

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aceclofenac Holsten, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg aceklofenaku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Aceclofenac Holsten, 100 mg, tabletki powlekane jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w objawowym leczeniu bólu i stanów zapalnych w chorobie zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Działania niepożądane można ograniczyć poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy czas pozwalający na kontrolowanie objawów (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Dorośli

Zalecana dawka dobową wynosi 200 mg, stosowana w dwóch dawkach podzielonych po 100 mg, jedna tabletki rano i jedna wieczorem.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Aceclofenac Holsten nie jest zalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zwykle nie jest wymagane zmniejszenie dawki, należy jednak wziąć pod uwagę środki ostrożności opisane w punkcie 4.4.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmniejszania dawki aceklofenaku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z niewielkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę aceklofenaku i dlatego zaleca się dawkę początkową wynoszącą 100 mg na dobę.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Aceclofenac Holsten, 100 mg, tabletki powlekane jest przeznaczony do

stosowania doustnego i należy go połykać w całości z odpowiednią ilością płynu (co najmniej połową szklanki wody lub innego płynu).

Aceclofenac Holsten można przyjmować w czasie posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na aceklofenak lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna lub nawracająca choroba wrzodowa (wrzód trawienny) lub nawracający krwotok z przewodu pokarmowego (dwa lub więcej wyraźnych epizodów potwierdzonego owrzodzenia lub krwotoku).

Wystąpienie ataku astmy, skurczu oskrzeli, ostrego nieżytu nosa lub pokrzywki u pacjentów, którzy przyjmowali kwas acetylosalicylowy (aspirynę) lub inne NLPZ.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4).

Zdiagnozowana zastoinowa niewydolność serca (klasa II-IV wg NYHA), choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyniowa mózgu.

Przebyte krwotok z przewodu pokarmowego lub perforacja w wywiadzie, związane lub niezwiązane z wcześniejszym leczeniem za pomocą NLPZ.

Krwawienia lub choroby związane z krwawieniem.

Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane mogą zostać ograniczone poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy czas pozwalający na kontrolowanie objawów (patrz punkt 4.2 oraz zaburzenia układu pokarmowego i sercowo-naczyniowego wymienione poniżej).

Należy unikać jednoczesnego przyjmowania produktu leczniczego Aceclofenac Holsten z innymi NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (patrz punkt 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, po zastosowaniu NLPZ, działania niepożądane występują ze zwiększoną częstotliwością. Dotyczy to w szczególności krwawień z przewodu pokarmowego i jego perforacji, które mogą doprowadzić do zgonu (patrz punkt 4.2).

Krwotok lub perforacja przewodu pokarmowego mogą wystąpić w dowolnym momencie w trakcie leczenia mieć ciężki charakter, i niekoniecznie są poprzedzone objawami ostrzegawczymi lub wcześniejszymi działaniami niepożądanymi.

U osób w podeszłym wieku mogą również występować zaburzenia czynności nerek, wątroby lub serca.

Zaburzenia układu oddechowego

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów, u których występuje lub występowała w przeszłości astma oskrzelowa, ponieważ leki z grupy NLPZ mogą powodować u nich skurcz oskrzeli.

Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego oraz czynności nerek i wątroby

Przyjmowanie NLPZ może powodować zależne od dawki zmniejszenie wytwarzania prostaglandyn i wywoływać niewydolność nerek. Do osób szczególnie narażonych na takie działanie należą pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, serca, wątroby, pacjenci przyjmujący diuretyki, w trakcie rekonwalescencji po poważnych zabiegach chirurgicznych, w przypadku,

gdy istnieje jakiegokolwiek inne ryzyko hipowolemii oraz u osób w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy stosować najmniejszą możliwą skuteczną dawkę oraz wskazane jest monitorowanie czynności nerek (patrz także punkt 4.3).

Należy wziąć pod uwagę znaczenie prostaglandyn w utrzymywaniu przepływu krwi przez nerki u pacjentów z zaburzeniami czynności serca lub nerek, leczonych diuretykami lub po ciężkich zabiegach operacyjnych. Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek powinni pozostawać pod nadzorem lekarza, ponieważ stosowanie NLPZ może powodować dalsze zmiany w czynności nerek. Działanie na nerki jest zazwyczaj odwracalne po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Aceclofenac Holsten.

Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby powinni pozostawać pod nadzorem lekarza. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Aceclofenac Holsten, jeśli utrzymują się lub pogarszają nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, rozwijają się objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na chorobę wątroby lub gdy wystąpią inne objawy (eozynofilia, wysypka). W przypadku pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby niezbędna jest ścisła obserwacja medyczna. Może wystąpić zapalenie wątroby bez objawów prodromalnych.

Stosowanie produktu leczniczego Aceclofenac Holsten u pacjentów z porfirią wątrobową może spowodować wystąpienie napadu.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

W przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) łagodną lub umiarkowaną zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, konieczne jest odpowiednie kontrolowanie ich stanu i przekazanie zaleceń, ponieważ zgłaszano przypadki obrzęków i retencji płynów związane ze stosowaniem NLPZ.

Należy starannie rozważyć wskazania do stosowania aceklofenaku u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (klasa I wg NYHA) i pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu). Ponieważ ryzyko sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem aceklofenaku może rosnąć wraz ze zwiększaniem dawki i czasu ekspozycji na aceklofenak, ten produkt leczniczy należy przyjmować przez możliwie najkrótszy czas, w najmniejszej skutecznej dawce dobowej. Należy okresowo oceniać potrzebę stosowania leczenia objawowego oraz odpowiedzi na leczenie.

Leczenie aceklofenakiem należy prowadzić ostrożnie i pod ścisłą kontrolą lekarską również u pacjentów z krwawieniem z naczyń mózgowych w wywiadzie.

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja

Podczas stosowania jakiegokolwiek produktu z grupy NLPZ zgłaszano występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji, które mogą prowadzić do zgonu i które mogą pojawić się w dowolnym momencie leczenia, bez uprzednich objawów ostrzegawczych lub wcześniejszych ciężkich działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ścisła kontrola lekarska jest konieczna u pacjentów z objawami wskazującymi na zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, z występowaniem wrzodów przewodu pokarmowego w wywiadzie, z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Leśniowskiego-Crohna, ze skazą krwotoczną lub z zaburzeniami hematologicznymi. Należy zachować ostrożność podczas stosowania NLPZ u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna) w wywiadzie, ponieważ może wystąpić zaostrzenie objawów choroby (patrz punkt 4.8).

Ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji rośnie wraz ze zwiększaniem dawki NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie z powikłaniami w postaci krwotoku lub perforacji (patrz punkt 4.3) oraz u pacjentów w podeszłym wieku. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać od

najmniejszej dostępnej dawki. U takich pacjentów, a także u pacjentów przyjmujących jednocześnie małe dawki kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) lub inne leki mogące zwiększyć zagrożenie dla przewodu pokarmowego (patrz poniżej i punkt 4.5), należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami działającymi ochronnie (takimi jak mizoprostol czy inhibitory pompy protonowej).

Pacjenci z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w wywiadzie, zwłaszcza w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszystkie nietypowe objawy ze strony jamy brzusznej (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego), w szczególności na początku leczenia. Szczególna ostrożność jest zalecana u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą zwiększyć ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takie jak: doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy (aspiryna) (patrz punkt 4.5). W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia u pacjentów przyjmujących aceklofenak należy przerwać leczenie.

SLE i mieszana choroba tkanki łącznej

U pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE, ang. *systemic lupus erythematosus*) i mieszaną chorobą tkanki łącznej może wystąpić zwiększone ryzyko aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.8).

Ciężkie reakcje skórne

Podczas stosowania NLPZ odnotowano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym śmiertelnych, takich jak złuszczące zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że pacjenci są najbardziej narażeni na tego typu reakcje w początkowej fazie leczenia: w większości przypadków reakcje skórne pojawiają się w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Aceclofenac Holsten natychmiast po pojawieniu się wysypki na skórze, zmian na błonach śluzowych lub innych objawów nadwrażliwości.

