

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Flenako®, 100 mg, film tablete

INN: aceklofenak

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 100 mg aceklofenaka.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bele, okrugle, bikonveksne film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Flenako je indikovano za ublažavanje bola i inflamacije kod osteoartritisa, reumatoidnog artritisa i ankilozirajućeg spondilitisa.

4.2. Doziranje i način primene

Kada je aceklofenak primenjen kod sitih i gladnih zdravih dobrovoljaca, razlika je primećena samo u brzini, ali ne i u stepenu resorpcije.

Neželjeni efekti mogu biti minimizirani upotrebom najmanje efikasne doze, u što kraćem vremenskom periodu neophodnom za kontrolu simptoma bolesti (videti odeljak 4.4).

Odrasli:

Preporučena doza je 200 mg dnevno, primenjena u dve odvojene doze od 100 mg (jedna film tableta ujutru i jedna uveče).

Pedijatrijska populacija:

Nema kliničkih podataka o primeni leka Flenako kod dece, te se stoga ne preporučuje za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji.

Stariji pacijenti:

Stariji pacijenti koji češće pate od poremećaja renalne, kardiovaskularne ili hepatičke funkcije i koriste i druge lekove istovremeno, imaju povećan rizik od ozbiljnih posledica neželjenih reakcija. Ukoliko je neophodna primena leka iz grupe NSAIL, treba primeniti najmanju efikasnu dozu u što kraćem vremenskom periodu. Pacijenta treba redovno pratiti zbog mogućeg gastrointestinalnog krvarenja tokom NSAIL terapije.

Farmakokinetika se ne menja kod starijih pacijenata, tako da se smatra da nije neophodno smanjivanje doze ili učestalosti doziranja.

Renalna insuficijencija:

Ne postoje dokazi da je potrebno smanjiti dozu leka Flenako kod pacijenata sa blagom renalnom insuficijencijom, međutim kao i kod ostalih NSAIL preporučuje se oprez pri njegovoj primeni (videti odeljak 4.4).

Hepatička insuficijencija:

Postoje neki dokazi da treba smanjiti dozu leka Flenako kod pacijenata sa blagom do umerenom hepatičkom insuficijencijom. Preporučena inicijalna doza je 100 mg dnevno.

Način upotrebe:

Lek Flenako tablete je namenjen za oralnu upotrebu i treba da se proguta sa dovoljnom količinom tečnosti. Lek Flenako treba da se uzima sa hranom ili neposredno posle obroka.

4.3. Kontraindikacije

Aceklofenak je kontraindikovan u sledećim situacijama:

- preosetljivost na aktivnu supstancu (aceklofenak) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- kod pacijenata sa aktivnim krvarenjem, kao i kod pacijenata sa istorijom rekurentnog peptičkog ulkusa /hemoragijama (dve ili više različitih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja)
- kada pacijenti imaju neku od poznatih reakcija preosetljivosti (npr. astmu, rinitis, angioedem ili urtikariju) usled upotrebe ibuprofena, acetilsalicilne kiseline i drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova kod kojih supstance sa sličnim delovanjem (npr. acetilsalicilna kiselina ili drugi NSAIL) izazivaju napade astme, bronhospazam, akutni rinitis ili urtikariju su kontraindikovani kod pacijenata koji su prethodno imali reakcije preosetljivosti (npr. astmu, rinitis, angioedem ili urtikariju) kao posledicu primene ibuprofena, aspirina ili drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova
- insuficijencija jetre i bubrega (videti odeljak 4.4)
- kod pacijenata sa utvrđenom kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA klase II-IV), ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i / ili cerebrovaskularnom bolešću.
- kod pacijenata sa prethodnim gastrointestinalnim krvarenjem ili perforacijom, koji su povezani sa prethodnom terapijom NSAIL
- kod pacijenata sa aktivnim krvarenjem ili drugim poremećajima u vezi sa krvarenjem
- lek Flenako ne treba propisivati trudnicama, posebno tokom poslednjeg trimestra trudnoće, osim ako ne postoje ubedljivi razlozi za to. Tada treba koristiti najnižu efikasnu dozu (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Neželjeni efekti mogu biti minimizirani upotrebom najniže efikasne doze u što kraćem vremenskom periodu potrebnom za kontrolu simptoma bolesti (videti odeljak 4.2, kao i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u tekstu koji sledi).

Treba izbegavati istovremenu primenu leka Flenako sa drugim NSAIL, uključujući selektivne inhibitore COX-2 (videti odeljak 4.5).

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata se češće javljaju neželjene reakcije na NSAIL, naročito gastrointestinalna krvarenja i perforacije koje mogu imati fatalan ishod (videti odeljak 4.2).

Respiratorni poremećaji

Potreban je oprez ako se lek daje pacijentima koji pate ili su ranije imali bronhijalnu astmu, jer su prijavljeni slučajevi da NSAIL mogu da pogoršaju bronhospazam kod tih pacijenata.

Poremećaji kardiovaskularne, renalne i hepatičke funkcije

Primena NSAIL može da izazove dozno zavisno smanjenje formiranja prostaglandina i da dovede do renalne insuficijencije. Najveći rizik da se ovo desi je kod pacijenata sa oštećenom srčanom ili renalnom funkcijom, disfunkcijom jetre, onih koji se leče diureticima, kao i kod pacijenata koji se oporavljaju od ozbiljne operacije, ili su iz drugih razloga u riziku od pojave hipovolemije, kao i kod starijih pacijenata. Važnost prostaglandina u održavanju renalnog protoka krvi treba da se uzme u obzir kod tih pacijenata.

Kod tih pacijenata treba pratiti renalnu funkciju (videti takođe odeljak 4.3).

Renalni efekti

Pacijenti sa blagim do umerenim oštećenjem renalne funkcije treba da budu pod nadzorom, pošto upotreba NSAIL može da dovede do pogoršanja renalne funkcije. Treba koristiti najnižu efikasnu dozu i redovno pratiti renalnu funkciju. Uticaji na renalnu funkciju su obično reverzibilni po prestanku uzimanja aceklofenaka.

Hepatički efekti

Terapija aceklofenakom treba da se prekine ako poremećaji rezultata testova funkcije jetre perzistiraju ili se pogoršavaju, ako se razviju klinički znaci ili simptomi konzistentni sa bolešću jetre ili se pojave druge manifestacije (eozinofilija, osip). Strogi medicinski nadzor je neophodan kod pacijenata koji pate od blagog do umerenog oštećenja funkcije jetre. Može doći do pojave hepatitisa bez prodromalnih simptoma.

Upotreba leka Flenako kod pacijenata sa hepatičkom porfirijom može da izazove napad.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti

Kod pacijenata sa istorijom hipertenzije i/ili blagom do umerenom kongestivnom srčanom insuficijencijom, potreban je odgovarajući monitoring i savet, s obzirom da je bilo prijavljenih slučajeva retencije tečnosti i pojave edema povezanih sa primenom NSAIL.

Kliničke studije i epidemiološki podaci ukazuju da primena nekih NSAIL (posebno u velikim dozama i duži vremenski period) može da bude povezana sa blagim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždanim udarom). Nema dovoljno podataka koji bi isključili taj rizik za aceklofenak.

Pacijenti sa kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA-I) i pacijenti sa značajnim faktorima rizika za kardiovaskularna oboljenja (npr. angina, hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes melitus, pušenje) bi trebalo da budu lečeni aceklofenakom tek nakon pažljivog razmatranja. Kako se kardiovaskularni rizik primene aceklofenaka može povećati sa povećanjem doze i dužine trajanja izloženosti, treba koristiti najmanju efikasnu dnevnu dozu najkraće moguće vreme. Potrebu pacijenta za olakšanjem simptoma i odgovor na terapiju treba povremeno preispitati.

Aceklofenak treba primeniti pažljivo i pod strogim lekarskim nadzorom i kod pacijenata sa prethodnim cerebrovaskularnim krvarenjem.

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije:

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije ili perforacija, koji mogu biti fatalni, prijavljivani su pri primeni svih NSAIL, u bilo koje vreme tokom terapije, sa ili bez simptoma upozorenja ili prethodnih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u anamnezi.

Strog medicinski nadzor je obavezan kod pacijenata sa simptomima koji ukazuju na gastrointestinalne poremećaje bilo u gornjem ili donjem delu gastrointestinalnog trakta, ili anamnezom koja ukazuje na gastrointestinalne ulceracije, krvarenja ili perforacije, ulcerozni kolitis, Kronovu bolest ili hematološke poremećaje, jer se ova stanja mogu pogoršati (videti odeljak 4.8).

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija se povećava sa povećanjem doze NSAIL, kod pacijenata sa istorijom ulkusa, posebno ako je došlo do komplikacija kao što su hemoragije ili perforacije (videti odeljak 4.3), kao i kod starijih pacijenata. Terapiju kod ovih pacijenata treba započeti sa najmanjom dostupnom dozom. Kod njih, kao i kod pacijenata koji zahtevaju istovremenu primenu malih doza acetilsalicilne kiseline (aspirina) ili drugih lekova za koje se smatra da povećavaju gastrointestinalni rizik (videti tekst koji sledi i odeljak 4.5), treba razmotriti kombinovanu terapiju sa protektivnim agensima (npr. mizoprostol ili inhibitori protonске pumpe).

Pacijenti sa istorijom gastrointestinalne toksičnosti, posebno stariji, treba da prijave svaki neuobičajen abdominalni simptom (posebno gastrointestinalno krvarenje), naročito u početnim fazama terapije.

Potrebno je savetovati oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji mogu da povećaju rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su sistemski kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina ili antiagregacioni lekovi kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5).

Kada se kod pacijenata koji uzimaju aceklofenak pojavi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija, potrebno je obustaviti dalju terapiju.

Sistemski lupus erythematosus (SLE) i mešoviti poremećaji vezivnog tkiva

Kod pacijenata sa sistemskim *lupus erythematosus*-om i mešovitim poremećajima vezivnog tkiva moguć je povećan rizik od aseptičnog meningitisa (videti odeljak 4.8).

Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, pojedine s letalnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, *Steven-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, prijavljene su veoma retko u vezi sa primenom NSAIL (videti odeljak 4.8). Čini se da je najveći rizik od ovih reakcija rano tokom lečenja i u većini slučajeva reakcija nastupa tokom prvog meseca primene leka. Lek Flenako treba obustaviti nakon prve pojave kožnog osipa, lezija sluznice ili bilo kog drugog znaka preosetljivosti.

Izuzetno, *varicella* može da pokrene ozbiljne komplikacije infekcija kože i mekog tkiva. Do sada, doprinos NSAIL pogoršanju ovih infekcija ne može da bude isključen. Prema tome, savetuje se izbegavanje primene aceklofenaka u slučaju *varicella* infekcije.

Reakcije preosetljivosti

Kao i kod drugih NSAIL, alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, mogu se pojaviti i bez prethodne izloženosti leku.

Hematološki efekti

Aceklofenak može da izazove reverzibilnu inhibiciju agregacije trombocita (videti odeljak 4.5).

Dugotrajna terapija

Kod svih pacijenata koji su na terapiji NSAIL, kao mera predostrožnosti treba pratiti npr. funkciju bubrega, funkciju jetre (može doći do povećanja vrednosti enzima jetre) i krvnu sliku.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Drugi analgetici uključujući selektivne inhibitore COX-2:

Izbegavati istovremenu primenu dva ili više NSAIL (uključujući acetilsalicilnu kiselinu), jer to može povećati rizik od neželjenih dejstava, uključujući gastrointestinalno krvarenje (videti odeljak 4.4).

Antihipertenzivi:

NSAIL mogu smanjiti dejstvo antihipertenzivnih lekova. Rizik od akutne bubrežne insuficijencije, koja je obično reverzibilna, može biti povećan kod nekih pacijenata sa kompromitovanom bubrežnom funkcijom

(npr. dehidrirani pacijenti ili stariji pacijenti), kada se ACE inhibitori ili blokatori receptora za angiotenzin II primene u kombinaciji sa NSAIL. Shodno tome, ovu kombinaciju treba primenjivati sa oprezom, naročito kod starijih. Pacijenti treba da budu adekvatno hidrirani i treba razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon započinjanja istovremene primene ovih lekova, i periodično nakon toga.

Diuretici:

Aceklofenak, kao i drugi NSAIL, može inhibirati dejstvo diuretika. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL. Nije pokazano da primena aceklofenaka utiče na krvni pritisak kada se primeni istovremeno sa bendrofluazidom, mada se ne mogu isključiti interakcije sa drugim diureticima. Kada se aceklofenak primenjuje zajedno sa diureticima koji štede kalijum, treba pratiti nivo kalijuma u serumu.

Srčani glikozidi kao što je digoksin:

NSAIL mogu pogoršati srčanu insuficijenciju, smanjujući brzinu glomerularne filtracije i inhibirajući renalni klirens glikozida, dovodeći do povećanja koncentracije glikozida u plazmi. Potrebno je izbegavati kombinaciju NSAIL i srčanih glikozida, osim ukoliko se ne sprovodi često praćenje koncentracije glikozida u krvi.

Litijum:

Nekoliko NSAIL inhibiraju renalni klirens litijuma, dovodeći do povećanja koncentracije litijuma u serumu. Potrebno je izbegavati ovu kombinaciju, osim ukoliko se ne sprovodi često praćenje koncentracije litijuma u krvi.

Metotreksat:

Treba imati na umu moguću interakciju NSAIL i metotreksata i kada se primenjuju niže doze metotreksata, posebno kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega. Ukoliko je potrebno primeniti ovu kombinaciju lekova, mora se kontrolisati renalna funkcija. Neophodan je oprez ako se i NSAIL i metotreksat primenjuju u okviru 24 časa, s obzirom na to da se koncentracija metotreksata može povećati i dovesti do povećane toksičnosti.

Mifepriston:

NSAIL ne treba koristiti 8-12 dana nakon primene mifepristona jer NSAIL mogu umanjiti dejstvo mifepristona.

Kortikosteroidi:

Povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (videti odeljak 4.4).

Antikoagulansi:

NSAIL mogu pojačati efekat antikoagulanasa, kao što je varfarin (videti odeljak 4.4). Potrebno je sprovoditi pažljivo praćenje pacijenata na kombinovanoj terapiji antikoagulansima i lekom Flenako.

Hinolonski antibiotici:

Podaci na životinjama ukazuju da NSAIL mogu da povećaju rizik od konvulzija povezan sa primenom hinolonskih antibiotika. Pacijenti koji uzimaju NSAIL i hinolone mogu imati povećan rizik od razvoja konvulzija.

Inhibitori agregacije trombocita i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI): povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).

Ciklosporin, takrolimus:

Smatra se da istovremena primena NSAIL i ciklosporina ili takrolimusa povećava rizik od nefrotoksičnosti usled smanjene sinteze prostaciklina u bubrežima. Važno je pažljivo kontrolisati bubrežnu funkciju tokom primene ove kombinovane terapije.

Zidovudin:

Prilikom istovremene primene NSAIL i zidovudina postoji povećan rizik od hematološke toksičnosti. Postoje naznake o povećanom riziku od hemoartroze i hematoma kod HIV pozitivnih pacijenata sa hemofilijom koji su istovremeno bili na terapiji zidovudinom i ibuprofenom.

Antidijabetici:

Kliničke studije su pokazale da se diklofenak može primenjivati istovremeno sa oralnim antidijabeticima bez uticaja na njihov klinički efekat. Međutim, prijavljeni su izolovani slučajevi hipoglikemijskog i hiperglikemijskog efekta. Usled toga, kada je reč o aceklofenaku, treba razmotriti da li je potrebno uskladiti doze lekova koji bi mogli da dovedu do hipoglikemije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni aceklofenaka tokom trudnoće.

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati neželjeno dejstvo na trudnoću i/ili embrionalno/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja, kardioloških malformacija i gastrošize nakon primene inhibitora sinteze prostaglandina tokom rane trudnoće. Apsolutni rizik od nastajanja kardiovaskularnih malformacija je povećan sa manje od 1% do približno 1,5%. Veruje se da se rizik povećava sa povećanjem doze i dužinom trajanja terapije.

Primena inhibitora sinteze prostaglandina kod životinja je pokazala povećanu učestalost gubitka ploda tokom pre- i post-implantacione faze, kao i embrio-fetalnu smrt. Takođe, uočeno je i da tokom primene inhibitora sinteze prostaglandina kod skotnih životinja tokom perioda organogeneze, dolazi do povećanja učestalosti pojave različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

Aceklofenak ne treba primenjivati tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, osim ukoliko to nije očigledno neophodno. Ukoliko aceklofenak upotrebljava žena koja želi da ostane u drugom stanju, ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, dozu leka treba svesti na najmanju, a trajanje terapije na najkraće moguće vreme.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina kod fetusa mogu dovesti do:

- kardiopulmonalne toksičnosti (sa preranim zatvaranjem *ductus arteriosus*-a i pulmonalnom hipertenzijom)
- bubrežne disfunkcije, koja može progredirati do bubrežne insuficijencije sa oligohidroamnionom, a kod majke i novorođenčeta, na kraju trudnoće, do:
- mogućeg produženja vremena krvarenja, kao antiagregacioni efekat koji može nastati čak i nakon primene vrlo malih doza leka
- inhibicije kontrakcije uterusa, što dovodi do odlaganja ili produženja porođaja.

Iz ovih razloga, lek Flenako je kontraindikovano tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Nije poznato da li se aceklofenak izlučuje u majčino mleko. Nije bilo primetnog prenosa radio obeleženog (14C) aceklofenaka u mleko ženki pacova tokom laktacije.

Stoga, primenu leka Flenako treba izbegavati tokom trudnoće i dojenja, osim ako potencijalne koristi za majku nadmašuju moguće rizike za fetus.

Plodnost

Primena leka Flenako, kao i drugih lekova koji inhibiraju ciklooksigenazu, odnosno sintezu prostaglandina, može da smanji fertilitet i ne preporučuju se kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoća da zatrudne ili idu na ispitivanje fertiliteta treba razmotriti privremeni prestanak terapije aceklofenakom.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Neželjeni efekti kao što su vrtoglavica, pospanost, vertigo, zamor, poremećaji vida ili drugi poremećaji centralnog nervnog sistema su mogući nakon uzimanja NSAIL. Ako ih osete, pacijenti ne treba da voze ili rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Gastrointestinalni neželjeni događaji: Najčešće primećeni neželjeni događaji su gastrointestinalne prirode. Peptički ulkusi, perforacije ili gastrointestinalna krvarenja, ponekad letalna, naročito kod starijih, se mogu pojaviti (videti odeljak 4.4). Nakon primene NSAIL prijavljeni su mučnina, povraćanje, dijareja, flatulencija, konstipacija, dispepsija, abdominalni bol, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Kronove bolesti (videti odeljak 4.4). Gastritis je prijavljen sa manjom učestalošću.

Preosetljivost: Reakcije preosetljivosti prijavljene su nakon terapije NSAIL. One obuhvataju:

- a) nespecifične alergijske reakcije i anafilaksu
- b) reaktivnost respiratornog trakta koja uključuje astmu, pogoršanje astme, bronhospazam ili dispneju ili
- c) razne kožne poremećaje, uključujući osipe različitog tipa, pruritus, urtikariju, purpuru, angioedem i u retkim slučajevima, ekfolijativni ili bulozni dermatitis (uključujući epidermalnu nekrolizu i multififormni eritem).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni neželjeni događaji: Edem, hipertenzija i srčana insuficijencija su prijavljeni u vezi sa primenom NSAIL.

Kliničke studije i epidemiološki podaci ukazuju da primena nekih NSAIL (posebno u visokim dozama i duži vremenski period) može da bude povezana sa povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (npr. srčanim ili moždanim udarom). Epidemiološka ispitivanja takođe mogu dovesti do povećanja rizika od akutnog koronarnog sindroma i infarkta miokarda povezanih sa upotrebom aceklofenaka..

Izuzetno, prijavljene su ozbiljne komplikacije infekcija kože i mekih tkiva tokom *varicella* infekcije, povezane sa primenom NSAIL.

Druga, retka neželjena dejstva prijavljena su:

Renalni poremećaji: Intersticijalni nefritis.

Neurološki poremećaji i poremećaji čula: optički neuritis, slučajevi aseptičnog meningitisa (posebno kod pacijenata sa postojećim autoimunskim poremećajima, kao što su sistemski *lupus erythematosus*, mešoviti poremećaj vezivnog tkiva), sa simptomima kao što su ukočen vrat, glavobolja, mučnina, povraćanje, groznica ili dezorijentacija (videti odeljak 4.4), konfuzija, halucinacije, slabost i pospanost.

Hematološki poremećaji: agranulocitoza, aplastična anemija.

Dermatološki poremećaji: Bulozne reakcije, uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (veoma retko).

Ukoliko se javi ozbiljna neželjena reakcija, primenu leka Flenako treba prekinuti.

Sledi lista neželjenih reakcija prijavljenih tokom kliničkih studija i kasnije tokom postmarketinškog praćenja ili samo evidentiranih tokom postmarketinškog perioda, a grupisana prema klasama sistema organa i procenjenoj učestalosti.

Veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10\ 000$).

MedDRA klasifikacija sistema organa	Česta $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Povremena $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Retka $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$	Veoma retka $< 1/10000$
Poremećaji krvi i limfnog sistema			anemija	depresija koštane srži

				granulocitopenija trombocitopenija neutropenija hemolitička anemija
Poremećaji imunskog sistema			anafilaktička reakcija (uključujući šok) preosetljivost	
Poremećaji metabolizma i ishrane				hiperkalemija
Psihijatrijski poremećaji				depresija neuobičajeni snovi nesanica
Poremećaji nervnog sistema	vrtoglavica			parestezija tremor pospanost glavobolja disgeuzija (poremećaj čula ukusa)
Poremećaji oka			poremećaji vida	
Poremećaji uha i labirinta				vertigo tinitus
Kardiološki poremećaji			srčana insuficijencija	palpitacije
Vaskularni poremećaji			hipertenzija	crvenilo naleti vrućine vaskulitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			dispneja	brohospazam stridor
Gastrointestinalni poremećaji	dispepsija abdominalni bol mučnina dijareja	flatulencija gastritis konstipacija povraćanje ulceracije u usnoj duplji	melena gastrointestinalno krvarenje gastrointestinalne ulceracije	stomatitis, intestinalne perforacije, egzacerbacija Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa, hematemeza, pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	povećane vrednosti enzima jetre			oštećenje jetre (uključujući hepatitis), žutica, porast koncentracije alkalne fosfataze u krvi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		svrab osip dermatitis urtikarija	angioedem	purpura teške mukokutane kožne reakcije (uključujući <i>Stiven</i>)

				<i>Johnson-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)</i>
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		porast koncentracije uree u krvi, porast koncentracije kreatinina u krvi		bubrežna insuficijencija, nefrotski sindrom
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene				edem umor grčevi u nogama
Ispitivanja				povećanje telesne mase

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 faks: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

a) *Simptomi*

Mogući simptomi: glavobolja, mučnina, povraćanje, epigastrični bol, gastrointestinalna iritacija, gastrointestinalno krvarenje, retko dijareja, dezorijentacija, ekscitacija, koma, pospanost, vrtoglavica, tinitus, hipotenzija, respiratorna depresija, nesvestica, povremeno konvulzije. U slučaju značajnog trovanja moguće su akutna renalna insuficijencija i oštećenje jetre.

b) *Terapijske mere*

Pacijente treba simptomatski lečiti po potrebi.

U okviru jednog sata od unosa potencijalno toksične količine, treba razmotriti primenu medicinskog uglja u ponovljenim dozama. Alternativno, kod odraslih, treba razmotriti gastričnu lavažu u slučaju da je do ingestije došlo unutar jednog sata, a radi se o potencijalno životnougrožavajućem predoziranju.

Forsirana diureza, dijaliza ili hemoperfuzija ne mogu eliminisati NSAIL u dovoljnoj meri usled njihovog vezivanja za proteine u velikoj meri i ekstenzivnog metabolizma.

Treba obezbediti izlučivanje dovoljne količine urina.

Treba pažljivo pratiti funkciju bubrega i jetre.

Pacijente treba pratiti najmanje 4 sata nakon unosa potencijalno toksičnih količina.

U slučaju čestih ili dugotrajnih konvulzija, pacijentima treba intravenski dati diazepam.

Druge mere mogu biti indikovane u zavisnosti od kliničkog stanja pacijenta.

Lečenje akutnog trovanja oralnim aceklofenakom uglavnom se sastoji od primene suportivnih mera i simptomatske terapije komplikacija kao što su hipotenzija, bubrežna insuficijencija, konvulzije, gastrointestinalna iritacija i respiratorna depresija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiinflamatorni i antireumatski lekovi, nesteroidni.

ATC šifra: M01AB16

Aceklofenak je nesteroidni lek sa izraženim antiinflamatornim i analgetskim svojstvima. Mehanizam dejstva aceklofenaka u velikoj meri se zasniva na inhibiciji sinteze prostaglandina. Aceklofenak je potentni inhibitor enzima ciklooksigenaze koji je uključen u sintezu prostaglandina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon oralne primene, aceklofenak se brzo i potpuno resorbuje kao nepromenjen lek. Maksimalnu koncentraciju u plazmi dostiže za oko 1,25 do 3 sata nakon ingestije. Aceklofenak prodire do sinovijalne tečnosti, gde postiže koncentraciju od oko 57% koncentracije u plazmi. Volumen distribucije je oko 25 L.

Srednja vrednost poluvremena eliminacije je oko 4 sata. Aceklofenak se u velikoj meri vezuje za proteine plazme (> 99%). Aceklofenak se u cirkulaciji nalazi uglavnom u obliku nepromenjenog leka. 4-hidroksi aceklofenak je glavni metabolit detektovan u plazmi. Oko dve trećine primenjene doze se izlučuje putem urina, uglavnom u obliku hidroksimetabolita.

Nisu uočene razlike u farmakokinetici aceklofenaka kod starijih pacijenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Rezultati pretkliničkih ispitivanja sprovedenih sa aceklofenakom su u skladu sa rezultatima koji su očekivani za NSAID. Primarno je ispitivan uticaj na gastrointestinalni trakt životinja i tom prilikom ništa neočekivano nije zabeleženo.

Mutagena aktivnost aceklofenaka nije pokazana u tri *in vitro* studije i u jednoj *in vivo* studiji na miševima.

Nije utvrđeno da je aceklofenak karcinogen ni kod miševa ni kod pacova.

Studije kod pacova nisu dale dokaze o teratogenosti, mada je sistemska izloženost bila niska. Kod kunića tretiranih sa 10 mg/kg/dnevno aceklofenaka došlo je do ozbiljnih morfoloških promena kod nekih fetusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

celuloza, mikrokristalna (E460i)

kroskarmeloza-natrijum

kopovidon

talk (E553b)

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

gliceroldistearat.

Omotač (film) tablete:

(Opadry 03A0280002 White):

HPMC 2910/hipromeloza

celuloza, mikrokristalna

titan-dioksid (E171)

Polioksil 40 (Makrogol) stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je Alu/Opa-Al-PVC blister sa 10 film tableta.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 20 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ALVOGEN. PHARMA D.O.O

Pašnjačka bb, Barice, Plandište

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:

515-01-00950-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

25.06..2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2018.