

№/Дата на КЛП

Подпис:

0718 | 28.09.07

4/07.09.07

Меню

**1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AFLAMIL film-coated tablets

АФЛАМИЛ филмирани таблетки

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

1 филмирана таблетка съдържа 100 mg аcesclofenac.

За пълен списък на помощните вещества, вж. т. 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирани таблетки: бели, кръгли, изпъкнали, филмирани таблетки с буква "А", изписана на едната страна.

При счупване на таблетката вътрешността е също бяла.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1. Терапевтични показания**

Симптоматично лечение на възпалението и болките при остеоартрит, ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, както и при други болезнени заболявания на опорно-двигателния апарат (напр. хумероскапуларен периартрит и извънставен ревматизъм). Аналгетично действие при болезнени състояния (включително лумбална болка или зъбобол и първична дисменорея).

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте т. 4.4).

Филмираните таблетки Афламил са предназначени за перорално приложение и трябва да се поглъщат с поне ½ чаша течност. Афламил може да бъде приеман с храна.

**Възрастни:**

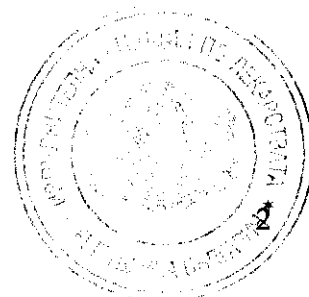
Максималната препоръчвана доза е 200 mg дневно, приета като две отделни дози от 100 mg, една филмирана таблетка сутрин и една вечер.

**Деца:**

Безопасността и ефикасността при деца и подрастващи не е установена.

**Пациенти в напреднала възраст:**

В повечето случаи намаляване на дозата не е необходимо, но все пак трябва да се имат пред вид предпазните мерки в глава 4.4.

**Чернодробна недостатъчност**

Дозата на ацеклофенак трябва да се редуцира при пациенти с леко до умерено нарушена чернодробна функция. Препоръчаната начална доза е 100 mg дневно.

#### *Бъбречна недостатъчност*

Не съществува доказателство, че дозата на ацеклофенак трябва да бъде променяна при пациенти с леко нарушена бъбречна функция, но предпазливостта е уместна.

#### **4.3. Противопоказания**

Ацеклофенак е противопоказан при следните ситуации:

- пациенти предварително сенсibiliзирани към ацеклофенак или някоя от съставките на продукта
- пациенти, при които вещества с подобно действие, (напр. аспирин, или други НСПВС), предизвикват пристъпи на астма, бронхоспазм, остър ринит или уртикария или пациенти свръхчувствителни към тези лекарства.
- пациенти с активна или подозирана пептична или дуоденална язва или с анамнеза за рецидивираща пептична или дуоденална язва, или такива с гастро-интестинално кървене, друго активно кървене или кървящи заболявания
- пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или сериозно нарушена чернодробна или бъбречна функция
- през последното тримесечие от бременността. (вж. т.4.6)

#### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

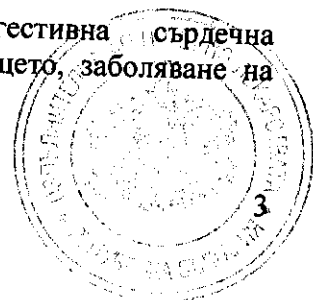
Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте т. 4.2 и по-долу посочените гастро-интестинални и сърдечно-съдови рискове).

#### **Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти:**

Необходимо е да се осигурят подходящо наблюдение и съвет за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задръжка на течности, свързани с лечението с НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт). Няма достатъчно данни, за да се изключи такъв риск при ацеклофенак.

Пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на



периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест трябва да се лекуват с ацеклофенак само след внимателно обмисляне. Такова обмисляне трябва да се прави преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

Ацеклофенак трябва да се назначава с предпазливост и под близък медицински контрол при пациенти страдащи от гастро-интестинални заболявания и при такива с анамнеза за пептична язва, мозъчно-съдово кървене, улцеративен колит, болест на Крон, СЛЕ, порфирия, хематопоетични или коагулационни нарушения.