Wirus ospy wietrznej może w wyjątkowych przypadkach prowadzić do ciężkich powikłań w postaci zakażenia skóry i tkanek miękkich. Obecnie nie można wykluczyć, że NLPZ przyczyniają się do zaostrzenia takich zakażeń. Z tego powodu stosowanie aceklofenaku u pacjentów z ospą wietrzną nie jest zalecane.

Reakcje nadwrażliwości

Tak jak w przypadku wszystkich NLPZ, reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne, mogą wystąpić bez wcześniejszej ekspozycji na produkt leczniczy.

Zaburzenia hematologiczne

Produkt leczniczy Aceclofenac Holsten może odwracalnie hamować tworzenie płytek krwi (patrz „Interakcje”: leki przeciwzakrzepowe).

Leczenie długoterminowe

U wszystkich pacjentów przyjmujących NLPZ należy profilaktycznie monitorować np. parametry czynności nerek, czynności wątroby (może wystąpić zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i morfologię krwi.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakokinetycznych (z wyjątkiem warfaryny). Aceklofenak jest metabolizowany przez cytochrom P450 2C9. Z badań *in vitro* wynika, że aceklofenak może być inhibitorem tego enzymu. Istnieje zatem ryzyko interakcji

farmakokinetycznych z fenytoiną, cymetydyną, tolbutamidem, fenyllobutazonem, amiodaronem, mikonazolem i sulfafenazolem.

Aceklufenak wiąże się prawie całkowicie z białkami osocza (albuminą). Należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z lekami tworzącymi silne połączenia z białkami osocza.

Inne leki przeciwbólowe, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2

Należy unikać jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej NLPZ (w tym kwasu acetylosalicylowego), ponieważ takie postępowanie może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi

Zmniejszenie działania hipotensyjnego. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub w podeszłym wieku), u których inhibitory ACE lub antagoniści receptora angiotensyny II są przyjmowane jednocześnie z NLPZ, może wzrastać ryzyko ostrej niewydolności nerek, która jest zwykle odwracalna. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć monitorowanie czynności nerek zaraz po rozpoczęciu terapii skojarzonej i później, w regularnych odstępach czasu.

Leki moczopędne

Zmniejszenie działania moczopędnego. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności NLPZ. Mimo, że nie wykazano, aby aceklufenak wpływał na zmianę ciśnienia krwi, podczas jednoczesnego podawania z bendrofluazydem, nie można wykluczyć interakcji z innymi lekami moczopędnymi. W przypadku jednoczesnego stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Glikozydy nasercowe, takie jak digoksyna

NLPZ mogą zaostrzyć niewydolność serca, zmniejszyć przesączanie kłębuszkowe (ang. GFR - *glomerular filtration rate*) i zwiększać stężenie glikozydów w osoczu. Należy unikać takiego połączenia, chyba że możliwe jest częste monitorowanie stężenia glikozydów.

Lit

Niektóre NLPZ zmniejszają klirens nerkowy litu, co skutkuje jego podwyższonym stężeniem w surowicy krwi. Należy unikać takiego połączenia, chyba że możliwe jest częste monitorowanie stężenia litu.

Metotreksat

Należy wziąć pod uwagę potencjalne interakcje między NLPZ a metotreksatem, nawet po małych dawkach metotreksatu, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Gdy konieczna jest terapia skojarzona, należy monitorować czynność nerek. Należy zachować ostrożność, gdy NLPZ i metotreksat są przyjmowane w odstępie poniżej 24 godzin, ponieważ NLPZ mogą zwiększać stężenie metotreksatu w osoczu, co zwiększa jego toksyczność.

Kortykosteroidy

Zwiększone ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe

NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4). W przypadku terapii skojarzonej lekiem przeciwzakrzepowym i produktem leczniczym Aceclufenac Holsten, należy ściśle monitorować stan pacjentów.

Antybiotyki chinolonowe

Dane pochodzące z badań na zwierzętach wskazują, że NLPZ mogą zwiększyć ryzyko drgawek powodowanych przez chinolony. U pacjentów przyjmujących NLPZ i chinolony ryzyko drgawek może być podwyższone.

Leki przeciwpłytkowe i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRIs, ang. selective serotonin reuptake inhibitors)

Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna, takrolimus

Podaje się, że przyjmowanie NLPZ razem z cyklosporyną lub takrolimusem zwiększa ryzyko nefrotoksyczności z powodu obniżonej syntezy prostacykliny w nerkach. Ważne jest zatem monitorowanie czynności nerek podczas terapii skojarzonej.

Zydowudyna

Stosowanie NLPZ wraz z zydowudyną skutkuje wzrostem ryzyka toksyczności hematologicznej. Stwierdzono, że u pacjentów z hemofilią zakażonych wirusem HIV otrzymujących jednocześnie zydowudynę i ibuprofen występuje zwiększone ryzyko wylewów krwi do stawów oraz krwiaków.

Leki przeciwcukrzycowe

W badaniach klinicznych wykazano, że diklofenak może być podawany z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi bez wpływu na ich działanie kliniczne. Zgłaszano jednak pojedyncze przypadki hipoglikemii i hiperglikemii. Z tego powodu podczas stosowania produktu leczniczego Aceclofenac Holsten, należy rozważyć dostosowanie dawki leków które mogą powodować hipoglikemię.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania aceklofenaku w czasie ciąży.

Hamowanie syntezy prostaglandyn może wpłynąć niekorzystnie na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Z danych z badań epidemiologicznych wynika, że stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnej fazie ciąży zwiększa ryzyka poronienia, wady rozwojowej serca lub wad przewodu pokarmowego. Ryzyko bezwzględne sercowo-naczyniowych wad rozwojowych zwiększało się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia.

U zwierząt podanie inhibitora syntezy prostaglandyn skutkowało zwiększoną częstotliwością utraty ciąży zarówno przed implantacją, jak i po niej oraz zwiększoną śmiertelnością zarodka lub płodu. Ponadto u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w czasie organogenezy, zaobserwowano zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych, między innymi sercowo-naczyniowych.

Stosowanie aceklofenaku od 20. tygodnia ciąży może powodować małowodzie wynikające z zaburzeń czynności nerek u płodu. Może to wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i jest zazwyczaj odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto, odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego w następstwie leczenia w drugim trymestrze ciąży, z których większość ustępowała po przerwaniu leczenia. Z tego powodu nie należy stosować produktu leczniczego Aceclofenac Holsten u kobiet w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku stosowania produktu leczniczego Aceclofenac Holsten u kobiet planujących ciążę oraz w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, podawane dawki powinny być możliwie jak najmniejsze, a czas trwania leczenia możliwie najkrótszy. W przypadku kilkudniowego narażenia na aceklofenak od 20. tygodnia ciąży należy rozważyć monitorowanie przedporodowe pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Aceclofenac Holsten w przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą powodować u płodu:

- toksyczny wpływ na układ krążenia i oddechowy (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);

- zaburzenia czynności nerek, które mogą prowadzić do rozwoju niewydolności nerek z małowodziem (patrz powyżej).

Podanie inhibitorów syntezy prostaglandyn pod koniec ciąży naraża matkę i noworodka na:

- możliwe wydłużenie czasu krwawienia - działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet po stosowaniu bardzo małych dawek;
- zahamowanie skurczów macicy, co skutkuje opóźnieniem lub przedłużeniem akcji porodowej.

Dlatego stosowanie aceklofenaku w trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania aceklofenaku do mleka matki. Należy zatem unikać stosowania aceklofenaku w czasie ciąży i w okresie karmienia piersią, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe zagrożenia dla płodu.

Płodność

Stosowanie produktu leczniczego Aceclofenac Holsten może zaburzać płodność, dlatego nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. U kobiet, które mają problem z zajściem w ciążę lub są w trakcie diagnostyki niepłodności, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Aceclofenac Holsten.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku zawrotów głowy lub innych działań niepożądanych ze strony układu nerwowego występujących podczas przyjmowania NLPZ, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zgłaszane działania niepożądane NLPZ:

Działania niepożądane mają często charakter żołądkowo-jelitowy. Mogą wystąpić wrzody trawienne, perforacja przewodu pokarmowego lub krwotok, czasami śmiertelne, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu NLPZ zgłaszano nudności, wymioty, biegunkę, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, smoliste stolce, krwawe wymioty, zaostrzenie krwotocznego zapalenia odbytnicy lub choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie żołądka. W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano również obrzęki, nadciśnienie tętnicze oraz niewydolność serca.

Inne działania niepożądane NLPZ sklasyfikowane jako bardzo rzadkie (<1/10 000):

- zaburzenia nerek i dróg moczowych, śródmiąższowe zapalenie nerek,
- reakcje pęcherzowe, w tym zespoły Stevensa-Johnsona i Lyella.

Zgłaszano pojedyncze przypadki ciężkich powikłań związanych z zakażeniem skóry lub tkanek miękkich podczas ospy wietrznej w związku z leczeniem NLPZ.

Aceklofenak ma zarówno budowę jak i sposób metabolizmu podobny do diklofenaku, dla którego znaczna ilość danych klinicznych i epidemiologicznych konsekwentnie wskazuje na zwiększone ryzyko tętniczych powikłań zakrzepowych (takich jak zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu, szczególnie po dużych dawkach i długotrwałym leczeniu). Dane epidemiologiczne potwierdziły także, że po zastosowaniu aceklofenaku istnieje zwiększone ryzyko ostrego zespołu wieńcowego i zawału mięśnia sercowego (patrz punkty 4.3 i 4.4 – „Przeciwwskazania” oraz „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Zgodnie z klasyfikacją układów i narządów działania niepożądane podzielono na następujące kategorie częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt

często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącym nasileniem.

<u>Klasyfikacja układów i narządów</u>	<u>Często</u> $\geq 1/100, < 1/10$	<u>Niezbyt często</u> $\geq 1/1000, < 1/100$	<u>Rzadko</u> $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$	<u>Bardzo rzadko/ pojedyncze przypadki</u> $< 1/10\ 000$
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość	Granulocytopenia Małopłytkowość Neutropenia Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja anafilaktyczna (w tym wstrząs) Reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Hiperkaliemia
Zaburzenia psychiczne				Depresja Koszmary senne Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Nieukładowe zawroty głowy			Parestezje Drżenia Ból głowy Zaburzenia smaku Senność
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika				Zawroty głowy Szumy uszne
Zaburzenia serca			Niewydolność serca	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie tętnicze	Nagłe zaczerwienienie twarzy Nagłe uderzenia gorąca Zapalenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność Ból brzucha Nudności Biegunka	Wzdęcia Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaparcia Wymioty Owrzodzenie jamy ustnej	Smolisty stolec Krwawienie z przewodu pokarmowego Owrzodzenie przewodu pokarmowego	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Perforacja jelita Zaostrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego Krwiste wymioty Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych			Uszkodzenie wątroby (w tym zapalenie wątroby) Żółtaczką Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka Zapalenie skóry Pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy	Plamica Wyprysk Ostre reakcje śluzówkowo-skórne (w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		Niewydolność nerek Zespół nercycowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Obrzęk Zmęczenie Kurcze nóg
Badania diagnostyczne				Zwiększenie masy ciała

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne informacje dotyczące przedawkowania aceklofenaku u ludzi są niewystarczające. Objawy mogą obejmować: nudności, wymioty, ból żołądka, zawroty głowy, senność i ból głowy. Leczenie przedawkowania NLPZ obejmuje, jeśli to konieczne, stosowanie środków zobojętniających i inne leczenie powikłań, takich jak: niedociśnienie tętnicze, niewydolność nerek, drgawki, podrażnienie przewodu pokarmowego i zahamowanie czynności oddechowej. Postępowanie w przypadku przedawkowania aceklofenaku stosowanego doustnie polega na płukaniu żołądka i podawaniu węgla aktywowanego w dawkach wielokrotnych.

Wymuszona diureza, dializa lub hemoperfuzja mogą nie być skuteczne w eliminacji produktów leczniczych z grupy NLPZ ze względu na ich silne wiązanie z białkami osocza i znaczny metabolizm.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, kod ATC: M01AB16.

Aceklofenak jest niesteroidową substancją o właściwościach przeciwzapalnych i przeciwbólowych.

Mechanizm działania aceklofenaku opiera się na hamowaniu syntezy prostaglandyn.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym aceklofenak jest szybko wchłaniany, a jego biodostępność wynosi prawie 100%. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po około 1,25–3,00 godzinach od podania leku. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu wydłuża T_{max} , podczas gdy stopień wchłaniania nie jest zmieniony.

Dystrybucja

Aceklofenak wiąże się w dużym stopniu z białkami (>99,7%). Aceklofenak przenika do płynu maziowego, gdzie osiąga stężenie odpowiadające 60% stężenia w osoczu. Objętość dystrybucji wynosi około 30 L.

Metabolizm

Aceklofenak jest prawdopodobnie metabolizowany przez CYP2C9 do głównego metabolitu 4'-hydroksy-aceklofenaku, który prawdopodobnie nie posiada aktywności klinicznej. Wśród licznych metabolitów wykryto diklofenak i 4'-hydroksy-diklofenak.

Eliminacja

Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi 4-4,3 godziny. Klirens wynosi 5 L na godzinę. Około dwie trzecie podanej dawki jest wydalane z moczem, głównie w postaci hydroksymetabolitów. Po pojedynczej dawce doustnej tylko 1% jest wydalany w postaci niezmienionej.

Szczególne grupy pacjentów

- Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce aceklofenaku u pacjentów w podeszłym wieku.

- Obserwowano wolniejszą eliminację produktu po podaniu pojedynczej dawki aceklofenaku u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.
- W badaniu z wielokrotnym zastosowaniem dawki 100 mg raz na dobę, nie stwierdzono różnic w zakresie parametrów farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami z łagodną do umiarkowanej marskością wątroby a osobami zdrowymi.
- U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie stwierdzano znaczących różnic w zakresie farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podobnie, jak ma to miejsce w przypadku innych NLPZ, aceklofenak jest słabo tolerowany przez zwierzęta doświadczalne. Ponadto, różnice w farmakokinetyce pomiędzy zwierzętami a ludźmi utrudniają ocenę potencjalnej toksyczności aceklofenaku. Głównym miejscem działania toksycznego jest przewód pokarmowy. W tym samym czasie, badania nad toksycznością przeprowadzone z maksymalnymi tolerowanymi dawkami na szczurach (gatunek, w którym aceklofenak jest metabolizowany do diklofenaku) i małpach (gatunek prezentujący pewną ekspozycję na aceklofenak) nie wykazały innych efektów toksycznych niż te zwykle spotykane po NLPZ. Badania na zwierzętach wskazują, że nie ma dowodów na działanie teratogenne u szczurów, mimo że ekspozycja ogólnoustrojowa trwała tydzień. U królików stosowanie aceklofenaku (10 mg/kg mc. na dobę) spowodowało serię zmian morfologicznych u niektórych płodów. Nie zaobserwowano przenikania aceklofenaku znakowanego radioizotopem (¹⁴C) do mleka karmiących szczurów. Badania nad działaniem rakotwórczym u myszy (nieznana ustrojowa ekspozycja na aceklofenak) i u szczurów, nie wykazały żadnego działania rakotwórczego, natomiast badania genotoksyczności dały wynik negatywny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
 Kroskarmeloza sodowa
 Kopowidon (K28)
 Talk
 Krzemionka koloidalna bezwodna
 Glicerolu distearynian (typ I)

Otoczka (Opadry 03A0280002):

Hypromeloza typ 2910
 Tytanu dwutlenek (E 171)
 Celuloza mikrokrystaliczna
 Stearynian makrogolu (typ I)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 lub 180 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Holsten Pharma GmbH
Hahnstrasse 31-35
60528 Frankfurt nad Menem
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU