FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ziloxicum 60 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 60 mg Acemetacin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
55 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat) pro Hartkapsel
0,022 mg Azorubin (E122) pro Hartkapsel

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Hartgelatinekapsel der Größe 4 (14,3 mm x 5,3 mm) mit einem elfenbeinfarbenen opaken Kapselunterteil und einem violetten opaken Kapseloberteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei
- akuter Arthritis (einschließlich Gichtanfall)
- chronischer Arthritis, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritis)
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlichen rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen
- Arthrose
- entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen.
- schmerzhaften Entzündungen und Schwellungen, die durch Trauma verursacht wurden

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesdosen:
Acemetacin wird in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung dosiert.

Erwachsene:
Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 60 und 180 mg pro Tag, verteilt auf 1-3 Einzelgaben.

Alter	Einzeldosis	Tagesdosis

Erwachsene	60 mg Acemetacin	60 - 180 mg Acemetacin

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomenkontrolle erforderlichen, Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Ziloxicum über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

Akuter Gichtanfall:
Zur Behandlung eines akuten Gichtanfalls wird eine Dosis von 180 mg bis zum Abklingen der Symptome empfohlen.

Gelegentlich können höhere Dosen für die ersten 24 bis 48 Stunden erforderlich sein. Eine Behandlung mit Dosen über 180 mg pro Tag darf nur unter strenger Kontrolle des verschreibenden Arztes erfolgen.

Ältere Patienten:
Ältere Patienten haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Folgen von Nebenwirkungen. Wird eine NSAR-Therapie als notwendig erachtet, sollte die niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet werden. Der Patient sollte regelmäßig im Hinblick auf gastrointestinale Blutungen während der NSAR-Therapie beobachtet werden.

Kinder und Jugendliche
Eine Anwendung von Ziloxicum bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Ziloxicum sollte unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen eingenommen werden.
Für Patienten mit empfindlichem Magen empfiehlt es sich Ziloxicum während der Mahlzeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Indometacin, Azorubin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bekannte Reaktionen von Bronchospasmus, Asthmaanfällen, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) in der Vergangenheit
- ungeklärten Blutbildungsstörungen
- akute oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera/Hämorrhagien (mindestens 2 oder mehrere unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR)
- zerebrovaskuläre oder andere aktiven Blutungen
- schwere Herzinsuffizienz

- schwere Nieren- und schwere Leberinsuffizienz

Ziloxicum ist im letzten Drittel der Schwangerschaft kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen, Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Gastrointestinale Sicherheit
Die Anwendung von Ziloxicum in Kombination mit anderen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten treten häufiger unerwünschte Wirkungen nach NSAR-Therapie auf, insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die auch letal sein können (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen
Über gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, die auch letal sein können, wurde unter der Behandlung mit allen NSAR berichtet. Sie können mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. mit oder ohne schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auftreten.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist bei Patienten mit Ulkus in der Anamnese und bei älteren Patienten höher mit steigender NSAR-Dosis, insbesondere wenn Komplikationen wie Blutung oder Perforation aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.3). 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 (siehe Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden.

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, Antikoagulanzien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn bei Patienten unter Ziloxicum gastrointestinale Blutungen oder Ulzera auftreten, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe 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 einer 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 mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Bluthochdruck, 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 berichtet (siehe 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 Ziloxicum abgesetzt werden.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen:
Die Anwendung eines NSAR kann eine dosisabhängige Reduktion der Prostaglandin-Synthese bewirken und zu Nierenversagen führen.
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Herzerkrankungen, Leberfunktionsstörungen, jene die Diuretika einnehmen und älteren Menschen ist das Risiko dieser Reaktion am höchsten. Die Nierenfunktion sollte daher bei diesen Patienten überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Ziloxicum sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei Patienten
- mit akuten Porphyrien
- mit systemischem Lupus erythematosus (SLE) sowie Mischkollagenosen siehe Abschnitt 4.8).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten
- mit eingeschränkter Nierenfunktion
- mit eingeschränkter Leberfunktion
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen
- mit Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (so genanntes Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria.
- die bereits auf andere Substanzen allergisch reagieren, da für diese bei der Anwendung von Ziloxicum ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion

nach Einnahme von Ziloxicum muss die Therapie abgebrochen werden. Abhängig von den auftretenden Symptomen, sollten eine geeignete Behandlung durch medizinisches Fachpersonal eingeleitet werden.

Ziloxicum kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Blutgerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten, die eine Langzeitbehandlung erhalten, sollten regelmäßig Nieren-und Leberparameter und das Blutbild untersucht werden.