Необходимо е завишено внимание при лечението на пациенти в напреднала възраст, които като цяло са по-склонни към поява на нежелани лекарствени реакции. Последствията, напр. гастро-интестинално кървене и/или перфорация са често по-сериозни и могат да настъпят, по всяко време в периода на лечението без предупредителни симптоми или предварителна анамнеза. Пациентите в напреднала възраст е по-вероятно да страдат от нарушена бъбречна, сърдечно-съдова или чернодробна функция.

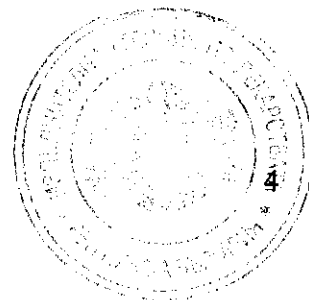
Като предпазна мярка при всички пациенти с дългосрочно лечение с НСПВС трябва да бъдат проследявани (напр. бъбречна, чернодробна функция и кръвна картина).

Употребата на Афламил, както и всяко лекарство инхибиращо циклооксигеназите / простагландиновата синтеза, може да понижи фертилността и не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят. При жени изпитващи трудности в зачеването или такива които предприемат изследвания за установяване на безплодието трябва да се обмисли прекратяване приема на Афламил.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

Проучвания за лекарствени взаимодействия не са провеждани с изключение за варфарин.

Ацеклофенак се метаболизира чрез цитохром P450 2C9 като ин витро данни показват, че ацеклофенак може да бъде инхибитор на този ензим. По тази причина е възможен риск от фармакокинетични взаимодействия с фенитоин, циметидин, толбутамид, фенилбутазон, амиодарон, миконазол и сулфафеназол. Също като при другите продукти от групата на НСПВС, съществува риск от фармакокинетични взаимодействия с други лекарства отделящи чрез активна ренална секреция, като метотрексат и литий. На практика ацеклофенак е напълно свързан с плазмения албумин и като следствие възможността от взаимодействия на изместването с други силно свързани с протеините лекарства трябва да се има предвид.



Поради липса на проучвания върху фармакокинетичните взаимодействия последващото изложение се базира на познанията от другите НСПВС.

*Следните комбинации трябва да се избягват:*

НСПВС инхибират тубуларната секреция на метотрексат като е възможно да настъпят слаби метаболитни взаимодействия водещи до намален клирънс на метотрексат. По тази причина по време на лечение с високи дози метотрексат предписването на НСПВС лекарства трябва винаги да се избягва.

Някои НСПВС лекарства инхибират бъбречния клирънс на литий, което води до повишени серумни концентрации на литий. Комбинацията трябва да се избягва, освен ако има възможност за често проследяване на литиевите нива.

НСПВС инхибират тромбоцитната агрегация и увреждат мукозната мембрана в гастроинтестиналния тракт, което може да засили активността на антикоагулантите и да повиши риска от гастроинтестинално кървене при пациенти използващи антикоагуланти. Комбинацията от ацеклофенак с перорални антикоагуланти от кумариновата група, тиклопидин, тромболитици и хепарин трябва да се избягва, освен ако не се извършва внимателно проследяване.

*Следните комбинации могат да изискват корекции на дозата и предпазни мерки:*

Трябва да се помисли и за възможно взаимодействие между НСПВС и метотрексат, също и при употребата на ниски дози метотрексат, особено при пациенти с намалена бъбречна функция. Когато се налага комбинирана терапия, бъбречната функция трябва да се проследява. Ако двете, НСПВС и метотрексат, се прилагат в 24-часов период е необходимо повишено внимание, тъй като нивата на метотрексат могат да се повишат, а като резултат и неговата токсичност.

Счита се, че едновременното приложение на НСПВС и циклоспорин или такролимус повишава риска от нефротоксичност поради понижена синтеза на простаглицлин в бъбрека. Поради тази причина по време на комбинирано лечение, от значение е внимателно да се проследява бъбречната функция.

Съпътстващата терапия с аспирин и други нестероидни противовъзпалителни средства може да повиши честотата на нежелани ефекти и поради тази причина предпазливостта е наложителна.

