

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Beofenac 100 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 100 mg Aceclofenac.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Beofenac 100 mg Filmtabletten sind weiße, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritis) und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### Erwachsene

Die empfohlene Tageshöchstdosis liegt bei 200 mg Aceclofenac, einzunehmen in 2 getrennten Dosen zu je 100 mg, 1 Filmtablette morgens und 1 Filmtablette abends.

#### Ältere Patienten

Im Allgemeinen ist eine Verminderung der Dosis nicht erforderlich; die Vorsichtsmaßnahmen unter 4.4 sollten jedoch beachtet werden.

#### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

#### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten oder mittelschweren Leberfunktionsstörungen sollte die Dosis von Aceclofenac vermindert werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 100 mg pro Tag.

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich; Vorsicht und besondere ärztliche Überwachung sind bei diesen Patienten jedoch angezeigt.

#### Art der Anwendung

Beofenac Filmtabletten sind zur oralen Anwendung bestimmt und sollten mit mindestens einem halben Glas Flüssigkeit eingenommen werden. Die Einnahme von Beofenac kann zu den Mahlzeiten erfolgen.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

### 4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten, bei denen Asthmaanfälle, Bronchospasmen, akute Rhinitis oder Urtikaria durch die Einnahme von ähnlich wirkenden Arzneimitteln (z. B. Acetylsalicylsäure oder andere nicht-steroidale Antirheumatika) ausgelöst werden oder bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber diesen Wirkstoffen
- Patienten mit akuten Blutungen oder Blutungsstörungen
- Patienten mit gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs)
- Patienten mit bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- Patienten mit bekannter kongestiver Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Patienten mit schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- Schwangerschaft, während der letzten drei Monate (siehe 4.6)

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Beofenac in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer, sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2, und Gastrointestinale Wirkungen und Kardiovaskuläre Wirkungen unten).

#### Gastrointestinale Wirkungen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

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

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

NSAR sollten bei Patienten mit Symptomen einer gastrointestinalen Erkrankung, die entweder den oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt betreffen, mit Hinweisen auf gastrointestinale Ulzerationen, Blutungen oder Perforationen, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn oder hämatologischen Dysfunktionen in der Vorgeschichte nur mit Vorsicht und unter enger medizinischer Überwachung angewendet werden, da sich diese Zustände verschlechtern können (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 Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Aceclofenac sollte ebenfalls bei Patienten mit zerebrovaskulären Blutungen in der Vorgeschichte nur mit Vorsicht und unter strenger ärztlicher Überwachung angewendet werden.

Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (NYHA-I) und Patienten mit signifikanten Risikofaktoren für Herz-Kreislaufereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Aceclofenac behandelt werden. Da sich die kardiovaskulären Risiken von Aceclofenac mit der Dosis und der Dauer der Anwendung steigern können, sollte die niedrigste wirksame tägliche Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet werden. Es sollte regelmäßig überprüft werden, ob der Patient noch einer Symptomlinderung bedarf und wie er auf die Therapie anspricht.

#### Renale Wirkungen

Die Verabreichung eines NSAR kann eine dosisabhängige Reduktion der Prostaglandinsynthese hervorrufen und eine Niereninsuffizienz auslösen. Die Bedeutung von Prostaglandinen bei der Erhaltung des renalen Blutflusses sollte bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, Leberfunktionsstörung, sowie bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden oder sich von einer größeren Operation erholen oder bei denen aus anderen Gründen ein Risiko für eine Hypovolämie vorliegt, und bei älteren Menschen berücksichtigt werden.

# Beofenac 100 mg Filmtabletten

Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen sollten überwacht werden, da die Anwendung von NSAR zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen kann. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet und die Nierenfunktion regelmäßig überprüft werden. In der Regel sind Nierenfunktionsstörungen nach Absetzen von Aceclofenac reversibel.

## Hepatische Wirkungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist eine enge medizinische Überwachung erforderlich.

Aceclofenac sollte abgesetzt werden bei persistierenden oder sich verschlechternden Leberfunktionswerten, wenn klinische Anzeichen oder Symptome für eine Lebererkrankung festgestellt werden, oder wenn andere Symptome auftreten (Eosinophilie, Hautausschlag). Hepatitis kann auch ohne Prodromalsymptome auftreten.

Bei Patienten mit hepatischer Porphyrie kann die Anwendung von NSAR eine akute Krise auslösen.

## Überempfindlichkeit und Hautreaktionen

Wie bei anderen NSAR können allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen, schon bei erstmaliger Anwendung auftreten.

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom) 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 Beofenac abgesetzt werden.

In Ausnahmefällen können Varizellen zu Komplikationen mit schwerwiegenden Haut- und Weichteilinfektionen führen. Bis heute kann nicht ausgeschlossen werden, dass NSAR eine Verschlechterung dieser Infektionen begünstigen. Daher ist es ratsam, die Anwendung von Beofenac Tabletten im Falle von Varizellen zu vermeiden.

## Hämatologie

Aceclofenac kann reversibel die Thrombozytenaggregation hemmen (siehe Abschnitt 4.5)

## Atemwegserkrankungen

Vorsicht ist geboten, wenn Aceclofenac an Patienten mit Asthma bronchiale oder mit Asthma bronchiale in der Vorgeschichte verabreicht wird, da NSAR bei diesen Patienten einen Bronchospasmus auslösen können.

## Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist die Häufigkeit von Nebenwirkungen unter NSAR, insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die auch tödlich sein können, erhöht (siehe Abschnitt 4.2). Gastrointestinale Blutungen und/oder Perforationen sind oft schwerwiegender und können ohne Warnsymptome oder Auftreten in der Vorgeschichte zu jedem Zeitpunkt der Therapie

aufzutreten. Ältere Patienten leiden auch häufiger an Nieren-, Herzkreislauf- oder Leberfunktionsstörungen.

## Langzeittherapie

Bei Langzeittherapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika sollte vorsichtshalber bei allen Patienten eine regelmäßige Kontrolle durchgeführt werden (z.B. Leberwerte, Nierenfunktion sowie Blutbild). Aceclofenac sollte mit Vorsicht und unter strenger ärztlicher Überwachung bei Patienten mit einem systemischen Lupus erythematoses, Porphyrie oder hämatopoetischen Erkrankungen in der Vorgeschichte, angewendet werden.

## Fertilität

Die Anwendung von Beofenac kann die Fertilität beeinträchtigen, siehe Abschnitt 4.6

## Natrium:

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Mitteln liegen mit Ausnahme von Warfarin nicht vor. Aceclofenac wird durch Cytochrom P450 2C9 metabolisiert und *in vitro* Daten weisen darauf hin, dass Aceclofenac ein Inhibitor dieses Enzyms sein könnte. Daher sind pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Phenytoin, Cimetidin, Tolbutamid, Phenylbutazon, Amiodaron, Miconazol und Sulfaphenazol möglich. Genau wie bei den anderen Wirkstoffen aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika besteht ferner ein Risiko pharmakokinetischer Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen, die aktiv renal eliminiert werden, wie z.B. Methotrexat und Lithium. Aceclofenac wird nahezu vollständig an Plasmaalbumin gebunden; deshalb muss eine Wechselwirkung mit anderen Substanzen mit hoher Plasmaeiweißbindung bedacht werden.

Da pharmakokinetische Studien zu Wechselwirkungen mit Aceclofenac fehlen, basieren die nachfolgenden Angaben auf Erkenntnissen zu anderen nicht-steroidalen Antirheumatika:

Kombinationen mit folgenden Arzneimitteln sollten vermieden werden:

Methotrexat (hohe Dosen): Nicht-steroidale Antirheumatika hemmen die tubuläre Ausscheidung von Methotrexat und aufgrund einer möglichen leichten Beeinflussung des Methotrexat-Metabolismus kann es außerdem zu einer reduzierten Clearance von Methotrexat kommen. Daher sollte die Verschreibung nicht-steroidaler Antirheumatika während einer hochdosierten Behandlung mit Methotrexat immer vermieden werden.

Lithium und Digoxin: Verschiedene nicht-steroidale Antirheumatika hemmen die Ausscheidung von beiden Stoffen über die Nieren, was zu erhöhten Lithium- und Digoxinkonzentrationen im Plasma führt. Die gleichzeitige Anwendung ist daher nur angezeigt, wenn häufige Kontrollen der Lithi-

um- und Digoxinplasmaspiegel gewährleistet sind.

Glucocorticoide: Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzen: NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Eine engmaschige Kontrolle der Patienten mit kombinierter Antikoagulanzen- und Aceclofenac-Therapie ist erforderlich.

Thrombozytenaggregationshemmer and selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI): Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei folgenden Kombinationen können Dosisanpassung und Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sein:

Methotrexat (niedrige Dosis): Es sollte auch bei einer niedrig dosierten Methotrexat-Therapie mit einer möglichen Wechselwirkung zwischen nicht-steroidalen Antirheumatika und Methotrexat gerechnet werden, insbesondere bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion. Ist die gleichzeitige Anwendung erforderlich, sollte eine Überwachung der Nierenfunktion erfolgen. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Verabreichung von nicht-steroidalen Antirheumatika und Methotrexat innerhalb von 24 Stunden, da dies zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und zu einer Zunahme seiner Toxizität führen kann.

Ciclosporin, Tacrolimus: Die gleichzeitige Anwendung nicht-steroidaler Antirheumatika mit Ciclosporin oder Tacrolimus kann aufgrund einer verringerten Prostacyclinbildung in der Niere das Risiko einer Nierentoxizität erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung muss die Nierenfunktion deshalb sorgfältig überwacht werden.

Andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich Salicylate (Acetylsalicylsäure > 3 g/Tag): Die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure und anderen nicht-steroidalen Antirheumatika kann die Nebenwirkungsrate erhöhen. Vorsicht ist daher in diesen Fällen angezeigt.

Antihypertensiva: NSAR können die Wirkung von blutdrucksenkenden Arzneimitteln herabsetzen. Die Gefahr einer akuten Niereninsuffizienz, die gewöhnlich reversibel ist, kann bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. dehydrierte oder ältere Patienten) erhöht sein, wenn ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten mit NSAR kombiniert werden. Daher sollte die Kombination mit Vorsicht, insbesondere bei älteren Patienten, angewendet werden. Die Patienten sollten genügend trinken und die Nierenfunktion sollte nach Einnahme der Begleitmedikation und danach in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Diuretika: Wie andere NSAR kann Aceclofenac die Aktivität von Diuretika hemmen. Die gleichzeitige Gabe mit kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels im Plasma führen. Daher sollte der Kaliumspiegel kontrolliert werden.

Es konnte nicht festgestellt werden, dass Aceclofenac die Blutdruck-Regulation be-

einträchtig, wenn es in Kombination mit Bendroflumethiazid verabreicht wird; eine Wechselwirkung mit anderen Diuretika kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

**Antidiabetika:** In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die gleichzeitige Einnahme von Diclofenac mit oralen Antidiabetika keinen Einfluss auf deren klinische Wirkung hat. Vereinzelt wurde über blutzuckersenkende bzw. -steigernde Wirkungen berichtet. Die Anwendung von Aceclofenac kann daher eine Dosisanpassung der antidiabetischen Medikation erforderlich machen.

**Zidovudin:** Das Risiko hämatologischer Toxizität ist erhöht bei der Gabe von NSAR mit Zidovudin. Bei gleichzeitiger Medikation von Zidovudin und Ibuprofen gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrose und Hämatoeme bei HIV(+)/Hämophilie-Patienten.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es liegen keine Informationen über die Anwendung von Aceclofenac während der Schwangerschaft vor.

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 kardialer Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildung war von weniger 1 % bis auf etwa 1,5 % erhöht. 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 erhöhten prä- und postimplantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden 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 Beofenac 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. Zusätzliche wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimester eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit darf während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters Beofenac nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Beofenac von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Beofenac ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Über-

wachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Beofenac 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 thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
  - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Beofenac während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe 4.3 und 5.3).

### Stillzeit

Es liegen keine Angaben darüber vor, ob Aceclofenac in die Muttermilch übergeht. Jedoch wurde bei stillenden Ratten kein nennenswerter Übergang von radiomarkiertem (14C)-Aceclofenac in die Muttermilch festgestellt.

Eine Entscheidung über ein Fortsetzen/Absetzen des Stillens bzw. ein Fortsetzen/Absetzen der Therapie mit Beofenac muss getroffen werden, die den Nutzen des Stillens für den Säugling und den Nutzen der Beofenac-Therapie für die Frau berücksichtigt.

### Fertilität

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

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

Patienten, die während der Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika unter Benommenheit, Schwindel oder anderen zentralnervösen Störungen leiden, sollten keine Kraftfahrzeuge fahren oder Maschinen bedienen.

## 4.8 Nebenwirkungen

**Gastrointestinal:** Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können im Zusammenhang mit NSAR auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Blähungen, Verstopfung, Verdau-

ungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulcerative Stomatitis und Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung von NSAR berichtet worden. Weniger häufig wurde von Gastritis berichtet.

