

Ref #1

1. **Name of the drug**
AHP 200®
active agent: Oxaceprol

2. **Prescription status**
Ethical drug

3. **Composition of the drug**
a) Group of substances or indications
Antirheumatic agent
b) Composition

Medically effective components
One film-coated tablet contains
200 mg of Oxaceprol.

Other components
Talcum, magnesium stearate, potato starch, Makrogole,
polymethacrylate, Povidon, propylene glycol, Simethicon,
colours E 171, E 104, E 110.

4. **Fields of application**
Degenerative joint diseases in painful or inflammatory phases, arthroses
e. g. of the knee, the hip, the shoulder, the spinal column, the small
joints; polyarthroses; chondropathy patellae, arthritis, peri-arthritis,
bursitis, tendinitis, tendovaginitis.

Inflammatory connective tissue diseases.

5. **Contra-indications**
A known hypersensitivity to Oxaceprol or one of the other components.

Although up to now there are no indications that Oxaceprol may have
possible teratogenic effects, it is recommended not to use AHP 200®
during a pregnancy.

6. **Side effects**
Under the treatment with Oxaceprol occasionally there have been
observed: gastrointestinal complaints, such as nausea, impaired
appetite, pain in the stomach or diarrhea, which are often of a passing
nature. Seldom there may occur allergic reactions (a reddening of the
skin, an itching of the skin, exanthemae). In exceptional cases the
following reactions of allergic genesis were described: loss of hair,
arthralgia, vasculitis, urticaria, giant urticaria, allergic eosinophilia

7. **Interactions with other agents**
In patients under anticoagulative therapy with vitamin K-antagonists (e.g. Marcumar®) an affection of coagulation by Oxaceprol cannot be excluded. A close-meshed control of the prothrombin time under simultaneous therapy with APH 200® is, therefore, recommended.
8. **Warning notices**
Doesn't apply.
9. **Most important incompatibilities**
Not known up to now.
10. **Dosage**
As far as not differently prescribed, the standard dosage is 3 x daily 1 film-coated tablet. Depending on the severity of the affection, specially at the beginning of the treatment the daily dose can be increased to 3 x 2 film-coated tablets.
11. **Method and period of application**
AHP200® film-coated tablets are preferably taken before a meal, unchewed, with sufficient liquid.

The period of time for which the drug is to be administered depends on the character and intensity of the affection and is to be fixed individually.

12. **Emergency procedures, symptoms and antidotes**
Intoxications in humans have not occurred up to now and are actually hardly imaginable. In oral administration during bio-assays, only above the 500- to 1000-fold quantity of the standard dosage usual in the human field (10 mg/kg of body weight) toxic effects could be observed (sedation, ptosis, piloerection).
12. **Pharmacological and toxicological properties, pharmacokinetics**
 - a) Pharmacological properties
Oxaceprol shows a distinct antiphlogistic and analgesic efficacy.

In preclinical studies the antiphlogistic efficacy has been tested with an excellent result in various models (carrageenine paw edema, anaphylactic joint test, carrageenine-induced pleurisy, adjuvant-arthritis) and in comparison to reference antiphlogistics (indometacin, ASA, phenylbutazone, ibuprofen). These data have also been confirmed with a pyrexal erythema in the human model.

The analgesic efficacy has been shown by the Randall-Selitto and the Phenylchinone-Writhing-test.

Clinically Oxaceprol has been tested in various indication fields of degenerative joint diseases. In placebo-controlled studies as well as

double-blind and randomised studies against ibuprofen and diclofenac the substance has been applied in the therapy of gon-, cox- and spondyl-arthrosis. While the cross-over test versus placebo showed the significant superiority of Oxaceprol, the substance is equal to ibuprofen and diclofenac in its symptomatic efficacy.

In the therapy of rheumatoid arthritis Oxaceprol shows a tendency of superiority to diclofenac.