НСПВС могат да редуцират диуретичния ефект на фуросемид, буметанид, както и антихипертензивния ефект на тиазидите. Едновременното приложение с калий запазващи диуретици може да бъде свързана с



повишени нива на калий и следователно серумния калий трябва да бъде проследяван.

НСПВС могат също така да редуцират ефекта на някои антихипертензивни лекарствени продукти. Комбинацията на АСЕ – инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти с НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция. Рискът от остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима, може да се повиши при пациенти с нарушена бъбречна функция като при напреднала възраст или дехидратация. Поради тази причина комбинацията с НСПВС трябва да се назначава предпазливо, пациентите трябва да са адекватно хидратирани, както и да се обмисли евентуално проследяване.

Не е установено влияние на ацеклофенак върху контрола на кръвното налягане при приложението му с бендрофлуазид, въпреки че взаимодействия с други антихипертензивни средства, като бета блокери, не може да бъде изключено.

*Други възможни взаимодействия:*

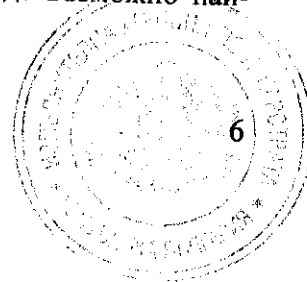
Съществуват изолирани съобщения за хипогликемичен и хипергликемичен ефект. Ето защо е необходимо да се обмисли корекция на дозите на лекарствата, предизвикващи хипогликемия.

#### 4.6. Бременност и кърмене

*Бременност*

Липсват клинични данни от изложени на действието на ацеклофенак бременности.

Инхибицията на простагландиновата синтеза може да въздейства злополучно върху бременността и/или на ембрионалното/феталното развитие. Данни от епидемиологични проучвания показват повишен риск от аборти, сърдечни малформации и гастросхиза след употреба на инхибитори на простагландиновата синтеза през ранната бременност. Абсолютният риск от малформации е повишен от по-малко от 1% до приблизително 1,5%. Предполага, се, че рискът нараства с дозата и продължителността на лечението. При животни, приложението на инхибитори на простагландиновата синтеза е демонстрирало повишена пре- и постимплантационна загуба и ембрио-фетална леталност. В допълнение, повишена заболяемост от различни малформации, включително сърдечно-съдови, са съобщени при животни, на които са давани инхибитори на простагландиновата синтеза по време на периода на органогенеза. По време на първия и втория триместър от бременността Афламил не трябва да се прилага, освен ако не е налице ясна необходимост. Ако Афламил се употребява от жена опитваща да забременее, или по време на първия и втория триместър от бременността, дозата трябва да бъде възможно най-



ниска ниска и продължителността на лечение трябва да е възможно най-кратка.

По време на третия триместър на бременността всички инхибитори на простагландиновата синтеза могат да изложат фетуса на:

- кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на дуктус артериозус и пулмонална хипертензия);
- бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олиго-хидроамниоза;

майка и новороденото в края на бременността на:

- евентуално удължаване на времето на кървене, анти-агрегантен ефект може да се постигне дори при много ниски дози.
- инхибиране на маточните контракции водещо до удължаване на раждането.

Следователно, Афламил е противопоказан през третия триместър на бременността (вж. т.4.3 и 4.4).

#### *Кърмене:*

Не е известно дали ацеклофенак се отделя в кърмата. При взимане на решение за продължаване/прекъсване на кърменето или продължаване/прекъсване на лечението с Афламил трябва да се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с Афламил за жената.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

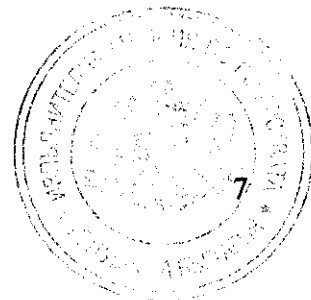
Пациенти, които изпитват замаяност или други нарушения свързани с централната нервна система докато приемат НСПВС трябва се въздържат от шофиране или работа с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

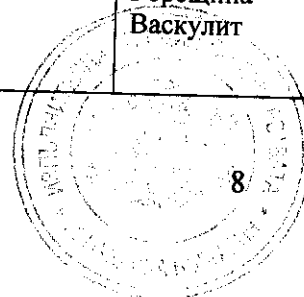
Най-често съобщаваните нежелани реакции в клинични проучвания включват гастро-интестинални смущения (диспепсия 7.5%, абдоминална болка 6.2%, гадене 1.5% и диария 1.5%) и случайни прояви на замаяност. Дерматологичните оплаквания включват сърбеж и обрив, съобщавани са също промени в чернодробните ензими и серумните нива на креатинина.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да се свърже с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт). (вижте т. 4.4).

Следва списък с нежелани лекарствени реакции съобщени в клинични проучвания и по-късно потвърдени в пост-маркетинговия опит или само забелязани по време на пост-маркетинговия, групирани по категории Система-Орган и изчислени честоти.

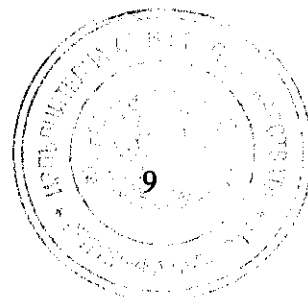


Система-орган категории според MedDra	Чести >1/100, <1/10	Нечести >1/1000, <1/100	Редки >1/10000, <1/1000	Много редки/изолирани съобщения <1/10000
Нарушения в кръвта и лимфната система			Анемия	Гранулоцитопения Томбоцитопения Неутропения Хемолитична анемия
Нарушения в имунната система			Анафилактична реакция (включително шок) Свръхчувствителност	
Нарушения в метаболизма и храненето				Хиперкалиемия
Психиатрични нарушения				Депресия Отклонения в сънищата Безсъние
Нарушения в нервната система	Замаяност			Парестезии Тремор Сомнолентност Главоболие Дисгеузия (отклонение във вкуса)
Нарушения на очите			Смущения в зрението	
Нарушения на ухото и лабиринта				Световъртеж Тинитус
Сърдечни нарушения			Хипертония Усложнена хипертония Сърдечна недостатъчност	Палпитации
Съдови нарушения				Зачервяване на лицето Горещина Васкулит



Система-Орган категории според MedDra	Чести >1/100, <1/10	Нечести >1/1000, <1/100	Редки >1/10000, <1/1000	Много редки/изолирани съобщения <1/10000
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения			Диспнея	Бронхоспазъм
Гастроинтестинални нарушения	Диспепсия Абдоминална болка Гадене Диария	Флатуленция Гастрит Констипация Повръщане Улцерации в устата	Мелена Гастроинтестинални улцерации Хеморагична диария Гастроинтестинални хеморагии	Стоматит Хематемеза Стомашна язва Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения				Хепатит
Нарушения на кожа и подкожна тъкан		Пруритус Обрив Дерматит Уртикария	Оток на лицето	Пурпура Екзема Тежки мукокутанни реакции
Бъбречни и уринарни нарушения				Нефротичен синдром Бъбречна недостатъчност
Нарушения в общото състояние и заболявания на мястото на приложение				Оток Умора Крампи в областта на краката
Изследвания	Повишени чернодробни ензими	Повишена урея в кръвта Повишен креатинин в кръвта		Повишена алкална фосфатаза в кръвта Повишено тегло

Друга категория нежелани реакции съобщени във връзка с НСПВС са:  
Много редки (<1/10000):  
Бъбречни и уринарни нарушения – Интерстициален нефрит





Вижте т. 4.4 и 4.5 за Предупреждения, Препоръки и Взаимодействия

#### 4.9. Предозиране

Липсват данни за хора относно последствията от предозиране с ацеклофенак. Симптомите могат да са: гадене, стомашна болка, замаяност, сомнолентност и главоболие.

Лечение: ако се налага стомашна промивка, активен въглен в повтарящи се дози. При необходимост антиацидни средства и друго симптоматично лечение.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

*Фармакотерапевтична група:* Противовъзпалителни и антиревматични продукти, не-стероиди.

*АТС код:* M01AB16

Ацеклофенак е не-стероидно вещество с противовъзпалителен и аналгетичен ефект. Счита се, че неговият механизъм на действие се дължи на инхибиране на простагландиновата синтеза.

#### 5.2. Фармакокинетични свойства

*Абсорбция:*

След перорален прием, ацеклофенак се резорбира бързо и неговата бионаличност е почти 100%. Пиковите плазмени концентрации се достигат приблизително 1.25 до 3 часа след приема. Тмах е забавено при едновременно прием с храна, докато степента на абсорбция не се повлиява.

*Разпределение:*

Ацеклофенак е свързан във висока степен с протеините (>99.7%). Ацеклофенак прониква в синовиалната течност, където концентрациите достигат приблизително 60% от тези в плазмата. Обемът на разпределение е приблизително 30L.

*Елиминация:*

Средният елиминационен полуживот е 4-4,3 часа. Клирънсът е приблизително 5 литра на час. Приблизително две трети от приложената доза се екскретира с урината, основно като конюгирани хидроксиметаболити. Само 1% от перорална единична доза се екскретира непроменен.

Ацеклофенак вероятно се метаболизира чрез CYP2C9 до основния си метаболит 4-ОН-ацеклофенак, чийто принос към клиничната активност вероятно е незначителен. Диклофенак и 4-ОН-диклофенак са открити извънредно много метаболити.



### *Характеристики при пациентите*

Няма промени във фармакокинетичните свойства на ацеклофенак при пациенти в напреднала възраст.

По бавна скорост на елиминация на ацеклофенак е открита при пациенти с намалена чернодробна функция след единична доза ацеклофенак. При многодозово проучване с 100 mg, еднократно дневно, няма разлика във фармакокинетичните параметри между пациенти с лека до умерена чернодробна цирроза и нормални лица.

При пациенти с леко до умерено нарушена бъбречна функция не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката след единична доза.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Подобно на другите НСПВС, ацеклофенак се понася зле от експериментални животни.

В допълнение, фармакокинетичните разлики между животни и човек правят трудна оценката на потенциалната токсичност на ацеклофенак. Все пак проучванията върху токсичността служещи си с максимално толерирани дози при всички видове животни, които метаболизират ацеклофенак в диклофенак и при маймуна (експозиция към непроменен ацеклофенак) не показват токсичност, равна на обикновено наблюдаваната при НСПВС.

Проучванията върху карциногенността при мишка (неизвестна системна експозиция на ацеклофенак) не показват никакъв карциногенен ефект и ацеклофенак е негативен в тестове за генотоксичност.

## **6. ФАРМАКОТЕХНИЧНИ ДАННИ**

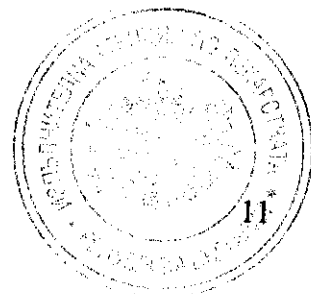
### **6.1. Съдържание на помощните вещества**

*Ядрото на таблетката съдържа:*

Микрокристална целулоза  
Натриев дикармелоза  
Полидон  
Глицерил палмитостеарат

*Формиращото покритие съдържа:*

Хидрокси пропил метилцелулоза  
Микрокристална целулоза  
Микрокристален целулозен ацетат  
Титанов диоксид



- 6.2. Несъвместимости**  
Не съществуват.
- 6.3. Срок на годност**  
4 години
- 6.4. Специални препоръки за съхранение**  
Да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява в оригинална опаковка.
- 6.5. Данни за опаковката**  
Блистер от PA/Al/PVC/Al.  
Един блистер съдържа 10 филмирани таблетки. 20,30 или 60 филмирани таблетки са опаковани в съгъваема картонена кутия. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.
- 6.6. Препоръки при употреба/манипулиране**  
Няма специални изисквания.  
Всеки употребен продукт или негоден материал трябва да се унищожи в съответствие с местните изисквания.
- 7. ПРИКЪПИТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**  
Gedeon Richter Plc,  
1103 Budapest,  
Gyömrői út 9-11,  
Hungary
- 8. НОМЪР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**  
20060000
- 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**  
22.02.2006
- 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**  
26 март 2007

