

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AFLAMIL 100 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține aceclofenac 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare albă, biconvexe, rotunde, gravate cu „A” pe o față și cu diametrul de 8 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al durerilor și inflamațiilor din boala artrozică, poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă, ca și a altor sindroame dureroase ale aparatului locomotor (de exemplu, periartrita scapulo-humerală și reumatism extraarticular). Analgezic în episoade dureroase (inclusiv dureri lombare sau dentare și dismenoree primară).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficace pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Aflamil 100 mg comprimate filmate se administrează pe cale orală. Aflamil 100 mg comprimate filmate trebuie înghițite cu o cantitate suficientă de lichid. Aflamil 100 mg comprimate filmate pot fi administrate în timpul meselor.

#### *Adulți:*

Doza maximă recomandată este de 200 mg aceclofenac pe zi, administrată în două prize separate de 100 mg, un comprimat dimineața și unul seara.

#### *Copii și adolescenți:*

Nu au fost complet stabilite siguranța și eficacitatea administrării Aflamil 100 mg comprimate filmate la copii și adolescenți.

#### *Vârstnici:*

În general, nu este necesară reducerea dozei; totuși, se impun precauții în administrare (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență hepatică:*

Se recomandă reducerea dozei de aceclofenac la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Doza inițială recomandată este de 100 mg aceclofenac pe zi.

#### *Insuficiență renală:*

Nu sunt dovezi că pacienții cu insuficiență renală ușoară ar necesita modificarea dozei; totuși, se recomandă prudență.

### **4.3 Contraindicații**

Aceclofenacul este contraindicat în următoarele situații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- La pacienții la care administrarea substanțelor cu acțiune similară (de exemplu, acid acetilsalicilic sau alte AINS) precipită crizele de astm bronșic, bronhospasmul, rinita acută sau urticaria sau hipersensibilitate la aceste substanțe;
- Pacienți cu antecedente de sângerare sau perforație gastro-intestinală legate de tratamentul anterior cu AINS. Ulcer peptic/hemoragie active sau recidivante în antecedente (două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau sângerare dovedită);
- Pacienți cu sângerare activă sau tulburări de sângerare (hemofilie sau tulburări de coagulare);
- Pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă diagnosticată (clasa II-IV NYHA), boală cardiacă ischemică, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară;
- Pacienți cu deteriorare severă a funcției hepatice sau renale;
- Sarcină, în special în timpul ultimelor trei luni de sarcină, doar dacă sunt motive care să împună acest lucru. În acest caz, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă (vezi pct. 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Utilizarea Aflamil concomitent cu alte AINS, inclusiv inhibitorii selectivi de ciclooxygenază-2, trebuie evitată.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare, prezentate mai jos).

#### *Efecte gastro-intestinale*

Sângerare GI fatală sau ulcerare sau perforație, au fost raportate la toate AINS în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de atenționare, cu sau fără antecedente de evenimente gastro-intestinale severe.

Riscul de sângerare gastro-intestinală, ulcerare sau perforație este mai mare la creșterea dozelor de AINS la pacienții cu antecedente de ulcer, în special cel complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3), și la vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă. Tratamentul asociat cu agenți de protecție (de exemplu: misoprosol sau inhibitorii pompei de protoni) trebuie luat în considerare la acești pacienți și, de asemenea, la pacienții care necesită tratament concomitent cu doze scăzute de aspirină sau alte medicamente care pot crește riscul gastro-intestinal (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptom abdominal neobișnuit (mai ales sângerare gastro-intestinală), mai ales în stadiul incipient al tratamentului. Se recomandă precauție la pacienții în tratament concomitent cu medicamente care pot crește riscul de sângerare sau ulcerare, cum sunt: corticosteroizii sistemici, anticoagulatele (cum este warfarina), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau agenții antiplachetari (cum este acidul acetilsalicilic), (vezi pct. 4.5).

Tratamentul trebuie întrerupt dacă apar sângerare GI sau ulcerăție la pacienții la care se administrează Aflamil.

#### *Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare*

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată, sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate, deoarece au fost raportate retenție lichidiană și edem în legătură cu tratamentul cu AINS.

Pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (clasa I NYHA) și pacienții cu factori de risc majori pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu: hipertensiune arterială, dislipidemie, diabet zaharat, fumat), trebuie tratați cu aceclofenac numai după o evaluare atentă. Deoarece riscul cardiovascular pentru aceclofenac poate crește cu doza și durata administrării, trebuie utilizată cea mai mică doză zilnică eficientă pentru cea mai scurtă perioadă. Pacientul trebuie reevaluat periodic privind ameliorarea simptomelor și răspunsul la tratament.

Aceclofenacul trebuie administrat cu prudență și sub strictă supraveghere medicală la pacienții cu antecedente de sângerare cerebrovasculară.

Aceclofenacul trebuie administrat cu precauție și sub strictă supraveghere medicală la pacienții cu următoarele afecțiuni, deoarece acestea pot fi exacerbate (vezi pct. 4.8):

- Simptome indicând tulburări gastro-intestinale care implică fie tractul gastro-intestinal superior, fie cel inferior
- Antecedente de ulcerăție gastro-intestinală, sângerare sau perforăție
- Colită ulcerativă
- Boală Crohn
- Anomalii hematologice, lupus eritematos sistemic, porfirie și tulburări ale hematopoiezei.

#### *Efecte hepatice și renale*

Administrarea unui AINS poate cauza o reducere a formării de prostaglandine dependentă de doză și poate precipita insuficiență renală. Importanța prostaglandinelor în menținerea fluxului sanguin renal trebuie luată în considerare la pacienții cu funcție cardiacă sau renală afectată, disfuncție hepatică, cei care sunt tratați cu diuretice sau în recuperare după o intervenție chirurgicală majoră și la vârstnici.

Se recomandă precauție în cazul pacienților cu insuficiență hepatică sau renală ușoară până la moderată și în cazul pacienților cu predispoziție la retenție lichidiană. La acești pacienți, folosirea AINS poate determina alterarea funcției renale și retenție lichidiană. De asemenea, se recomandă prudență în cazul pacienților tratați cu diuretice sau cu alt risc de hipovolemie. Trebuie folosită doza eficientă minimă și funcția renală trebuie monitorizată regulat. Efectele funcției renale sunt de obicei reversibile la întreruperea aceclofenacului.

Aceclofenacul trebuie întrerupt dacă rezultatele anormale ale testelor hepatice persistă sau se agravează, dacă apar semne sau simptome clinice concordante cu boala hepatică sau apar alte manifestări (eozinofilie, erupții cutanate tranzitorii).

Hepatita poate apărea fără simptome prodromale.

Folosirea de AINS la pacienții cu porfirie hepatică poate declanșa un atac.

#### *Lupus eritematos sistemic și boala mixtă de țesut conjunctiv*

La pacienții cu lupus eritematos sistemic și boala mixtă de țesut conjunctiv există un risc crescut de apariție a meningitei aseptice.

#### *Hipersensibilitate și reacții cutanate*

Ca și în cazul altor AINS, pot apărea reacții alergice, inclusiv reacții anafilactice/anafilactoide, fără o expunere prealabilă la medicament. Reacții cutanate severe, unele dintre ele fatale, inclusiv dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică au fost raportate foarte rar în legătură cu administrarea de AINS (vezi pct. 4.8). Se pare că cel mai mare risc de apariție a acestor reacții este la începutul tratamentului, declanșarea reacțiilor apărând în majoritatea cazurilor în cadrul primei luni de tratament. Aceclofenacul trebuie întrerupt la prima apariție a erupției cutanate, leziunilor mucoasei sau a oricăror alte semne de hipersensibilitate.

În mod excepțional, varicela poate declanșa complicații cutanate severe și infecții ale țesuturilor moi. Până în prezent, rolul de contribuție a AINS la agravarea acestor infecții nu poate fi exclus. De aceea, se recomandă evitarea folosirii Aflamil 100 mg comprimate filmate în caz de varicelă.

#### *Efecte hematologice*

Aceclofenac poate inhiba reversibil agregarea plachetară (vezi pct. 4.5).

#### *Tulburări respiratorii*

Este necesară prudență în cazul administrării la pacienți suferind de sau cu antecedente de astm bronșic, deoarece s-a raportat că AINS precipită bronhospasmul la astfel de pacienți.

#### *Vârstnici*

Vârstnicii au o frecvență crescută de reacții adverse la AINS mai ales sângerare gastro-intestinală și perforație, ce pot fi fatale (vezi pct. 4.2). Pacienții vârstnici par a suferi mai frecvent de insuficiență renală, cardiacă și hepatică.