In all indication fields the typical pain parameters (e.g. pain when starting to move, rest pain and pain following exercise), but also inflammation and flexibility parameters were distinctly improved.

b) Toxicological properties

Acute toxicity

When orally administered, the LD₅₀ in rats is 7.451 mg/kg of body weight, in mice 5.688 mg/kg of body weight; when IM-applied in rats and mice, respectively, it was more than 4,000 mg/kg and 2,921 mg/kg of body weight, respectively.

Chronic toxicity

The toxicity after repeated administration was determined in rats and beagles. For this purpose, the animals were given on 29 and 28 (resp.) successive days 3 dosages of the agent (4.5; 36; 288 mg/kg of body weight). In rats, apart from local effects caused by the application (inflammatory processes at the injection site) no unwanted effects occurred. In dogs, with the two lower dosages, no effects occurred. With the highest dosage, slight changes on cornea and renal tubules were observed, the pathological importance of which is not known. No cases of death occurred.

Mutagenicity

Oxaceprol was extensively tested with regard to mutagenic properties. No indications of any mutagenic potential were found.

Carcinogenicity

There don't exist any tests on carcinogenicity; from bio-assays and clinical tests there didn't result any indications of a tumorigenic potential.

Reproduction

In rabbits, with the highest dosage of 288 mg/kg of body weight, teratogenic effects were observed - which, however, were not reproducible in a second, identically conducted study. There don't exist any data on the placental transportation of Oxaceprol in humans nor data on the transition into mother's milk.

c) Pharmacokinetic properties

absorption

3.5 hours after oral application of Oxaceprol there are maximal plasma levels. The bio-availability after oral administration amounts to about 30%.

Distribution

Due to its aqueous solubility, Oxaceprol is distributed in the whole organism. It permeates into the sinovial liquid. No plasma-protein bond has been proved. There are no indications of a cumulation.

Elimination

After IM or IV application the elimination half-time amounts to an average of 2 hours. The elimination occurs exclusively by renal way. The excretion is unchanged and complete. Oxaceprol is neither incorporated nor metabolised.

14. Other indications

Doesn't apply.

15. Indications on stability

AHP 200® film-coated tablets have a shelf life of 3 years. After the expiration date the drug may not be used any more.

16. Indications on storage

none

a) Indication on waste disposal

Unused rests of the drug need not be taken to a separate waste disposal.

17. Presentation and package sizes

100 film-coated tablets (N3)

300 film-coated tablets

18. State of information

March 1999

19. Name or company and address of the pharmaceutical business

Producer/pharm. business:

Chephasaar

Chem.-pharm. Fabrik GmbH

Möhlstrasse 50

D-66386 St. Ingbert

tel.: (0 68 94) 971 - 0

fax: (0 68 94) 971 - 199

Co-distributor:

Rosen Pharma GmbH

D-66377 St. Ingbert

Distributor:

MIP Pharma GmbH

D-66386 St. Ingbert



1. Bezeichnung des Arzneimittels
AHP 200®
Wirkstoff: Oxaceprol
2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht
Verschreibungspflichtig
3. Zusammensetzung des Arzneimittels
 - a) Stoff- oder Indikationsgruppe
Antirheumatikum
 - b) Zusammensetzung

arzneilich wirksame Bestandteile
Eine Filmtablette enthält
200 mg Oxaceprol.

Sonstige Bestandteile
Talkum, Magnesiumstearat, Kartoffelstärke, Makrogole, Polymethacrylat, Povidon, Propylenglykol, Simethicon, Farbstoffe E 171, E 104, E 110.
4. Anwendungsgebiete
Degenerative Gelenkerkrankungen in schmerzhaften oder entzündlichen Stadien (Arthrosen z.B. des Knies, der Hüfte, der Schulter, der Wirbelsäule, der kleinen Gelenke; Polyarthrosen; Chondropathia patellae), Arthritis, Periarthritis, Bursitis, Tendinitis, Tendovaginitis.

Entzündliche Bindegewebserkrankungen.
5. Gegenanzeigen
Bekanntes Überempfindlichkeit gegenüber Oxaceprol oder einem der sonstigen Bestandteile.

