Vežanje na proteine plazme je visoko. Acemetacin se akumulira u upaljenom području. Nakon šest dana liječenja acemetacinom (3 x 60 mg dnevno), šest sati nakon zadnje primijenjene doze pronađene su značajno više koncentracije djelatne tvari u sinovijalnoj tekućini, sinovijalnoj membrani, miškulaturi i kostima nego u krvi.

Biotransformacija

Njegov biološki aktivni metabolit je indometacin. Pronađeni su sljedeći farmakološki neaktivni metaboliti: O-dezmetil-, dez-p-klorobenzoil- i O-dezmetil-dez-p-klorobenzoil derivati acemetacina ili indometacina, kao i njihovi glukuronidni konjugati

Eliminacija

Oko 60 % djelatne tvari eliminira se fecesom u metaboliziranom obliku. Nakon metaboličke degradacije u jetri (hidroksilacija i konjugacija), oko 40 % oralno primijenjene doze bit će eliminirano putem bubrega u obliku farmakološki neaktivnih metabolita. Poluvrijeme eliminacije iznosi otprilike 4.5 sata i uglavnom je neovisno o funkciji jetre i bubrega.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tijekom ispitivanja na životinjama, subkronična i kronična toksičnost acemetacina manifestirala se uglavnom u obliku lezija i ulceracija u probavnom sustavu, u povećanoj sklonosti krvarenju, u jetrenim i bubrežnim lezijama, kao i u promjenama u krvnoj slici. Kod štakora razina neuočljivog učinka (NOEL) povezana s tjelesnom težinom dosegla je 1,0 mg/kg tjelesne težine te je time bila unutar raspona terapijskih doza preporučenih za ljude. Ovaj raspon doze bio je prekoračen kod čovjekolikih majmuna kod kojih je NOEL dosegnuo 4.5 mg/kg tjelesne težine.

In vitro i *in vivo* testovi mutagenosti nisu otkrili nikakve mutagene učinke acemetacina. U dugotrajnim ispitivanjima na štakorima i miševima nisu nađeni kancerogeni učinci acemetacina.

Embriotoksični potencijal acemetacina ispitivan je na dvije životinjske vrste (štakor i zec). Pri dozama u rasponu maternalne toksičnosti opaženi su fetalna smrt i zastoj rasta. Nisu opažene malformacije. Acemetacin je produljio gestaciju kao i trajanje porođaja. Nije bilo neželjenih učinaka na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

željezov oksid, žuti
željezov oksid, crveni
želatina
laktoza hidrat
magnezijev stearat
natrijev laurilsulfat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk
titanijev dioksid

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranje načinjeno je od krute miješane folije sa zaštitom za djecu. Kapsule se najlakše oslobode pritiskom na kraj blistera.

Veličine pakiranja: 20, 50, 100 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-016679606

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26.06.2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 11. studenoga 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

6. ožujka 2023.