#### *Tratamentul pe termen lung*

Toți pacienții aflați sub tratament cu AINS pe termen lung trebuie monitorizați, ca măsură de precauție (de exemplu: hemoleucograme, monitorizarea funcțiilor hepatică și renală).

#### *Afectarea fertilității la femei*

Utilizarea Aflamil 100 mg comprimate filmate, ca și a altor inhibitori ai ciclooxigenazei/sintezei prostagladinelor poate afecta fertilitatea și nu este recomandat femeilor care doresc să rămână gravide. În cazul femeilor cu dificultăți în a rămâne însărcinate sau care sunt investigate pentru infertilitate, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Aflamil 100 mg comprimate filmate.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Cu excepția studiilor referitoare la interacțiunea cu warfarina, nu au fost efectuate alte studii privind interacțiunile medicamentoase.

Aceclofenacul este metabolizat prin intermediul citocromului P450 (izoenzima CYP 2C9) și studiile *in vitro* indică faptul că aceclofenacul poate inhiba această enzimă.

Există un risc de interacțiuni farmacocinetice cu fenitoina, cimetidina, tolbutamida, fenilbutazona, amiodarona, miconazolul sau sulfenazolul.

Ca și în cazul altor AINS, există un risc de interacțiuni farmacocinetice cu medicamente eliminate prin excreție renală, cum sunt: metotrexatul și litiul. Aceclofenacul este aproape complet legat de albumina plasmatică și în consecință, trebuie avută în vedere posibilitatea de interacțiune cu alte medicamente care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic.

În absența studiilor de interacțiune farmacocinetică, recomandările următoare sunt bazate pe informațiile culese de la alte AINS.

*Următoarele asocieri trebuie evitate:*

### **Metotrexat**

Trebuie avută în vedere posibilă interacțiune între AINS și metotrexat, chiar și în cazul utilizării metotrexatului în doze reduse, în special la pacienții cu funcție renală redusă. Dacă sunt administrate concomitent, trebuie monitorizată cu atenție funcția renală. Se recomandă prudență dacă AINS și metotrexatul sunt administrate în interval de 24 de ore, deoarece nivelele plasmatice de metotrexat pot crește, atingând valori toxice.

### **Litiu și digoxină**

Mai multe AINS inhibă clearance-ul renal al litiului și digoxinei, determinând concentrații plasmatice crescute ale ambelor. Asocierea trebuie evitată, cu excepția cazului în care poate fi efectuată o monitorizare frecventă a nivelelor plasmatice ale litiului și digoxinei.

### **Anticoagulante**

AINS inhibă agregarea plachetară și lezează mucoasa tractului gastro-intestinal, care poate cauza activitate anticoagulantă crescută și risc de hemoragii gastro-intestinale la pacienții tratați cu anticoagulante.

### **Agenții antiplachetari și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)**

Risc crescut de sângerare gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).

Se recomandă evitarea asocierii aceclofenacului cu anticoagulante orale aparținând grupului cumarinicelor, ticlopidinei, tromboliticelor sau heparinei dacă nu se poate asigura monitorizare atentă.

*Următoarele asocieri pot necesita ajustarea dozelor și precauție în administrare:*

### **Ciclosporină și tacrolimus**

Riscul de nefrotoxicitate poate fi crescut din cauza efectului AINS de scădere a sintezei prostaglandinelor renale.

De aceea, în timpul tratamentului asociat este importantă monitorizarea atentă a funcției renale.

### **Alte AINS**

Administrarea concomitentă a aceclofenacului cu acidul acetilsalicilic sau cu alte AINS poate duce la creșterea frecvenței reacțiilor adverse, inclusiv sângerare gastro-intestinală.

### **Diuretice**

Ca și alte AINS, aceclofenacul poate inhiba activitatea diureticelor, poate reduce acțiunea diuretică a furosemidei, bumetadinei și efectul antihipertensiv al diureticelor tiazidice. Tratamentul concomitent cu diuretice care economisesc potasiu poate fi asociat cu nivele crescute ale potasemiei și, de aceea, se recomandă monitorizarea potasemiei.

### **Antihipertensive**

AINS pot reduce, de asemenea, efectele anumitor medicamente antihipertensive.