Obwohl es bisher keinen Hinweis auf etwaige teratogene Wirkungen von Oxaceprol gibt, sollte auf die Anwendung von AHP 200® während einer Schwangerschaft verzichtet werden.
6. Nebenwirkungen
Unter der Behandlung mit Oxaceprol werden gelegentlich beobachtet: gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Appetitstörung, Magenschmerzen oder Diarrhöe, die häufig passagerer Natur sind. Selten kommt es zu allergischen Reaktionen

- (Hautrötung, Hautjucken, Exantheme). In Einzelfällen wurden folgende Reaktionen allergischer Genese beschrieben: Haarausfall, Gelenkschmerzen, Vaskulitis, Urtikaria, Quincke-Ödem, allergische Eosinophilie.
7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Bei Patienten unter antikoagulativer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Marcumar®) kann eine Beeinflussung der Blutgerinnung durch Oxaceprol nicht ausgeschlossen werden. Eine engmaschige Kontrolle der Prothrombinzeit unter der gleichzeitigen Therapie mit AHP 200® wird daher empfohlen.
8. Warnhinweise
entfällt
9. Wichtigste Inkompatibilitäten
bisher nicht bekannt
10. Dosierung
Soweit nicht anders verordnet, beträgt die Normdosierung 3 x täglich 1 Filmtablette. Je nach Schwere der Erkrankung kann die Tagesdosis, besonders zu Beginn einer Behandlung, auf 3 x 2 Filmtabletten erhöht werden.
11. Art und Dauer der Anwendung
AHP 200® Filmtabletten werden vorzugsweise vor einer Mahlzeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Die Dauer der Einnahme ist von der Art und der Ausprägung der Erkrankung abhängig und ist individuell festzulegen.
12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel
Intoxikationen beim Menschen sind bisher nicht vorgekommen und auch nur schwer vorstellbar. Bei oraler Verabreichung im Tierversuch wurden erst ab dem 500- bis 1000fachen der im Humanbereich üblichen Normdosierung von 10 mg/kg Körpergewicht toxische Effekte beobachtet (Sedierung, Ptosis, Piloarreaktion).

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik

- a) Pharmakologische Eigenschaften
Oxaceprol zeigt eine ausgeprägt antiphlogistische und analgetische Wirksamkeit.

In präklinischen Studien ist die antiphlogistische Effektivität in verschiedenen Modellen (Carrageenin-Pfotenödem, anaphylaktischer Gelenktest, Carrageenin-induzierte Pleuritis, Adjuvans-Arthritis) und im Vergleich zu Referenzantiphlogistika (Indometacin, ASS, Phenylbutazon, Ibuprofen) mit ausgezeichnetem Ergebnis geprüft worden. Diese Daten sind anhand eines Pyrexal-Erythems auch im Humanmodell bestätigt.

Die analgetische Wirksamkeit ist durch den Randall-Selitto- und den Phenylchinon-Writhing-Test gezeigt worden.

Klinisch ist Oxaceprol in verschiedenen Indikationsgebieten degenerativer Gelenkerkrankungen geprüft worden. In Placebo-kontrollierten Studien sowie in doppelblind und randomisiert durchgeführten Studien gegen Ibuprofen und Diclofenac ist die Substanz in der Therapie von Gon-, Cox- und Spondylarthrosen eingesetzt worden. Während der Cross-over-Test versus Placebo die signifikante Überlegenheit von Oxaceprol zeigte, ist die Wirksamkeit der Substanz derjenigen von Ibuprofen und Diclofenac hinsichtlich der symptomatischen Effektivität ebenbürtig.

In der Therapie der Rheumatoiden Arthritis zeigt Oxaceprol eine tendenzielle Überlegenheit zu Diclofenac.

In allen Indikationsgebieten werden die typischen Schmerzparameter (z.B. Anlauf-, Ruhe- und Belastungsschmerz), aber auch Entzündungs- und Beweglichkeitsparameter deutlich gebessert.

b) Toxikologische Eigenschaften
akute Toxizität

Bei oraler Gabe beträgt die LD50 bei der Ratte 7.451 mg/kg KG, bei der Maus 5.688 mg/kg KG; bei i.m. Applikation bei Ratte bzw. Maus mehr als 4.000 mg/kg KG bzw. 2.921 mg/kg KG.

chronische Toxizität

Die Toxizität nach wiederholter Verabreichung wurde an Ratten und Beagles bestimmt. Dazu erhielten die Tiere an 29 bzw. 28 aufeinanderfolgenden Tagen 3 Dosierungen des Wirkstoffs (4,5; 36; 288 mg/kg KG). Bei den Ratten traten auch in der höchsten Dosierung bis auf lokale Effekte durch die Applikation (entzündliche Prozesse an der Injektionsstelle) keine unerwünschten Wirkungen auf. Beim Hund traten bei den zwei niedrigeren Dosierungen keine Effekte auf. In der höchsten Dosierung wurden leichte Veränderungen an Cornea und Nierentubuli beobachtet, deren pathologische Bedeutung nicht bekannt ist. Todesfälle traten nicht auf.

Mutagenität

Oxaceprol wurde umfassend auf mutagene Eigenschaften überprüft. Es ergaben sich keine Hinweise auf mutagenes Potential.

Cancerogenität

Untersuchungen zur Cancerogenität liegen nicht vor; aus Tierversuchen und klinischen Untersuchungen ergeben sich keine Hinweise auf tumorigenes Potential.

Reproduktion

Im Kaninchen wurden bei der höchsten Dosierung von 288 mg/kg/d teratogene Effekte beobachtet, die sich in einer zweiten, identisch angelegten Studie jedoch nicht reproduzieren ließen. Daten zum placentaren Transport von Oxaceprol beim Menschen sowie Daten zum Übertritt in die Muttermilch liegen nicht vor.

c) Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

3,5 Stunden nach oraler Applikation von Oxaceprol liegen maximale Plasmaspiegel vor. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe beträgt etwa 30%.

Verteilung

Auf Grund seiner Wasserlöslichkeit verteilt sich Oxaceprol im gesamten Organismus. Es geht in die Synovialflüssigkeit über. Plasma-Eiweißbindung ist nicht nachgewiesen. Es gibt keine Hinweise auf Kumulation.

Elimination

Nach i.m. oder i.v. Applikation beträgt die Eliminationshalbwertszeit durchschnittlich 2 Stunden. Die Elimination erfolgt ausschließlich renal. Die Ausscheidung erfolgt unverändert und vollständig. Oxaceprol wird weder inkorporiert noch metabolisiert.

14. Sonstige Hinweise
entfällt

15. Haltbarkeitshinweise
AHP 200® Filmtabletten sind 3 Jahre haltbar. Nach Ablauf des Verfalldatums soll das Arzneimittel nicht mehr angewandt werden.

16. Lager- und Aufbewahrungshinweise
keine

a) Entsorgungshinweis
Unverbrauchte Reste des Arzneimittels müssen keiner gesonderten Entsorgung zugeführt werden.

17. Darreichungsform und Packungsgrößen
100 Filmtabletten (N3)
300 Filmtabletten

18. Stand der Information
März 1999

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Hersteller/pharm. Unternehmer:
Chephasaar
Chem.-pharm. Fabrik GmbH
Mühlstraße 50
66386 St. Ingbert
Telefon: (0 68 94) 971 - 0
Telefax: (0 68 94) 971 - 199

Mitvertrieb:

Rosen Pharma GmbH
66377 St. Ingbert

Vertrieb:

MIP Pharma GmbH
66386 St. Ingbert



1. **Bezeichnung des Arzneimittels**
AHP 200®
Wirkstoff: Oxaceprol
2. **Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht**
Verschreibungspflichtig
3. **Zusammensetzung des Arzneimittels**
 - a) Stoff- oder Indikationsgruppe
Antirheumatikum
 - b) Zusammensetzung

arzneilich wirksame Bestandteile
Eine Filmtablette enthält
200 mg Oxaceprol.

