REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AFLAMIL 100 mg pulbere pentru suspensie orală în plic

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conţine aceclofenac 100 mg.

Excipienţi cu efect cunoscut: sorbitol (E 420) 2,64 g şi aspartam (E 951) 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală în plic.
Pulbere pentru suspensie orală de culoare albă sau alb-crem, posibil conținând particule mai mari de culoare galben deschis până la galbenă, cu miros caracteristic al aromelor conținute.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

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

4.2 Doze şi mod de administrare

Reacţiile 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 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare).

Administrare orală. Conţinutul unui plic trebuie dizolvat în circa 40-60 ml de apă şi luat imediat. Aflamil poate fi luat cu alimente.

Adulţi
Doza zilnică recomandată este de 200 mg aceclofenac, administrată în două prize separate de 100 mg, un plic dimineaţa şi unul seara.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea Aflamil la copii şi adolescenţi nu au fost complet stabilite.

Vârstnici
În general, nu este necesară reducerea dozei; totuşi, se impune prudenţă în administrare (vezi pct. 4.4).

Insuficienţă hepatică
Se recomandă reducerea dozei de aceclofenac la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Doza iniţială recomandată este de 100 mg aceclofenac pe zi.

Insuficienţă renală
Nu sunt dovezi că pacienţii cu insuficienţă renală uşoară ar necesita modificarea dozei; totuşi, se recomandă prudenţă în administrare în cazul acestora.

4.3 Contraindicaţii

Aceclofenacul este contraindicat în următoarele situaţii:
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1;
- La pacienţii la care administrarea substanţelor cu acţiune similară (de exemplu, acid acetilsalicilic sau alte AINS) precipită crizele de astm bronşic, bronhospasmul, rinita acută sau urticaria sau hipersensibilitate la aceste substanţe;
- Pacienţi cu antecedente de sângerare sau perforaţie gastrointestinală legate de tratamentul anterior cu AINS. Ulcer peptic/hemoragie active sau recidivante în antecedente (două sau mai multe episoade distincte de ulceraţie sau sângerare dovedită);
- Pacienţi cu sângerare activă sau tulburări de sângerare (hemofilie sau tulburări de coagulare);
- Pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă diagnosticată (clasa II-IV NYHA), boală cardiacă ischemică, arteriopatie periferică şi/sau boală cerebrovasculară;
- Pacienţi cu deteriorare severă a funcţiei hepatice sau renale;
- Sarcină, în special în timpul ultimelor trei luni de sarcină, doar dacă sunt motive care să impună acest lucru. În acest caz, trebuie utilizată cea mai mică doză eficace (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

Reacţiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficace pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2 şi riscurile gastrointestinale şi cardiovasculare, prezentate mai jos).

Efecte gastro-intestinale

Sângerare GI fatală sau ulceraţie sau perforaţie, au fost raportate la toate AINS în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de atenţionare, cu sau fără antecedente de evenimente gastrointestinale severe.

Riscul de sângerare gastro-intestinală, ulceraţie sau perforaţie este mai mare la creşterea dozelor de AINS la pacienţii cu antecedente de ulcer, în special cel complicat cu hemoragie sau perforaţie (vezi pct. 4.3) şi la vârstnici. Aceşti pacienţi trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă. Tratamentul asociat cu medicamente protectoare gastrice (de exemplu: misoprosol sau inhibitorii pompei de protoni) trebuie avut în vedere la aceşti pacienţi, şi, de asemenea, la pacienţii care necesită tratament concomitent cu doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot creşte riscul gastro-intestinal (vezi pct. 4.5).

Pacienţii cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptom abdominal neobişnuit (mai ales sângerare gastro-intestinală), mai ales în stadiul incipient al tratamentului. Se recomandă precauţie la pacienţii în tratament concomitent cu medicamente care pot creşte riscul de sângerare sau ulceraţie, cum sunt: corticosteroizii sistemici, anticoagulantele (cum este warfarina), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamente antiplachetare (cum este acidul acetilsalicilic), (vezi pct. 4.5).

Tratamentul trebuie întrerupt dacă apar sângerare GI sau ulceraţie la pacienţii la care se administrează Aflamil.

Efecte cardiovasculare şi cerebrovasculare

La pacienţii cu antecedente de hipertensiune arterială şi/sau insuficienţă cardiacă congestivă uşoară până la moderată, sunt necesare monitorizare şi recomandări adecvate, deoarece au fost raportate retenţie lichidiană şi edem în legătură cu tratamentul cu AINS.

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

Aceclofenacul trebuie administrat cu prudenţă şi sub strictă supraveghere medicală la pacienţii cu antecedente de sângerare cerebrovasculară.

Aceclofenacul trebuie administrat cu precauţie şi sub strictă supraveghere medicală la pacienţii cu următoarele afecţiuni, deoarece acestea pot fi exacerbate (vezi pct. 4.8):
- Simptome indicând tulburări gastrointestinale care implică fie tractul gastrointestinal superior, fie cel inferior
- Antecedente de ulceraţie gastrointestinală, sângerare sau perforaţie
- Colită ulcerativă
- Boală Crohn
- Anomalii hematologice, lupus eritematos sistemic, porfirie şi tulburări ale hematopoiezei.

Efecte hepatice şi renale

Administrarea unui AINS poate cauza o reducere a formării de prostaglandine dependentă de doză şi poate precipita insuficienţă renală. Importanţa prostaglandinelor în menţinerea fluxului sanguin renal trebuie luată în considerare la pacienţii cu funcţie cardiacă sau renală afectată, disfuncţie hepatică, cei care sunt trataţi cu diuretice sau în recuperare după o intervenţie chirurgicală majoră şi la vârstnici.

Se recomandă precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală uşoară până la moderată şi la pacienţii cu predispoziţie la retenţie lichidiană. La aceşti pacienţi, administrarea AINS poate determina afectarea funcţiei renale şi retenţie lichidiană. De asemenea, se recomandă prudenţă în cazul pacienţilor trataţi cu diuretice sau cu alt risc de hipovolemie. Trebuie administrată doza minimă eficace şi trebuie monitorizată periodic funcţia renală. Efectele asupra funcţiei 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, erupţii cutanate tranzitorii).
Hepatita poate apărea fără simptome prodromale.

Administrarea AINS la pacienţii cu porfirie hepatică poate declanşa un atac.

Lupus eritematos sistemic şi boala mixtă de ţesut conjunctiv

La pacienţii cu lupus eritematos sistemic şi boala mixtă de ţesut conjunctiv există un risc crescut de apariţie a meningitei aseptice.

Hipersensibilitate şi reacţii cutanate

Similar altor AINS, pot apărea reacţii alergice, inclusiv reacţii anafilactice/anafilactoide, fără o expunere prealabilă la medicament. Reacţii cutanate severe, unele dintre ele cu potenţial letal, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson şi necroliză 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 apariţie a acestor reacţii este la începutul tratamentului, declanşarea reacţiilor apărând în majoritatea cazurilor în cadrul primei luni de tratament. Aceclofenacul trebuie întrerupt la prima apariţie a erupţiei cutanate, leziunilor mucoasei sau a oricăror alte semne de hipersensibilitate.

În mod excepţional, varicela poate declanşa complicaţii cutanate severe şi infecţii ale ţesuturilor moi. Până în prezent, rolul de contribuţie a AINS la agravarea acestor infecţii nu poate fi exclus. De aceea, se recomandă evitarea administrării Aflamil în caz de varicelă.

Efecte hematologice

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

Tulburări respiratorii

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

Vârstnici

Vârstnicii au o frecvenţă crescută de reacţii adverse la AINS mai ales sângerare gastrointestinală şi perforaţie, ce pot fi fatale (vezi pct. 4.2). Pacienţii vârstnici par a suferi mai frecvent de insuficienţă renală, cardiacă şi hepatică.

Tratamentul pe termen lung

Toţi pacienţii aflaţi sub tratament cu AINS pe termen lung trebuie monitorizaţi, ca măsură de precauţie (de exemplu: hemoleucograme, monitorizarea funcţiilor hepatică şi renală).

Afectarea fertilităţii la femei

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

Aflamil conţine sorbitol (E 420) care poate cauza dureri de stomac şi diaree. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Aflamil conţine aspartam (E 951). Este sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător pentru persoanele cu fenilcetonurie.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu s-au efectuat alte studii privind interacţiunile medicamentoase, cu excepţia studiilor referitoare la interacţiunea cu warfarina.

Aceclofenacul este metabolizat prin intermediul citocromului P450 (izoenzima CYP 2C9) şi studiile *în vitro* indică faptul că aceclofenacul poate inhiba această enzimă.
Există un risc de interacţiuni farmacocinetice cu fenitoina, cimetidina, tolbutamida, fenilbutazona, amiodarona, miconazolul sau sulfenazolul.
Similar altor AINS, există un risc de interacţiuni farmacocinetice cu medicamente eliminate prin excreţie renală, cum sunt: metotrexatul şi litiul. Aceclofenacul este aproape complet legat de albumina plasmatică şi în consecinţă, trebuie avută în vedere posibilitatea de interacţiune cu alte medicamente care se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice.

În absenţa studiilor de interacţiune farmacocinetică, recomandările următoare sunt bazate pe informaţiile culese de la alte AINS.

Următoarele asocieri trebuie evitate:

Metotrexat
Trebuie avută în vedere posibila interacţiune între AINS şi metotrexat, chiar şi în cazul utilizării metotrexatului în doze reduse, în special la pacienţii cu funcţie renală redusă. Dacă sunt administrate concomitent, trebuie monitorizată cu atenţie funcţia renală. Se recomandă prudenţă dacă AINS şi metotrexatul sunt administrate în interval de 24 de ore, deoarece nivelele plasmatice de metotrexat pot creşte, atingând valori toxice.

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

Anticoagulante
AINS inhibă agregarea plachetară şi lezează mucoasa tractului gastro-intestinal, care poate cauza activitate anticoagulantă crescută şi risc de hemoragii gastrointestinale la pacienţii trataţi cu anticoagulante.

Agenţii antiplachetari şi inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)
Risc crescut de sângerare gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).

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

Următoarele asocieri pot necesita ajustarea dozelor şi precauţie în administrare:

Ciclosporină şi 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 funcţiei renale.

Alte AINS
Administrarea concomitentă de acid acetilsalicilic şi alte medicamente antiinflamatorii nesteroidiene poate creşte frecvenţa de apariţie a reacţiilor adverse şi, de aceea, se recomandă precauţie la administrare.

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

Antihipertensive
AINS pot reduce, de asemenea, efectele anumitor medicamente antihipertensive.
Administrarea inhibitorilor ECA sau antagoniştilor receptorilor angiotensinei II în asociere cu AINS pot determina o deteriorare a funcţiei renale. Riscul de insuficienţă renală acută, de regulă reversibilă, poate fi crescut la pacienţii care au decompensare a funcţiei renale (de exemplu: pacienţii deshidrataţi sau pacienţii vârstnici). De aceea, se recomandă precauţie în cazul asocierii aceclofenacului cu aceste medicamente, în special la vârstnici. Pacienţii trebuie să fie hidrataţi adecvat şi trebuie avută în vedere monitorizarea funcţiei renale.
Nu s-a demonstrat că aceclofenacul ar modifica tensiunea arterială dacă este administrat concomitent cu bendrofluazida, dar o interacţiune cu medicamentele antihipertensive, ca de exemplu, betablocantele nu poate fi exclusă.

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

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

Antidiabetice orale
Studii clinice au arătat că diclofenacul poate fi administrat în asociere cu antidiabetice orale fără a influenţa efectul lor clinic. Totuşi, s-au raportat cazuri izolate de efecte hipoglicemiante şi hiperglicemiante 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 şi hematoame la pacienţii cu hemofilie cu HIV (+) cărora li se administrează concomitent zidovudină şi ibuprofen.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Nu s-au efectuat studii clinice privind administrarea aceclofenacului la gravide.

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate afecta negativ sarcina şi/sau dezvoltarea embrionară/fetală. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort spontan şi de malformaţii cardiace şi gastroschizis după utilizarea inhibitorilor sintezei prostaglandinelor la începutul sarcinii. Riscul absolut al malformaţiilor cardiace a crescut de la mai puţin de 1% până la aproximativ 1,5%. Riscul pare să crească cu doza şi durata tratamentului.
S-a demonstrat că administrarea inhibitorilor sintezei prostaglandinelor la animale determină o creştere a pierderilor pre- şi post-nidare şi a letalităţii embriofetale. În plus, s-au raportat creşteri ale incidenţei diferitelor malformaţii, inclusiv cardiovasculare, la animalele care au fost tratate cu inhibitori ai sintezei prostaglandinelor în timpul organogenezei.
În timpul primului şi 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 şi 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 şi hipertensiune pulmonară);
- disfuncţie renală, care poate evolua la insuficienţă renală cu oligo-hidramnios;

mama şi nou-născutul, la sfârşitul sarcinii, la:
- o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect anti-agregant care poate să apară chiar la doze foarte mici;
- inhibare a contracţiilor uterine ale mamei, ce poate conduce la întârzierea sau prelungirea travaliului.

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

Alăptarea
Nu există date privind secreţia aceclofenacului în laptele matern. Totuşi, nu a fost niciun transfer notabil al aceclofenacului radio-marcat (C^{14}) în laptele şobolanilor care alăptează.

De aceea, utilizarea aceclofenacului trebuie evitată pe perioada sarcinii şi alăptării, cu excepţia cazului în care beneficiile potenţiale pentru mamă depăşesc riscurile posibile la făt.

Fertilitatea
Utilizarea Aflamil ca şi în cazul oricărui medicament cunoscut că inhibă ciclooxigenaza/sinteza prostaglandinelor, poate afecta fertilitatea şi nu este recomandat la femei care intenţionează să rămână gravide. La femeile care prezintă dificultăţi în a rămâne gravide sau care la care se efectuează o investigare a infertilităţii, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Aflamil.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

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

4.8 Reacţii adverse

Tulburări gastro-intestinale: reacţiile adverse cel mai frecvent observate sunt cele de natură gastro-intestinală. Ulcere peptice, perforaţie 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 greaţă, vărsături, diaree, flatulenţă, constipaţie, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, exacerbare a colitei şi boală Crohn (vezi pct. 4.4). A fost observată mai puţin frecvent gastrita.

Reacţiile adverse raportate în asociere cu tratamentul cu AINS au fost edemul, hipertensiunea arterială şi insuficienţa cardiacă.

Aceclofenacul este înrudit structural cu diclofenacul şi este metabolizat la diclofenac, pentru care există studiile clinice şi datele epidemiologice care sugerează un risc crescut de apariţie 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 apariţie a sindromului coronarian acut şi infarctului miocardic asociat cu utilizarea aceclofenacului (vezi pct. 4.3 Contraindicaţii şi pct. 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare).

Următorul tabel cuprinde reacţiile adverse raportate în timpul studiilor clinice şi la utilizarea aceclofenacului după autorizare, clasificate pe organe, aparate şi sisteme şi frecvenţe estimate: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 până la <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1.000 până la <1/100), rare (≥1/10.000 până la <1/1.000), foarte rare (<1/10.000).

Convenţia MedDRA	**Frecvente (≥1/100 până la <1/10)**	**Mai puţin frecvente (≥1/1.000 până la <1/100)**	**Rare (≥1/10.000 până la <1/1.000)**	**Foarte rare (<1/10.000)**
Tulburări hematologice şi limfatice			Anemie	Depresie a măduvei osoase Granulocitopenie Trombocitopenie Neutropenie Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacţii anafilactice (inclusiv şocul) Reacţii de hipersensibilitate	
Tulburări metabolice şi de nutriţie				Hiperpotasemie

Tulburări psihice				Depresie Vise anormale Insomnii
Tulburări ale sistemului nervos	Ameţeli			Parestezii Tremurături Somnolenţă Cefalee Disgeuzie (alterare a gustului)
Tulburări oculare			Tulburări vizuale	
Tulburări acustice şi vestibulare				Vertij Tinitus
Tulburări cardiace			Insuficienţă cardiacă	Palpitaţii
Tulburări vasculare			Hipertensiune arterială Hipertensiune arterială agravată	Înroşirea tranzitorie a feţei şi gâtului Bufeuri Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale			Dispnee	Bronhospasm
Tulburări gastro-intestinale	Dispepsie Dureri abdominale Greţuri Diaree	Flatulenţă Gastrită Constipaţie Vărsături Ulceraţii bucale	Melenă Ulcer gastro-intestinal Diaree hemoragică Hemoragie gastro-intestinală	Stomatite Hematemeză Perforaţie intestinală Exacerbare a bolii Crohn şi colitei ulcerative Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	Enzime hepatice crescute			Leziune hepatică (inclusiv hepatită) Fosfatază alcalină crescută în sânge
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		Prurit Erupţie cutanată tranzitorie Dermatită Urticarie	Angioedem	Purpură Eczemă Reacţii cutaneo-mucoase severe (inclusiv sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică)
Tulburări renale şi ale căilor urinare		Uremie crescută Creatininemie crescută		Sindrom nefrotic Insuficienţă renală
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare				Edem Fatigabilitate Spasme musculare (la nivelul membrelor inferioare)
Investigaţii diagnostice				Creştere ponderală

Alte reacţii adverse raportate legate de administrarea AINS sunt:
Foarte rare (<1/10.000):

Tulburări renale şi ale căilor urinare: nefrită interstiţială.

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat: reacţii buloase, inclusiv sindromul Stevens-Johnson şi necroliza epidermică toxică (foarte rare).

În mod excepţional, în cazul varicelei a fost raportată apariţia unor complicaţii infecţioase grave la nivelul pielii şi ţesuturilor moi în legătură cu tratamentul cu AINS.

Vezi şi pct. 4.4 şi 4.5.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

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

Simptomele pot fi: greaţă, vărsături, dureri abdominale, ameţeli, somnolenţă şi cefalee.

Tratamentul intoxicaţiei acute cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene constă, în principal, din antiacide la nevoie şi alt tratament de susţinere şi simptomatic al complicaţiilor cum sunt: hipotensiune arterială, insuficienţă renală, convulsii, iritaţie gastrointestinală şi depresie respiratorie.

Conduita terapeutică în cazul intoxicaţiei acute cu aceclofenac pe cale orală constă în prevenirea absorbţiei cât mai curând posibil după supradozaj prin lavaj gastric şi tratament cu cărbune activat în doze repetate. Datorită legării în proporţie mare de proteinele plasmatice şi metabolizării extensive, este posibil ca diureza forţată, dializa sau hemoperfuzia să nu poată elimina AINS.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiinflamatoare şi antireumatice, nesteroidiene; derivați ai acidului acetic şi substanțe înrudite, codul ATC*:* M01AB16.

Aceclofenacul este un medicament nesteroidian cu proprietăţi antiinflamatoare și analgezice. Mecanismul de acţiune se datorează inhibării sintezei prostaglandinelor.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
După administrarea orală, aceclofenacul este absorbit rapid şi are o biodisponibilitate de aproximativ 100%. Concentraţiile plasmatice 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 absorbţiei nu este influenţat.

Distribuţie

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

Eliminare
Timpul mediu de înjumătăţire 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 metaboliţi hidroxilaţi. 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 mulţi alţi metaboliţi, au fost detectaţi diclofenac şi 4-OH-diclofenac.

Proprietăţi farmacocinetice la anumiţi pacienţi

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

Insuficienţă hepatică
La pacienţii cu afectarea funcţiei 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 diferenţe ale parametrilor farmacocinetici între pacienţii cu ciroză uşoară până la moderată şi subiecţii sănătoşi.

Insuficienţă renală
Nu au fost observate diferenţe semnificative ale parametrilor farmacocinetici în cazul pacienţilor cu insuficienţă renală uşoară până la moderată, după administrarea aceclofenacului în doză unică.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Aceclofenacul nu a demonstrat efect mutagen nici în studiile *in vitro*, nici în cele *in vivo*. Nu a fost demonstrat vreun efect cancerigen al aceclofenacului la şoarece sau şobolan.

Similar altor AINS, aceclofenacul a fost puţin tolerat la animalele de laborator.
În plus, diferenţele dintre parametrii farmacocinetici la om şi animale fac dificilă evaluarea potenţialului toxic al aceclofenacului. Principalul organ ţintă a fost tractul gastro-intestinal. Totuşi, studiile de toxicitate cu doze maxime tolerate la şobolani – o specie care metabolizează aceclofenacul în diclofenac – şi la maimuţe (prezintă o oarecare expunere la forma nemodificată de aceclofenac) nu au evidenţiat alte efecte toxice decât cele frecvent observate în cazul AINS.

Studiile la animale au arătat că nu a existat nicio dovadă a teratogenezei la şobolani. Deşi expunerea sistemică a fost redusă la iepuri, tratamentul cu aceclofenac (10 mg/Kg şi zi), a avut ca rezultat o serie de modificări morfologice la anumiţi fetuşi.

Studiile de carcinogenitate la şoareci (cu expunere sistemică la aceclofenac necunoscută) şi la şobolani (metabolizare în diclofenac) nu au evidenţiat efecte carcinogene, iar aceclofenacul a fost găsit negativ în testele de genotoxicitate.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Sorbitol (E 420)
Zaharină sodică (E954)
Aspartam (E 951)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Esenţă de lapte
Esenţă de caramel
Esenţă de cremă de lapte

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu 20 plicuri din material complex din hârtie de tip opalină laminată pe un strat de aluminiu (20 µm) și film din polietilenă de joasă densitate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe speciale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105
540306 Târgu-Mureş
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

12490/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2026

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România http://www.anm.ro.