Administrarea inhibitorilor ECA sau antagoniștilor receptorilor angiotensinei II în asociere cu AINS pot determina o deteriorare a funcției renale. Riscul de insuficiență renală acută, de regulă reversibilă, poate fi crescut la pacienții care au decompensare a funcției renale (de exemplu: pacienții deshidratați sau pacienții vârstnici). De aceea, se recomandă precauție în cazul asocierii aceclofenacului cu aceste medicamente, în special la vârstnici. Pacienții trebuie să fie hidratați adecvat și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale.

### **Anticoagulante**

Ca și alte AINS, aceclofenacul poate intensifica efectul anticoagulantelor. În tratamentul asociat al anticoagulantelor cu aceclofenacul trebuie efectuată monitorizarea atentă.

Nu s-a demonstrat că aceclofenacul ar afecta tensiunea arterială dacă este administrat concomitent cu bendrofluazida, dar o interacțiune cu medicamentele antihipertensive, ca de exemplu, betablocantele, nu poate fi exclusă.

### **Corticosteroizi**

Risc crescut de ulcerare gastro-intestinală sau sângerare (vezi pct. 4.4).

### **Agenți antidiabetici**

Studii clinice au arătat că diclofenacul poate fi administrat în asociere cu agenții antidiabetici orali fără a influența efectul lor clinic. Totuși, s-au raportat cazuri izolate de efecte hipoglicemice și hiperglicemice datorate aceclofenacului. Dozele medicamentelor ce pot determina hipoglicemie trebuie ajustate în cazul asocierii cu aceclofenacul.

### **Zidovudina**

Există un risc crescut de toxicitate hematologică când AINS sunt administrate în asociere cu zidovudina. Există dovada unui risc crescut de hemartroze și hematoame la pacienții cu hemofilie cu HIV (+) cărora li se administrează concomitent zidovudină și ibuprofen.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### *Sarcina*

Nu există informații cu privire la utilizarea aceclofenacului pe perioada sarcinii.

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate afecta negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrionară/fetală. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort spontan și de malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea inhibitorilor sintezei prostaglandinelor la începutul sarcinii. Riscul absolut al malformațiilor cardiace a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Riscul pare să crească cu doza și durata tratamentului.

S-a demonstrat că administrarea inhibitorilor sintezei prostaglandinelor la animale, determină o creștere a pierderilor pre- și post-nidare și a letalității embriofetale. În plus, s-au raportat creșteri ale incidenței diferitelor malformații, inclusiv cardiovasculare, la animalele ce au fost tratate cu inhibitori ai sintezei prostaglandinelor în timpul organogenezei.

În timpul primului și al celui de al doilea trimestru de sarcină, aceclofenacul nu trebuie administrat, decât dacă este absolut necesar. În cazul în care aceclofenacul se administrează femeii care încearcă să rămână gravidă sau în timpul primului sau celui de al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică și durata administrării cât mai scurtă posibil.

Pe parcursul trimestrului al treilea de sarcină, administrarea tuturor inhibitorilor sintezei de prostaglandine poate expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală, care poate evolua la insuficiență renală cu oligo-hidramnios;

mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:

- o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect anti-agregant care poate să apară chiar la doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine ale mamei, ce poate conduce la întârzierea sau prelungirea travaliului.

În consecință, aceclofenacul este contraindicat în timpul trimestrului al treilea de sarcină (vezi pct.4.3 și 4.4).

### *Alăptarea*

Nu există date privind secreția aceclofenacului în laptele matern. Totuși, nu a fost niciun transfer notabil al aceclofenacului radio-marcant ( $C^{14}$ ) în laptele șobolanilor care alăptează.

De aceea, utilizarea aceclofenacului trebuie evitată pe perioada sarcinii și alăptării, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale pentru mamă depășesc riscurile posibile la făt.

#### *Fertilitatea*

Utilizarea Aflamil ca și în cazul oricărui medicament cunoscut că inhibă ciclooxigenaza/sinteza prostaglandinelor, poate afecta fertilitatea și nu este recomandată la femei care intenționează să rămână gravide. La femeile care prezintă dificultăți în a rămâne gravide sau la care se efectuează o investigație a infertilității, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Aflamil.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pacienții care, în timpul tratamentului cu AINS, prezintă amețeli, vertij sau alte tulburări ale SNC, trebuie să evite să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Tulburări gastro-intestinale: reacțiile adverse cel mai frecvent observate sunt cele de natură gastro-intestinală. Ulcere peptice, perforație sau sângerare GI uneori fatală, mai ales la vârstnici, pot apărea în utilizarea AINS (vezi pct. 4.4). Pe parcursul administrării de AINS, au fost raportate grețuri, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, exacerbare a colitei și boală Crohn (vezi pct. 4.4). A fost observată mai puțin frecvent gastrita.

Reacțiile adverse raportate în asociere cu tratamentul cu AINS au fost edemul, hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă.

Aceclofenacul este înrudit structural cu diclofenacul și este metabolizat la diclofenac, pentru care există studiile clinice și datele epidemiologice care sugerează un risc crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (infarct miocardic sau accident vascular cerebral), în special în tratamentul de lungă durată cu doze mari. De asemenea, date epidemiologice au demonstrat un risc crescut de apariție a sindromului coronarian acut și infarctului miocardic asociat cu utilizarea aceclofenacului (vezi pct. 4.3 Contraindicații și pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

Următorul tabel cuprinde reacțiile adverse raportate în timpul studiilor clinice și la utilizarea aceclofenacului după autorizare, clasificate pe organe, aparate și sisteme și frecvențe estimate: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  până la  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  până la  $< 1/1.000$ ), foarte rare ( $< 1/10.000$ ).

<b>Convenția MedDRA</b>	<b>Frecvente (<math>\geq 1/100</math> până la <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Mai puțin frecvente (<math>\geq 1/1.000</math> până la <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rare (<math>\geq 1/10.000</math> până la <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Foarte rare (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>			Anemie	Depresie a măduvei osoase Granulocitopenie Trombocitopenie Neutropenie Anemie hemolitică
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			Reacții anafilactice (inclusiv șocul) Reacții de hipersensibilitate	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>				Hiperpotasemie
<i>Tulburări</i>				Depresie

<i>psihice</i>				Vise anormale Insomnii
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Amețeli			Parestezii Tremurături Somnolență Cefalee Disgeuzie (alterarea gustului)
<i>Tulburări oculare</i>			Tulburări vizuale	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>				Vertij Tinitus
<i>Tulburări cardiace</i>			Insuficiență cardiacă	Palpitații
<i>Tulburări vasculare</i>			Hipertensiune arterială Hipertensiune arterială agravată	Înroșirea tranzitorie a feței și gâtului Bufeuri Vasculită
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			Dispnee	Bronhospasm
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Dispepsie Dureri abdominale Grețuri Diaree	Flatulență Gastrită Constipație Vărsături Ulcerații bucale	Melenă Ulcer gastro-intestinal Diaree hemoragică Hemoragie gastro-intestinală	Stomatite Hematemeză Perforație intestinală Exacerbare a bolii Crohn și colitei ulcerative Pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Enzime hepatice crescute			Leziune hepatică (inclusiv hepatită) Fosfatază alcalină crescută în sânge
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Prurit Erupție cutanată tranzitorie Dermatită Urticarie	Angioedem	Purpură Eczemă Reacții cutaneo-mucoase severe (inclusiv sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică)
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Uremie crescută Creatininemie crescută		Sindrom nefrotic Insuficiență renală
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>				Edem Fatigabilitate Spasme musculare (la nivelul membrelor inferioare)
<i>Investigații diagnostice</i>				Creștere ponderală

Alte reacții adverse raportate legate de administrarea AINS sunt:

*Foarte rare (<1/10.000):*

*Tulburări renale și ale căilor urinare: nefrită interstițială.*

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului cutanat:* reacții buloase, inclusiv sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (foarte rare).

În mod excepțional, în caz de varicelă, s-a raportat apariția unor complicații cutanate severe și infecții ale țesuturilor moi în legătură cu tratamentul cu AINS.

Vezi și pct. 4.4 și 4.5.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>.

## **4.9 Supradozaj**

Nu există studii disponibile la om privind consecințele supradozării cu aceclofenac.

Simptomele pot fi: grețuri, vărsături, dureri abdominale, amețeli, somnolență și cefalee.

Tratamentul intoxicației acute cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene constă, în principal, din antiacide la nevoie și alt tratament de susținere și simptomatic al complicațiilor cum sunt: hipotensiune arterială, insuficiență renală, convulsii, iritație gastro-intestinală și depresie respiratorie.

Conduita terapeutică în cazul intoxicației acute cu aceclofenac pe cale orală constă în prevenirea absorbției cât mai curând posibil după supradozaj prin lavaj gastric și tratament cu cărbune activat în doze repetate. Datorită legării în proporție mare de proteinele plasmatică și metabolizării extensive, este posibil ca diureza forțată, dializa sau hemoperfuzia să nu poată elimina AINS.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antiinflamatoare și antireumatice, nesteroidiene,  
Cod ATC: M01AB16

Aceclofenacul este un antiinflamator nesteroidian cu proprietăți antiinflamatorii și analgezice. Mecanismul său de acțiune se datorează inhibării sintezei prostaglandinelor.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Absorbție:*

După administrarea orală, aceclofenacul este absorbit rapid și are o biodisponibilitate de aproximativ 100%. Concentrațiile plasmatică maxime sunt atinse în aproximativ 1,25 până la 3 ore de la ingestie.  $T_{max}$  este întârziat dacă se administrează concomitent cu alimente, dar gradul absorbției nu este influențat.

#### *Distribuție:*

Aceclofenacul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (>99,97 %). Aceclofenacul pătrunde în lichidul sinovial, unde atinge aproximativ 60% din concentrația plasmatică. Volumul de distribuție este de aproximativ 30 de litri.

#### *Eliminare:*

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 4-4,3 ore. Clearance-ul este estimat la 5 litri/h. Aproximativ 2/3 din doză este eliminată prin urină sub formă de metaboliți hidroxilați. După administrarea orală a unei doze unice, numai 1% se elimină sub formă nemodificată.

Aceclofenacul este metabolizat probabil prin intermediul citocromului CYP2C9, în principalul său metabolit activ, 4-OH-aceclofenac, a cărui activitate clinică este probabil neglijabilă. Printre mulți alți metaboliți, au fost detectați diclofenac și 4-OH-diclofenac.

*Proprietăți farmacocinetice la anumiți pacienți:*

Nu a fost observată nicio modificare a proprietăților farmacocinetice ale aceclofenacului la vârstnici.

La pacienții cu afectarea funcției hepatice s-a observat o scădere a ratei de eliminare a aceclofenacului după administrarea în doză unică. Într-un studiu cu doze multiple de 100 mg aceclofenac pe zi, nu s-au observat diferențe ale parametrilor farmacocinetici între pacienții cu ciroză ușoară până la moderată și subiecții sănătoși.

Nu au fost observate diferențe semnificative ale parametrilor farmacocinetici în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară până la moderată, după administrarea aceclofenacului în doză unică.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Aceclofenacul nu a avut efecte mutagenice nici în studiile *in vitro*, nici în cele *in vivo*. Nu au fost demonstrate efecte carcinogenice ale aceclofenacului nici la șoarece, nici la șobolan.

Similar altor AINS, aceclofenacul a fost puțin tolerat la animalele de laborator.

În plus, diferențele între parametrii farmacocinetici la om și animale fac dificilă evaluarea potențialului toxic al aceclofenacului. Principalul organ țintă a fost tractul gastro-intestinal. Totuși, studiile de toxicitate cu doze maxime tolerate la șobolani – o specie care metabolizează aceclofenacul în diclofenac – și la maimuțe (prezintă o oarecare expunere la forma nemodificată de aceclofenac) nu au evidențiat alte efecte toxice decât cele frecvent observate în cazul AINS.

Studiile pe animale au arătat că nu a existat nicio dovadă a teratogenezei la șobolani. Deși expunerea sistemică a fost redusă la iepuri, tratamentul cu aceclofenac (10 mg/Kg/zi), a avut ca rezultat o serie de modificări morfologice la anumiți feteși.

Studiile de carcinogenitate la șoareci (cu expunere sistemică la aceclofenac necunoscută) și la șobolani (metabolizare în diclofenac) nu au evidențiat efecte carcinogene, iar aceclofenacul a fost găsit negativ în testele de genotoxicitate.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Nucleu*

Distearat de glicerol (tip I)

Croscarmeloză sodică

Povidonă K-30

Celuloză microcristalină PH 101

Celuloză microcristalină PH 102

*Film*

Sepifilm 752 (hipromeloză, celuloză microcristalină, OE stearat de macrogol-40, dioxid de titan E 171)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 6 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 3 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.

Str. Cuza Vodă Nr. 99-105

540306 Târgu-Mureș, România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6250/2014/01-02-03

## **9. DATA AUTORIZĂRII SAU A ULTIMEI REAUTORIZĂRI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2014

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2021