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

Andere sehr selten (< 1/10.000) beobachtete Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika berichtet wurden, sind:

Erkrankungen der Nieren und Harnwege wie interstitielle Nephritis

Bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

In Ausnahmefällen wurde über das Auftreten von Komplikationen mit schwerwiegenden Haut- und Weichteilinfektionen unter Varizellen im Zusammenhang mit der Behandlung mit NSAR berichtet.

In der Tabelle auf Seite 4 sind die in klinischen Studien berichteten und nach Vermarktung bestätigten, sowie nur nach Vermarktung gemeldeten Nebenwirkungen, geordnet nach Systemorganklassen und geschätzter Häufigkeit aufgelistet. Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Aceclofenac weist eine strukturelle Verwandtschaft mit Diclofenac auf und wird zu Diclofenac metabolisiert, für das eine größere Menge an klinischen und epidemiologischen Daten übereinstimmend auf ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (Herzinfarkt oder Schlaganfall, insbesondere bei hohen Dosen und Behandlung über einen langen Zeitraum) hinweisen. Epidemiologische Daten haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ein akutes Koronarsyndrom und Herzinfarkt in Verbindung mit der Einnahme von Aceclofenac (siehe 4.3 und 4.4 für Kontraindikationen und Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) festgestellt.

### 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

Über die Folgen einer Aceclofenac-Überdosierung beim Menschen liegen nur unzureichende Angaben vor. Mögliche Symptome sind: Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit und Kopfschmerzen.

Die Behandlung einer akuten Vergiftung durch nicht-steroidale Antiphlogistika besteht im Wesentlichen aus Antacida sofern

# Beofenac 100 mg Filmtabletten



MedDRA Systemorganklassen	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
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	Knochenmarkdepression; Granulozytopenie; Thrombozytopenie; Neutropenie; Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen (einschließlich Schock); Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hyperkaliämie
Psychiatrische Erkrankungen				Depression; abnorme Träume; Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel			Parästhesien; Tremor; Schläfrigkeit; Kopfschmerzen; Dysgeusie (Störung des Geschmackempfindens)
Augenerkrankungen			Sehstörungen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Schwindel; Tinnitus
Herzkrankungen			Herzinsuffizienz	Palpitationen
Gefäßerkrankungen			Bluthochdruck; Verschlimmerung von Bluthochdruck	Flush (Hautrötung); Hitzewallung; Gefäßentzündung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Bronchialspasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie; Abdominalschmerzen; Nausea; Diarrhoe	Flatulenz; Gastritis; Obstipation; Erbrechen; Stomatitis ulcerosa	Melaena; Gastrointestinale Ulzera; Hämorrhagische Diarrhoe; Gastrointestinale Blutungen	Stomatitis; Hämatemesis; Magengeschwür; Darmperforation; Exazerbation eines Morbus Crohn und Colitis ulcerosa; Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Leberenzyme			Leberschäden (einschließlich Hepatitis) Erhöhte alkalische Phosphatase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus; Hautausschlag; Dermatitis; Urtikaria	Angioödem	Purpura; Ekzem; schwere Haut- und Schleimhautreaktionen (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Toxische epidermale Nekrolyse)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Serumharnstoff erhöht; Serumkreatinin erhöht		Nephrotisches Syndrom; Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Ödeme; Müdigkeit; Krämpfe in den Beinen
Untersuchungen				Gewichtszunahme

erforderlich und anderen unterstützenden und symptomatischen Behandlungen bei Komplikationen wie Hypotonie, Nierenversagen, Krämpfen, gastrointestinaler Reizung und Atemdepression.

Das Management einer akuten Vergiftung mit Aceclofenac besteht aus einer Verhinderung der Absorption sobald wie möglich nach erfolgter Überdosierung durch Magenspülung und wiederholte Gabe von Aktivkohle.

Forcierte Diurese, Dialyse oder Hämoderfusion führen nicht zur Eliminierung von

NSAR aufgrund ihrer hohen Proteinbindung und ihrem extensiven Metabolismus.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nicht-steroidale, entzündungshemmende und antirheumatische Arzneimittel

ATC-Code: M01A B16

Aceclofenac ist eine nicht-steroidale Substanz mit antiphlogistischer und analgeti-

scher Wirkung. Als Wirkmechanismus wird die Hemmung der Prostaglandinsynthese angenommen.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Nach oraler Applikation wird Aceclofenac rasch resorbiert; die Bioverfügbarkeit beträgt annähernd 100 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden etwa 1,25–3 Stunden nach Einnahme erreicht. T<sub>max</sub> wird bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme verzögert; der Anteil des resorbierten Wirkstoffs wird jedoch nicht beeinflusst.

## Verteilung

Aceclofenac wird in hohem Ausmaß an Plasmaprotein gebunden (> 99,7%). Aceclofenac geht in die Synovialflüssigkeit über, wo es ca. 60% der Konzentration im Plasma erreicht. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 30 l.

## Biotransformation

Aceclofenac wird wahrscheinlich durch CYP2C9 zum Hauptmetaboliten 4-OH-Aceclofenac metabolisiert, dessen Beitrag zur klinischen Wirkung möglicherweise vernachlässigbar ist. Unter zahlreichen Metaboliten wurden auch Diclofenac und 4-OH-Diclofenac gefunden.

## Elimination

Die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt 4–4,3 Stunden. Die zu erwartende Plasma-Clearance liegt bei ca. 5 l/h. Etwa zwei Drittel der verabreichten Dosis werden renal, vorwiegend in Form konjugierter Hydroxymetaboliten, ausgeschieden. Nur 1% wird nach oraler Einzelgabe unverändert ausgeschieden.

## Besonderheiten bei bestimmten Patientengruppen

Bei älteren Patienten wurde keine Änderung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Aceclofenac festgestellt.

Nach Gabe einer Einzeldosis Aceclofenac wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine langsamere Ausscheidung von Aceclofenac festgestellt. In einer Studie mit wiederholter Gabe einer täglichen Einzeldosis von 100 mg Aceclofenac ergaben sich jedoch keine Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter zwischen den gesunden Personen und den Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz wurde nach Gabe einer Einzeldosis keine klinisch relevante Veränderung der pharmakokinetischen Parameter beobachtet.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Wie andere nicht-steroidale Antirheumatika verfügt Aceclofenac im Tierversuch über eine eingeschränkte Verträglichkeit. Pharmakokinetische Unterschiede zwischen Tier und Mensch erschweren es außerdem, die potentielle Toxizität von Aceclofenac zu bewerten. Das Zielorgan war der Magen-Darm-Trakt. Toxikologische Untersuchungen mit den höchsten verträglichen Dosen bei Ratten – einer Spezies, in der Aceclofenac zu Diclofenac abgebaut wird – und bei Affen (geringe Exposition von unverändertem Aceclofenac) zeigten keine anderen toxischen Effekte als die, die üblicherweise unter nicht-steroidalen Antirheumatika beobachtet werden.

Es konnte in Tierversuchen nachgewiesen werden, dass es keinen Hinweis auf Teratogenese gibt, wenn auch bei Ratten die systemische Exposition gering war und bei Kaninchen die Behandlungen mit Aceclofenac (10 mg/kg/Tag) zu einer Reihe von morphologischen Veränderungen in einigen Föten führte.

Karzinogenitätsstudien bei Mäusen (systemische Exposition von Aceclofenac unbekannt) und Ratten (Metabolisierung zu Diclofenac) ergaben keine karzinogene Wirkung und auch Genotoxizitätsstudien mit Aceclofenac zeigten keinen positiven Befund.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Filmtablette enthält:  
 Mikrokristalline Cellulose  
 Croscarmellose-Natrium  
 Povidon K 30  
 Glycerolmono/di(palmitat, stearat)

Der Filmüberzug enthält:  
 Hypromellose  
 Mikrokristalline Cellulose  
 Macrogolstearat (Ph. Eur.) (mit 40 EO-Einheiten)  
 Titandioxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (Aluminium/Aluminium) mit 10, 20, 30, 50, 60 und 100 Filmtabletten.  
 Klinikpackung: 600 (30 × 20) Filmtabletten. Jeder Blisterstreifen enthält 10 oder 15 Filmtabletten.  
 Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Almirall, S.A.  
 Ronda General Mitre 151  
 08022 Barcelona  
 Spanien

Mitvertrieb:  
 Almirall Hermal GmbH  
 Scholtzstraße 3  
 21465 Reinbek

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

41231.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 21. November 1997  
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
 21. Mai 2010

## 10. STAND DER INFORMATION

10.2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt