

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Aflamil[®], film tableta, 100 mg,
Pakovanje: blister, 2x10 film tableta,

Aflamil[®], film tableta, 100 mg,
Pakovanje: blister, 6x10 film tableta

Proizvođač: GEDEON RICHTER PLC.

Adresa: Budimpešta, Gyömrői út 19-21, Mađarska

Podnosilac zahteva: PREDSTAVNIŠTVO RICHTER GEDEON NYRT.

Adresa: Vladimira Popovića 6, Beograd

1. IME LEKA

Aflamil[®], 100 mg, film tableta

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 sa utisnutom oznakom "A" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Simptomatsko lečenje bola i zapaljenske reakcije kod osteoartritisa, reumatoidnog artritisa i ankilozirajućeg spondilitisa.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Kada je lek Aflamil primenjen kod sitih i gladnih pacijenata, razlika je primećena samo u brzini, ali ne i u stepenu resorpcije.

Odrasli:

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

Pedijatrijska populacija:

Bezbednost i efikasnost primene leka kod dece i adolescenata nije utvrđena.

Stariji:

Generalno, nije potrebno smanjenje doze, međutim, potrebno je pridržavati se mera opreza iz odeljka 4.4.

Hepatička insuficijencija:

Broj rešenja: 515-01-01433-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 20 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-01434-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 60 x (100 mg)

Potrebno je smanjiti dozu aceklofenaka kod pacijenata sa blagom do umerenom hepatičkom insuficijencijom. Preporučena inicijalna doza je 100 mg dnevno (videti odeljak 4.4).

Renalna insuficijencija:

Ne postoje dokazi da je potrebno smanjiti dozu aceklofenaka kod pacijenata sa blagom renalnom insuficijencijom, međutim, preporučuje se oprez pri njegovoj primeni kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.4).

Način upotrebe:

Aflamil tablete su namenjene za oralnu upotrebu i treba da se progutaju sa dovoljnom količinom tečnosti. Aflamil 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 kod kojih supstance sa sličnim delovanjem (npr. acetilsalicilna kiselina ili drugi NSAIL), izazivaju napade astme, bronhospazam, akutni rinitis ili urtikariju, kao i kod pacijenata preosetljivih na ove lekove
- kod pacijenata sa aktivnim krvarenjem ili drugim poremećajima u vezi sa krvarenjem
- kod pacijenata sa prethodnim gastrointestinalnim krvarenjem ili perforacijom koji su povezani sa prethodnom terapijom NSAIL
- Pacijenti sa aktivnim, kao i istorijom rekurentnog peptičkog ulkusa/ hemoragijama (dve ili više različitih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja)
- kod pacijenata sa utvrđenom kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA klase II – IV), ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću
- kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije jetre ili bubrega
- tokom poslednjeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri primeni leka

Treba izbegavati istovremenu primenu aceklofenaka sa drugim NSAIL, uključujući i selektivne inhibitore COX-2.

Neželjeni efekti mogu biti minimizirani upotrebom najmanje 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).

Gastrointestinalni efekti

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

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) i kod starijih. Terapiju kod ovih pacijenata treba započeti sa najnižom dostupnom dozom. Kod njih,

Broj rešenja: 515-01-01433-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 20 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-01434-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 60 x (100 mg)

kao i kod pacijenata koji zahtevaju istovremenu primenu malih doza 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 anti-agregacioni 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.

NSAIL treba davati pažljivo i pod strogim medicinskim nadzorom, pacijentima 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).

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.

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

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.

Insuficijencija bubrega

Primena NSAIL može da izazove dozno zavisno smanjenje formiranja prostaglandina i da dovede do renalne insuficijencije. Važnost prostaglandina u održavanju renalnog protoka krvi treba da se uzme u obzir 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.

Pacijenti sa blagim ili 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.

Insuficijencija jetre

Strogi nadzor je potreban kod pacijenata koji pate od blagog do umerenog oštećenja funkcije jetre.

Terapija aceklofenakom treba da se prekine ako poremećaji rezultata testova funkcije jetre perzistiraju ili se pogoršaju, ako se razviju klinički znaci ili simptomi konzistentni sa bolešću jetre ili se pojave druge

Broj rešenja: 515-01-01433-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 20 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-01434-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 60 x (100 mg)

manifestacije (eozinofilija, osip). Može doći do pojave hepatitisa bez prodormalnih simptoma. Upotreba NSAIL kod pacijenata sa hepatičkom porfirijom može da izazove napad.

Reakcije preosetljivosti i kožne reakcije

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

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. Aflamil 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 leka Aflamil u slučaju *varicella* infekcija.