Sonstige Bestandteile
Talkum, Magnesiumstearat, Kartoffelstärke, Makrogole, Polymethacrylat, Povidon, Propylen glykol, Simethicon, Farbstoffe E 171, E 104, E 110.
4. **Anwendungsgebiete**
Degenerative Gelenkerkrankungen in schmerzhaften oder entzündlichen Stadien (Arthrosen z.B. des Knies, der Hüfte, der Schulter, der Wirbelsäule, der kleinen Gelenke; Polyarthrosen; Chondropathia patellae), Arthritis, Periarthritis, Bursitis, Tendinitis, Tendovaginitis.

Entzündliche Bindegewebskrankungen.
5. **Gegenanzeigen**
Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Oxaceprol oder einem der sonstigen Bestandteile.

Obwohl es bisher keinen Hinweis auf etwaige teratogene Wirkungen von Oxaceprol gibt, sollte auf die Anwendung von AHP 200® während einer Schwangerschaft verzichtet werden.
6. **Nebenwirkungen**
Unter der Behandlung mit Oxaceprol werden gelegentlich beobachtet: gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Appetitstörung, Magenschmerzen oder Diarrhöe, die häufig passagerer Natur sind. Selten kommt es zu allergischen Reaktionen (Hautrötung, Hautjucken, Exantheme). In Einzelfällen wurden folgende Reaktionen allergischer Genese beschrieben: Haarausfall, Gelenkschmerzen, Vaskulitis, Urtikaria, Quincke-Ödem, allergische Eosinophilie.
7. **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**
Bei Patienten unter antikoagulativer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Marcumar®) kann eine Beeinflussung der Blutgerinnung durch Oxaceprol nicht ausgeschlossen werden. Eine engmaschige Kontrolle der Prothrombinzeit unter der gleichzeitigen Therapie mit AHP 200® wird daher empfohlen.
8. **Warnhinweise**
entfällt
9. **Wichtigste Inkompatibilitäten**
bisher nicht bekannt
10. **Dosierung**
Soweit nicht anders verordnet, beträgt die Normdosierung 3 x täglich 1 Filmtablette. Je nach Schwere der Erkrankung kann die Tagesdosis, besonders zu Beginn einer Behandlung, auf 3 x 2 Filmtabletten erhöht werden.
11. **Art und Dauer der Anwendung**
AHP 200® Filmtabletten werden vorzugsweise vor einer Mahlzeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Die Dauer der Einnahme ist von der Art und der Ausprägung der Erkrankung abhängig und ist individuell festzulegen.
12. **Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel**
Intoxikationen beim Menschen sind bisher nicht vorgekommen und auch nur schwer vorstellbar. Bei oraler Verabreichung im Tierversuch wurden erst ab dem 500- bis 1000fachen der im Humanbereich üblichen Normdosierung von 10 mg/kg Körpergewicht toxische Effekte beobachtet (Sedierung, Ptosis, Piloarrektion).
13. **Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik**
 - a) Pharmakologische Eigenschaften
Oxaceprol zeigt eine ausgeprägt antiphlogistische und analgetische Wirksamkeit.

In präklinischen Studien ist die antiphlogistische Effektivität in verschiedenen Modellen (Carrageenin-Pfotenödem, anaphylaktischer Gelenktest, Carrageenin-induzierte Pleuritis, Adjuvans-Arthritis) und im Vergleich zu Referenzantiphlogistika (Indometacin, ASS, Phenylbutazon, Ibuprofen) mit ausgezeichnetem Ergebnis geprüft worden. Diese Daten sind anhand eines Pyrexal-Erythems auch im Humanmodell bestätigt.

Die analgetische Wirksamkeit ist durch den Randall-Selitto- und den Phenylchinon-Writhing-Test gezeigt worden.

Klinisch ist Oxaceprol in verschiedenen Indikationsgebieten degenerativer Gelenkerkrankungen geprüft worden. In Placebo-kontrollierten Studien sowie in doppelblind und randomisiert durchgeführten Studien gegen Ibuprofen und Diclofenac ist die Substanz in der Therapie von Gon-, Cox- und Spondylarthrosen eingesetzt worden. Während der Cross-over-Test versus Placebo die signifikante Überlegenheit von Oxaceprol zeigte, ist die Wirksamkeit der Substanz derjenigen von Ibuprofen und Diclofenac hinsichtlich der symptomatischen Effektivität ebenbürtig.

In der Therapie der Rheumatoiden Arthritis zeigt Oxaceprol eine tendenzielle Überlegenheit zu Diclofenac.

In allen Indikationsgebieten werden die typischen Schmerzparameter (z.B. Anlauf-, Ruhe- und Belastungsschmerz), aber auch Entzündungs- und Beweglichkeitsparameter deutlich gebessert.



b) Toxikologische Eigenschaften
akute Toxizität

Bei oraler Gabe beträgt die LD50 bei der Ratte 7.451 mg/kg KG, bei der Maus 5.688 mg/kg KG; bei i.m. Applikation bei Ratte bzw. Maus mehr als 4.000 mg/kg KG bzw. 2.921 mg/kg KG.

chronische Toxizität

Die Toxizität nach wiederholter Verabreichung wurde an Ratten und Beagles bestimmt. Dazu erhielten die Tiere an 29 bzw. 28 aufeinanderfolgenden Tagen 3 Dosierungen des Wirkstoffs (4,5; 36; 288 mg/kg KG). Bei den Ratten traten auch in der höchsten Dosierung bis auf lokale Effekte durch die Applikation (entzündliche Prozesse an der Injektionsstelle) keine unerwünschten Wirkungen auf. Beim Hund traten bei den zwei niedrigeren Dosierungen keine Effekte auf. In der höchsten Dosierung wurden leichte Veränderungen an Cornea und Nierentubuli beobachtet, deren pathologische Bedeutung nicht bekannt ist. Todesfälle traten nicht auf.

Mutagenität

Oxaceprol wurde umfassend auf mutagene Eigenschaften überprüft. Es ergaben sich keine Hinweise auf mutagenes Potential.

Cancerogenität

Untersuchungen zur Cancerogenität liegen nicht vor; aus Tierversuchen und klinischen Untersuchungen ergeben sich keine Hinweise auf tumorigenes Potential.

Reproduktion

Im Kaninchen wurden bei der höchsten Dosierung von 288 mg/kg/d teratogene Effekte beobachtet, die sich in einer zweiten, identisch angelegten Studie jedoch nicht reproduzieren ließen. Daten zum placentaren Transport von Oxaceprol beim Menschen sowie Daten zum Übertritt in die Muttermilch liegen nicht vor.

c) Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

3,5 Stunden nach oraler Applikation von Oxaceprol liegen maximale Plasmaspiegel vor. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe beträgt etwa 30%.

Verteilung

Auf Grund seiner Wasserlöslichkeit verteilt sich Oxaceprol im gesamten Organismus. Es geht in die Synovialflüssigkeit über. Plasma-Eiweißbindung ist nicht nachgewiesen. Es gibt keine Hinweise auf Kumulation.

Elimination

Nach i.m. oder i.v. Applikation beträgt die Eliminationshalbwertszeit durchschnittlich 2 Stunden. Die Elimination erfolgt ausschließlich renal. Die Ausscheidung erfolgt unverändert und vollständig. Oxaceprol wird weder inkorporiert noch metabolisiert.

14. Sonstige Hinweise
entfällt

15. Haltbarkeitshinweise
AHP 200® Filmtabletten sind 3 Jahre haltbar. Nach Ablauf des Verfalldatums soll das Arzneimittel nicht mehr angewandt werden.

16. Lager- und Aufbewahrungshinweise
keine

a) Entsorgungshinweis
Unverbrauchte Reste des Arzneimittels müssen keiner gesonderten Entsorgung zugeführt werden.

17. Darreichungsform und Packungsgrößen
100 Filmtabletten (N3)
300 Filmtabletten

18. Stand der Information
März 1999

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Hersteller/pharm. Unternehmer:
Chephasaar
Chem.-pharm. Fabrik GmbH
Mühlstraße 50
66386 St. Ingbert
Telefon: (0 68 94) 971 - 0
Telefax: (0 68 94) 971 - 199

Mitvertrieb:
Rosen Pharma GmbH
66377 St. Ingbert

Vertrieb:
MIP Pharma GmbH
66386 St. Ingbert