Besondere Vorsicht ist vor operativen Eingriffen geboten.

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des betreffenden Wirkstoffs behandelt werden dürfen.

Im Allgemeinen kann die gewohnheitsmäßige Anwendung von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika induzierte-Nephropathie) führen.

Die gleichzeitige Einnahme von NSAR und Alkohol kann das Risiko von Acemetacin-bedingten Nebenwirkungen, insbesondere Nebenwirkungen, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, erhöhen.

NSAR können Symptome von Infektionen und Fieber maskieren.

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. Verschwommenes Sehen kann hierfür ein Anzeichen 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 sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Informationen bezüglich der weiblichen Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Ziloxicum enthält Azorubin (E122). Azorubin kann allergische Reaktionen hervorrufen.
Ziloxicum enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ziloxicum nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Acemetacin sollte, wie andere NSAR nur mit Vorsicht zusammen mit folgenden Wirkstoffen eingenommen werden:

Andere NSAR einschließlich Salicylate
Die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR einschließlich Cyclooxygenase-2-Hemmer kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen auf Grund synergistischer Effekte erhöhen.

Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Acemetacin mit anderen NSAR vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin, Phenytoin, Lithium
Die gleichzeitige Anwendung von Ziloxicum und Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Plasmaspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel ist nötig.

Diuretika, ACE-Hemmer, Beta-Rezeptorenblockerund Angiotensin-II Antagonisten
NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. dehydrierte oder ältere Patienten) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers, Beta-Rezeptorenblocker oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Wirkstoff, der die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens (üblicherweise reversibel), führen.
Daher sollte eine solche Kombination nur mit Vorsicht angewendet werden, vor allem bei älteren Patienten. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden. Eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

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

Glukokortikoide
Die gleichzeitige Anwendung von Glukocorticoiden kann das Risiko für gastrointestinale Ulzera oder Blutungen erhöhen (siehe Anschnitt 4.4).

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI):
Die gleichzeitige Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) kann das Risiko für gastrointestinale Blutungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Methotrexat:
Die Anwendung von Ziloxicum innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und somit zu 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.

Antikoagulanzien
NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzien wie Warfarin verstärken (siehe 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 (Sulfonylharnstoffe) gezeigt. Obwohl solche Wechselwirkungen zwischen Acemetacin und Sulfonylharnstoffen bisher nicht beschrieben sind, wird bei gleichzeitiger Einnahme eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

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

Furosemid
Durch Furosemid wird die Acemetacin-Ausscheidung beschleunigt.

Triamteren
Ziloxicum sollte nicht gleichzeitig mit Triamteren angewendet werden, da bei einer gleichzeitigen Gabe von Triamteren zu einer laufenden Therapie mit Indometacin, dem Hauptmetaboliten von Acemetacin, Fälle akuten Nierenversagens beobachtet wurden.

Diflunisal:
Ziloxicum sollte nicht gleichzeitig mit Diflunisal angewandt werden, da dies zu einem deutlichen Anstieg der Plasmaspiegel von Indometacin, dem Hauptmetaboliten von Acemetacin führen kann, und damit zu einer Zunahme von Nebenwirkungen.

Penicillin-Antibiotika
Acemetacin kann die Ausscheidung von Penicillin-Antibiotika verzögern.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Ziloxicum mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln oder zusammen mit Alkohol eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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 von Prostaglandinsynthesehemmern 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 einer embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurde über erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Ziloxicum ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Acemetacin während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Falls Acemetacin von einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden, oder während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Acemetacin ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Acemetacin sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
  - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/ vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
  - Nierenfunktionsstörung (siehe oben)
- die Mutter und das Kind am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
  - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein (thrombozyten)aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann
  - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verzögerten oder verlängerten Geburtsvorgangs.

Daher ist Acemetacin während des 3. Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

Stillzeit
Geringe Mengen von Acemetacin und von dessen Metaboliten sind in der Muttermilch nachweisbar. Eine Behandlung mit Ziloxicum während der Stillzeit sollte vermieden werden.

Fertilität
Die Anwendung von Ziloxicum kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität beeinträchtigen, und wird daher bei Frauen, die beabsichtigen schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Ziloxicum in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Ziloxicum in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann Ziloxicum einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.
Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die folgenden Nebenwirkungen sind überwiegend dosisabhängig und können individuell unterschiedlich sein.

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

Das Risiko für das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen ist insbesondere abhängig von der eingenommenen Dosis und der Behandlungsdauer.

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

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Sehr selten: Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSAR.

Wenn während der Anwendung von Ziloxicum 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.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr selten: Hämolytische Anämie, Störungen der Blutbildung (Anämie einschließlich aplastischer Anämie, Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie). Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, Aphten im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hauteinblutungen.

In diesen Fällen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt aufzusuchen. Eine Selbstmedikation mit Schmerzmitteln und fiebersenkenden Mitteln sollte unterbleiben.
Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Eine Beeinflussung der Thrombozytenaggregation und vermehrte Blutungsneigung ist möglich.

Erkrankungen des Immunsystems
Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Juckreiz
Gelegentlich: Urtikaria
Sehr selten: Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesichts- und Lid-Ödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege (angioneurotisches Ödem), Atemnot bis zum Asthmaanfall, Tachykardie, Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock.
Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.
Sehr selten: Allergische Vaskulitis und Pneumonitis.

Endokrine Erkrankungen
Sehr selten: Hyperglykämie und Glukosurie.

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Erregung
Selten: Reizbarkeit
Sehr selten: Psychische Störungen, Desorientierung, Angstgefühle, Alpträume, Zittern, Psychosen, Halluzinationen, Depressionen und vorübergehende Bewusstlosigkeit bis hin zum Koma.
Nicht bekannt: Eine Verstärkung der Symptome von psychiatrischen Erkrankungen ist unter Gabe von Ziloxicum möglich.

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit und Schwindel.
Sehr selten: Sensibilitätsstörungen, Muskelschwäche, Hyperhidrosis, Störungen der Geschmacksempfindung, Gedächtnisstörungen, Schlaflosigkeit, Krämpfe.
Nicht bekannt: Eine Verstärkung der Symptome bei Epilepsie und Morbus Parkinson ist unter Gabe von Ziloxicum möglich.

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Doppeltsehen; für Indometacin, den Hauptmetaboliten von Acemetacin, wurden Pigmentdegenerationen der Retina und Kornea-Trübungen im Verlauf einer Langzeitbehandlung berichtet. Verschwommenes Sehen kann hierfür ein Symptom sein (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten: Sehstörungen (Sehen von Farbflecken)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Sehr selten: Tinnitus und vorübergehende Hörstörungen

Herzerkrankungen
Sehr selten: Palpitationen, Brustschmerzen (Angina pectoris ähnlich), Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen
Sehr selten: Bluthochdruck.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall und geringfügige Magen-Darm-Blutverluste (können in Ausnahmefällen eine Blutarmut verursachen)

Häufig: Verdauungsstörungen, Blähungen, Bauchkrämpfe, Appetitlosigkeit sowie Magen- oder Darmgeschwüre (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch)
Gelegentlich: Hämatemesis, Melaena oder blutiger Durchfall
Sehr selten: Mundschleimhautentzündung, Zungenentzündung, Ösophagus-Läsionen, Beschwerden im Unterbauch (z.B. blutende unspezifische Dickdarmentzündungen, Verstärkung eines Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa), Verstopfung, Ausbildung von intestinalen, Diaphragma-artigen Strikturen, Entzündung der Bauchspeicheldrüse

Der Patient ist anzuweisen, beim Auftreten von starken Bauchschmerzen, Melaena oder Hämatemesis das Arzneimittel unverzüglich abzusetzen und einen Arzt aufzusuchen.

Leber- und Gallenerkrankungen
Häufig Anstieg der Leberenzyme im Blut (Transaminasen)
Gelegentlich: Leberschäden (toxische Hepatitis mit oder ohne Ikterus)
Sehr selten: Fulminantes Leberversagen, auch ohne Prodromalsymptome

Die Leberenzymwerte sollten daher regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Haarausfall
Sehr selten: Ekzeme, Enantheme, Erytheme, Lichtüberempfindlichkeit, Hauteinblutungen und Hautblutungen (auch allergisch bedingt), schwerwiegende Hautreaktionen wie bullöse Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und exfoliative Dermatitis.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Ödemen (z.B. periphere Ödeme), insbesondere bei Patienten mit hohem Blutdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion.
Sehr selten: Miktionsstörungen, Anstieg des Blutharnstoffes, akutes Nierenversagen, Proteinurie, Hämaturie oder Nierenschädigungen (interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Papillennekrose). Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Sehr selten: Vaginalblutungen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome
Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Desorientiertheit, Lethargie, erhöhte Krampfbereitschaft und Bewusstlosigkeit bis hin zum Koma beinhalten. Es können auch Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen gastrointestinale Blutungen Schwitzen, Elektrolytverschiebungen, Hypertonie, Knöchelödemen, Oligurie, Hämaturie, Atemdepression sowie zu Funktionsstörungen der Leber und der Nieren auftreten.

b) Therapeutische Maßnahmen
Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, 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: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen
ATC-Code: M01AB11

Acemetacin gehört zu der Gruppe der Indolessigsäurederivate. Seine Wirkungen lassen sich überwiegend auf seinen aktiven Metaboliten Indometacin zurückführen. Acemetacin ist ein nicht-steroidaler antiphlogistischer/antirheumatischer Wirkstoff. Seine Wirkung beruht auf der Hemmung der Prostaglandinsynthese, wie in den üblichen Entzündungsmodellen an Tieren nachgewiesen wurde.
Beim Menschen reduziert Acemetacin durch Entzündung bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Der Wirkstoff Acemetacin hemmt die ADP-induzierte Plättchenaggregation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe der üblichen magensaftresistenten Darreichungsformen wird Acemetacin rasch und vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt nach Mehrfachgaben (3-mal/Tag bis zu 10 Tagen) nahezu 100%. Acemetacin wird in den aktiven Metaboliten Indometacin verstoffwechselt.

Als pharmakologisch inaktive Metaboliten werden gefunden: 0-Desmethyl-, Des-p-chlorbenzoyl- und 0-Desmethyl-des-p-chlorbenzoyl-Derivate von Acemetacin und Indometacin sowie deren Glucuronid-Konjugate. 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 und mit den Faeces ausgeschieden.
Etwa 40% werden nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung und Konjugation) als pharmakologisch unwirksame Metaboliten renal eliminiert.
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 der Synovialflüssigkeit, der Synovialmembran, in der Muskulatur und den Knochen als im Blut.

Bioverfügbarkeit
Im Jahr 2009 wurde eine vergleichende Studie über die Bioverfügbarkeit von Acemetacin forte 60 mg Kapseln an 28 Probanden durchgeführt. In dieser Studie wurden folgende Mittelwert (SD) im Vergleich zu einem Referenzprodukt über vier Studienzeiten (repliziertes Design) erzielt.

	Acemetacin forte 60 mg Kapseln		Referenzprodukt	
Behandlung	A1	A2	R1	R2
AUC_{0-t} (ng /ml.h)	645,97 (208,41)	653,73 (211,74)	678,02 (217,00)	693,30 (219,27)
C_{max} (ng/ml)	238,62 (117,97)	257,35 (101,19)	321,45 (147,53)	339,01 (222,63)
t_{max} (h)	4,63 (1,70)	4,52 (0,70)	4,63 (1,32)	4,70 (1,37)
$t_{1/2}$ (h)	2,80 (3,62)	2,79 (5,50)	3,54 (6,44)	3,01 (4,17)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Acemetacin zeigte sich im Tierversuch vor allem in Form von Läsionen im Magen-Darm-Trakt (einschließlich Ulzerationen), einer Zunahme an Blutungen, hepatischen und renalen Läsionen sowie Veränderungen im Blutbild.
Die körpergewichtsbezogenen „No-effect"-Dosen betrugen bei der Ratte 1,0 mg/kg Körpergewicht und beim Affen 4,5 mg/kg Körpergewicht. Bei der Ratte liegt die „No-effect"-Dosis im humantherapeutischen Bereich während die „No-effect"-Dosis in Affen über dem humantherapeutischen Bereich liegt.
In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Acemetacin. Langzeitstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein karzinogenes Potential.

Teratogene Wirkungen wurden an Kaninchen und Ratten untersucht
Fruchttod und Wachstumsretardierung traten bei Dosen auf, die auch maternale Toxizität hervorriefen.
Missbildungen wurden nicht beobachtet. Tragzeit und Dauer des Geburtsvorganges wurden durch Acemetacin verlängert. Eine nachteilige Wirkung auf die Fertilität wurde nicht festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

<u>Kapselinhalt</u>
Lactose-Monohydrat
Natriumdodecylsulfat
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid

<u>Kapselhülle</u>
Gelatine
Titandioxid (E171)
Azorubin (E122)

Patentblau V (E131)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30ºC lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ziloxicum ist in Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC-Folie und Aluminium-Folie) verpackt.
Ziloxicum ist in Packungen mit 20, 50 und 100 Hartkapseln erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Drossapharm Arzneimittel Handelsgesellschaft mbH
Wallbrunnstr. 24
D-79539 Lörrach

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr. 90716.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung Zulassung: 11.07.2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 8.08.2019

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022