Hematološki efekti

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

Respiratorni poremećaji

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

Starija populacija

Kod starijih pacijenata se češće javljaju neželjene reakcije na NSAIL, naročito gastrointestinalna krvarenja i perforacije koje mogu imati fatalan ishod (videti odeljak 4.2). Gastrointestinalno krvarenje i/ili perforacija su često ozbiljnije i mogu se javiti u bilo koje vreme tokom terapije bez upozoravajućih simptoma, čak i kod pacijenata koji ranije nisu imali ova oboljenja. Takođe, stariji pacijenti češće pate od poremećaja renalne, kardiovaskularne ili hepatičke funkcije.

Dugotrajna terapija

Neophodna je redovna kontrola (npr. renalne i hepatičke funkcije, kao i krvne slike) kao i mera opreza, kod svih pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji NSAIL-ima. Aceklofenak treba davati sa oprezom i pod strogim medicinskim nadzorom kod pacijenata sa SLE, porfirijom ili poremećajima hematopoeze, u anamnezi.

Fertilitet

Primena leka Aflamil može uticati na fertilitet; videti odeljak 4.6.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene farmakokinetičke studije interakcija, osim za varfarin.

Aceklofenak se metaboliše putem citohroma P450 2C9 i *in vitro* podaci ukazuju da aceklofenak može biti inhibitor ovog izoenzima. Usled ovoga, postoji rizik od farmakokinetičkih interakcija pri istovremenoj primeni sa fenitoinom, cimetidinom, tolbutamidom, fenilbutazonom, amjodaronom, mikonazolom i sulfafenazolom. Kao i sa drugim lekovima iz grupe NSAIL-a, takođe postoji rizik od farmakokinetičkih interakcija sa drugim

lekovima koji se eliminišu aktivnom bubrežnom ekskrecijom, kao što su metotreksat i litijum. Aceklofenak se praktično u potpunosti vezuje za albumine plazme, tako da se mora imati na umu mogućnost nastajanja interakcija kompeticije sa drugim lekovima koji se snažno vezuju za proteine plazme.

Usled nedostatka studija farmakokinetičkih interakcija sa aceklofenakom, sledeći podaci su bazirani na osnovu znanja o drugim NSAIL-ima:

Sledeće kombinacije lekova treba izbegavati:

Metotreksat (u visokim dozama): NSAIL inhibiraju tubularnu sekreciju metotreksata i moguća je pojava blage metaboličke interakcije, koja može dovesti do smanjenja klirensa metotreksata. Usled ovoga, tokom terapije visokim dozama metotreksata, potrebno je uvek izbegavati propisivanje NSAIL-a.

Litijum i digoksin: Nekoliko NSAIL inhibiraju renalni klirens litijuma i digoksina, dovodeći do povećanja koncentracije oba leka u serumu. Potrebno je izbegavati istovremenu primenu, osim ukoliko nije moguće često pratiti koncentraciju litijuma i digoksina u krvi.

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

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

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

Sledeće kombinacije mogu zahtevati prilagođavanje doze i oprez pri primeni:

Metotreksat (u nižim dozama): Potrebno je imati na umu moguću interakciju NSAIL-a i metotreksata i kada se primenjuju niže doze metotreksata, posebno kod pacijenata sa smanjenom renalnom funkcijom. 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 da se koncentracija metotreksata može povećati i dovesti do povećane toksičnosti.

Ciklosporin, takrolimus: Smatra se da istovremena primena NSAIL-a 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.

Drugi NSAIL, uključujući salicilate (acetilsalicilna kiselina > 3g/dnevno). Istovremena terapija acetilsalicilnom kiselinom i drugim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima može dovesti do povećanja učestalosti neželjenih dejstava i shodno tome potrebno je oprezno sprovoditi ovu terapiju.

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), 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, a nakon toga povremeno.

Diuretici: Aceklofenak, kao i drugi NSAIL može inhibirati dejstvo diuretika. Istovremena primena sa diureticima koji štede kalijum može biti povezana sa povećanjem nivoa kalijuma u serumu, što bi trebalo pratiti. Nije otkriveno da primena aceklofenaka utiče na krvni pritisak kada se primeni istovremeno sa bendrofluazidom, mada se ne može isključiti interakcija sa drugim diureticima.

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.

Zidovudin: Prilikom istovremene primene NSAIL-a 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.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nema podataka o primeni aceklofenaka tokom trudnoće.

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati neželjeno dejstvo na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja, kao i 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. Aflamil film tablete ne treba primenjivati tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, osim ukoliko to nije očigledno neophodno. Ukoliko Aflamil film tablete 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 oligohidramnionom
- 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 odgađanja ili produženja porođaja.

Iz ovih razloga, Aflamil 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 mleku ženki pacova u laktaciji. Odluku o nastavku ili prekidu dojenja ili nastavku ili prekidu

terapije lekom Aflamil film tabletama potrebno je doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete, kao i korist od terapije Aflamil film tabletama za ženu.

Fertilitet

Primena leka Aflamil, 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 na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Pacijenti koji oseće nesvesticu, vrtoglavicu ili druge efekte na centralni nervni sistem tokom upotrebe NSAIL treba da se uzdrže od upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

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

Edem, hipertenzija i srčana insuficijencija su prijavljeni u vezi sa primenom NSAIL.

Druga, veoma retka (<1/10000) neželjena dejstva ove klase lekova (NSAIL) su:

Bubrežni i urinarni poremećaji: Intersticijalni nefritis.

Bulozne reakcije, uključujući Stevens-Johnson sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.

Izuzetno, pojava komplikacija ozbiljnih kožnih infekcija i infekcija mekih tkiva za vreme varicela prijavljeni su u vezi sa terapijom NSAIL-ima.

Sledi lista neželjenih dejstava prijavljenih tokom kliničkih studija, a kasnije potvrđenih tokom postmarketinškog praćenja ili samo evidentiranih tokom postmarketinškog perioda, a grupisana su 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 ($< 1/10000$).

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 na nivou krvi i limfnog sistema			Anemija	Depresija koštane srži Granulocitopenija Trombocitopenija Neutropenija Hemolitička

Broj rešenja: 515-01-01433-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 20 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-01434-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 60 x (100 mg)

				anemija
Imunološki poremećaji			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 na nivou oka			Poremećaji vida	
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu				Vertigo Tinitus
Kardiološki poremećaji			Srčana insuficijencija	Palpitacije
Vaskularni poremećaji			Hipertenzija Pogoršanje hipertenzije	Crvenilo Naleti vrućine Vaskulitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Dispnea	Brohospazam
Gastrointestinalni poremećaji	Dispepsija Abdominalni bol Mučnina Dijareja	Flatulencije Gastritis Konstipacija Povraćanje Ulceracije u usnoj duplji	Melena Gastrointestinalne ulceracije Hemoragijska dijareja Gastrointestinalno krvarenje	Stomatitis Hematemaza Gastrični ulkus Intestinalne perforacije Egzacerbacija Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa Pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	Povećanje koncentracije enzima jetre			Oštećenje jetre (uključujući hepatitis)

Broj rešenja: 515-01-01433-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 20 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-01434-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 60 x (100 mg)

				Porast koncentracije alkalne fosfataze u krvi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Svrab Osip Dermatitis Urtikarija	Angioedem	Purpura Ekcem Teške mukokutane reakcije na koži (uključujući Stiven Johnson-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema		Porast koncentracije uree u krvi Porast koncentracije kreatinina u krvi		Nefrotski sindrom Bubrežna insuficijencija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka				Edem Umor Grčevi u nogama
Laboratorijska ispitivanja				Povećanje telesne mase

Aceklofenak je strukturno sličan i metaboliše se do diklofenaka za koji velika količina kliničkih i epidemioloških podataka konzistentno ukazuje na povećan rizik od generalizovanih arterijskih tromboembolijskih događaja (infarkt miokarda ili šlog, naročito pri velikim dozama i dugotrajnoj terapiji). Epidemiološki podaci su takođe pokazali povećan rizik od akutnog koronarnog sindroma i infarkta miokarda povezanih sa upotrebom aceklofenaka (videti odeljke 4.3 i 4.4).

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
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Broj rešenja: 515-01-01433-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 20 x (100 mg)
Broj rešenja: 515-01-01434-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 60 x (100 mg)

Nije dostupno dovoljno podataka o predoziranju aceklofenakom kod ljudi.

Mogući simptomi: mučnina, povraćanje, bol u stomaku, vrtoglavica, pospanost i glavobolja.

Lečenje akutnog trovanja nesteroidnim anti-inflamatornim lekovima uglavnom se sastoji od davanja antacida kada je neophodno i primene suportivnih mera i simptomatske terapije komplikacija kao što su hipotenzija, bubrežna insuficijencija, konvulzije, gastrointestinalna iritacija i respiratorna depresija.

Tretman akutnog trovanja oralnim aceklofenakom sastoji se u sprečavanju resorpcije što je pre moguće nakon uzimanja prekomerne doze, pomoću gastrične lavaže i davanja medicinskog uglja u ponovljenim dozama. Forsirana diureza, dijaliza ili hemoperfuzija ne mogu eliminisati NSAIL u dovoljnoj meri usled njihovog vezivanja za proteine u velikoj meri i ekstenzivnog metabolizma.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiinflamatorni i antireumatski lekovi, nesteroidni.

ATC kod: M01AB16

Aceklofenak je nesteroidni lek sa antiinflamatornim i analgetskim efektom. Veruje se da je njegov mehanizam dejstva putem inhibicije sinteze prostaglandina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija:

Nakon oralne primene, aceklofenak se brzo resorbuje i bioraspoloživost mu je skoro 100%. Maksimalnu koncentraciju u plazmi dostiže za oko 1,25 do 3 sata nakon ingestije. T_{max} se odlaže ukoliko se primenjuje istovremeno sa obrokom, ali stepen resorpcije nije izmenjen.

Distribucija:

Aceklofenak se u velikoj meri vezuje za proteine plazme (> 99,7%). Aceklofenak prodire do sinovijalne tečnosti, gde postiže koncentraciju od oko 60% koncentracije u plazmi. Volumen distribucije je oko 30 L.

Eliminacija:

Poluvreme eliminacije je 4 – 4,3 sata. Klirens je procenjen na 5 litara na sat. Oko dve trećine primenjene doze se izlučuje putem urina, uglavnom u obliku konjugovanog hidroksimetabolita. Samo 1% oralne pojedinačne doze se izlučuje u nepromenjenom obliku.

Aceklofenak se najverovatnije metaboliše putem CYP2C9 izoenzima do svog glavnog metabolita 4-OH-aceklofenaka čija je aktivnost zanemarljiva. Diklofenak i 4-OH-diklofenak su detektovani među mnogim metabolitima.

Posebne populacije:

Nisu uočene razlike u farmakokinetici kod starijih pacijenata.

Broj rešenja: 515-01-01433-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 20 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-01434-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 60 x (100 mg)

Nakon primene pojedinačne doze aceklofenaka pacijentima sa smanjenom funkcijom jetre, uočena je sporija eliminacija leka. U studiji sa ponovljenim dozama, gde je korišćena doza od 100 mg jednom dnevno, nisu uočene razlike u farmakokinetičkim parametrima između ispitanika sa blagom do umerenom cirozom jetre i zdravih ispitanika.

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem bubrega nisu uočene klinički značajne razlike u farmakokinetici nakon primene pojedinačne doze leka.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Slično drugim NSAIL-ma, eksperimentalne životinje loše tolerišu aceklofenak.

Takođe, farmakokinetika leka se razlikuje kod životinja i čoveka, što otežava evaluaciju potencijalnog toksičnog efekta aceklofenaka. Primarno je ispitivan uticaj na gastrointestinalni trakt životinja. Međutim, studije toksičnosti koje su sprovedene koristeći maksimalnu podnošljivu dozu (*maximally tolerated dosages*) za pacove, vrsti koja metaboliše aceklofenak do diklofenaka, kao i kod majmuna (neki su izloženi nepromenjenom aceklofenaku) nisu pokazale druge toksične efekte osim onih karakterističnih za NSAIL.

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

Studije karcinogenosti sprovedene kod miševa (sistemska izlaganje aceklofenaku nije poznato) i pacova (metaboliše do diklofenaka) nisu pokazale karcinogeni efekat i testovi genotoksičnosti su bili negativni za aceklofenak.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete sadrži:

glicerildistearat
kroskarmeloza-natrijum
povidon K-30
celuloza, mikrokristalna.

Omotač (film) tablete (Sepifilm 752 White):

makrogolstearat
titan-dioksid (E171)
celuloza, mikrokristalna
hipromeloza

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

Broj rešenja: 515-01-01433-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 20 x (100 mg)
Broj rešenja: 515-01-01434-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 60 x (100 mg)

3 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Aflamil[®], 100 mg, film tableta, blister, 2x10 film tableta

Unutrašnje pakovanje je Alu - Alu blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 20 film tableta) i Uputstvo za lek.

Aflamil[®], 100 mg, film tableta, blister, 6x10 film tableta

Unutrašnje pakovanje je Alu - Alu blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera (ukupno 60 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

PREDSTAVNIŠTVO RICHTER GEDEON NYRT,
Vladimira Popovića 6, Beograd.

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole:

Aflamil[®], 100 mg, film tableta, blister, 2x10 film tableta 4529/2010/12

Aflamil[®], 100 mg, film tableta, blister, 6x10 film tableta 4530/2010/12

Broj obnove dozvole:

Aflamil[®], 100 mg, film tableta, blister, 2x10 film tableta 515-01-01433-15-001

Aflamil[®], 100 mg, film tableta, blister, 6x10 film tableta 515-01-01434-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Broj rešenja: 515-01-01433-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 20 x (100 mg)

Broj rešenja: 515-01-01434-15-001 od 11.03.2016. za lek Aflamil[®], film tableta, 60 x (100 mg)

Datum prve dozvole: 14.10.2010.
Datum obnove dozvole: 11.03.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2015.