

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Digavar, 100 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg aceklofenaku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

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

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Digavar, 100 mg, tabletki powlekane jest wskazany do stosowania w łagodzeniu bólu i stanów zapalnych w chorobie zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów i zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa u dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

##### *Dorośli*

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

##### *Dzieci i młodzież*

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania aceklofenaku u dzieci, dlatego też nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku, u których częściej występują zaburzenia czynności nerek, układu sercowo-naczyniowego lub wątroby i którzy przyjmują jednocześnie inne leki, występuje zwiększone ryzyko poważnych skutków działań niepożądanych. Jeśli zastosowanie NLPZ zostało uznane za konieczne, należy przyjmować produkt leczniczy w najmniejszej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy czas. W czasie trwania terapii NLPZ pacjent powinien być regularnie monitorowany pod kątem wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego.

Farmakokinetyka aceklofenaku nie zmienia się u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki ani częstości przyjmowania produktu leczniczego.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie ma dowodów wskazujących na to, że konieczna jest zmiana dawkowania aceklofenaku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, ale należy zachować ostrożność, tak jak po stosowaniu innych NLPZ (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Istnieją pewne dowody wskazujące na to, że u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę aceklofenaku i dlatego zaleca się dawkę początkową wynoszącą 100 mg na dobę.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Digavar, 100 mg, tabletki powlekane jest przeznaczony do stosowania doustnego i należy go połykać w całości z odpowiednią ilością płynu.

Digavar najlepiej przyjmować w czasie posiłku lub po posiłku. Gdy aceklofenak był podawany zdrowym ochotnikom na czczo i po posiłku, stopień wchłaniania aceklofenaku nie ulegał zmianie, zmieniła się jedynie szybkość wchłaniania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Czynna lub nawracająca choroba wrzodowa (wrzód trawienny) lub krwawienie (dwa lub więcej odrębne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).

NLPZ są przeciwwskazane u pacjentów, u których występowały w przeszłości reakcje nadwrażliwości (np. astma, nieżyt błony śluzowej nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka) w odpowiedzi na ibuprofen, aspirynę lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Niewydolność wątroby i niewydolność nerek (patrz punkt 4.4).

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

Przebyte w przeszłości krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacja, związane z wcześniejszą terapią NLPZ.

Pacjenci z czynnymi krwawieniami lub skazą krwotoczną.

#### *Trzeci trymestr ciąży*

Produktu leczniczego Digavar nie należy przepisywać w czasie ciąży chyba że istnieją ku temu ważne powody. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Działania niepożądane mogą zostać ograniczone poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy czas pozwalający na kontrolowanie objawów (patrz punkt 4.2 oraz zagrożenia związane z układem pokarmowym i sercowo-naczyniowym wymienione poniżej).

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

### *Zaburzenia układu oddechowego*

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

### *Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, nerek i wątroby*

Przyjmowanie NLPZ może powodować zależne od dawki zmniejszenie wytwarzania prostaglandyn i wywoływać niewydolność nerek. Do osób szczególnie narażonych na taką reakcję należą pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, serca, niewydolnością wątroby, pacjenci przyjmujący diuretyki i osoby w podeszłym wieku. U takich osób wskazane jest monitorowanie czynności nerek (patrz także punkt 4.3).

### *Działanie na nerki*

Należy wziąć pod uwagę znaczenie prostaglandyn w utrzymywaniu przepływu krwi przez nerki u pacjentów z zaburzeniami czynności serca lub nerek, leczonych diuretykami lub po poważnych zabiegach chirurgicznych. Działanie na nerki jest zazwyczaj odwracalne po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Digavar.

### *Działanie na wątrobę*

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

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

### *Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe*

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

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

Terapię aceklofenakiem należy prowadzić ostrożnie i pod ścisłym nadzorem medycznym również u pacjentów, u których wcześniej wystąpiło krwawienie z naczyń mózgowych.

### *Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja*

Podczas stosowania każdego z NLPZ donoszono o występowaniu krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji, które mogą prowadzić do zgonu i które mogą pojawić się w dowolnym momencie leczenia, z ostrzegawczymi objawami lub bez nich, po przebytych poważnych incydentach dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ścisły nadzór medyczny jest konieczny u pacjentów z objawami wskazującymi na zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego, z wywiadem sugerującym występowanie wrzodów przewodu pokarmowego, z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Leśniowskiego-Crohna, ze skazą krwotoczną lub z zaburzeniami hematologicznymi.

Ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji rośnie wraz ze zwiększaniem dawki NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie z powikłaniami w postaci krwotoku lub perforacji (patrz punkt 4.3) oraz u pacjentów w podeszłym wieku. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki. U takich pacjentów, a także u pacjentów przyjmujących jednocześnie małą dawkę aspiryny lub inne leki mogące zwiększyć zagrożenie dla przewodu pokarmowego (patrz poniżej i punkt 4.5), należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami działającymi ochronnie (takimi jak mizoprostol czy inhibitory pompy protonowej).

Pacjenci, u których wystąpiło wcześniej działanie toksyczne na układ pokarmowy, szczególnie ci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszystkie nietypowe objawy ze strony przewodu pokarmowego (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego), zwłaszcza w początkowym etapie terapii.

Ostrożność jest zalecana u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą zwiększyć ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takie jak: doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, takie jak aspiryna (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia u pacjentów przyjmujących aceklofenak należy przerwać leczenie. Należy zachować ostrożność podczas stosowania NLPZ u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna) w wywiadzie, ponieważ może wystąpić zaostrzenie tych chorób (patrz punkt 4.8).

#### *SLE i mieszana choroba tkanki łącznej*

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

#### *Reakcje skórne*

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

Wyjątkowo, ospa wietrzna może prowadzić do poważnych powikłań w postaci zakażenia skóry i tkanek miękkich. W chwili obecnej nie można wykluczyć, że NLPZ przyczyniają się do zaostrzenia takich infekcji. Z tego powodu należy unikać stosowania aceklofenaku u pacjentów z ospą wietrzną.

#### *Zaburzenia płodności u kobiet*

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

#### *Reakcje nadwrażliwości*

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

#### *Zaburzenia hematologiczne*

Produkt leczniczy Digavar może odwracalnie hamować agregację płytek (patrz „Interakcje”: leki przeciwzakrzepowe).

Należy unikać stosowania aceklofenaku u pacjentów, u których w wyniku przyjmowania NLPZ bądź metamizolu rozwinęła się anemia, agranulocytoza lub małopłytkowość.

#### *Leczenie długotrwałe*

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

#### Sód

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### *Inne leki przeciwbólowe, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2*

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

#### *Leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi*

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

#### *Leki moczopędne*

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

#### *Glikozydy nasercowe, takie jak digoksyna*

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

#### *Lit*

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

#### *Metotreksat*

O możliwych interakcjach między NLPZ a metotreksatem należy pamiętać również wtedy, gdy stosowane są niskie dawki metotreksatu, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Gdy konieczna jest terapia skojarzona, należy monitorować czynność nerek. Należy zachować ostrożność, gdy NLPZ i metotreksat są przyjmowane w odstępie poniżej 24 godzin, ponieważ NLPZ mogą zwiększać stężenie metotreksatu w osoczu, co zwiększa jego toksyczność.

#### *Mifepryston*

NLPZ nie powinny być stosowane w ciągu 8–12 dni po przyjęciu mifeprystonu, ponieważ mogą osłabić jego działanie.

#### *Kortykosteroidy*

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

#### *Leki przeciwzakrzepowe*

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

#### *Antybiotyki chinolonowe*

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

#### *Leki przeciwplytkowe i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs, ang. selective serotonin reuptake inhibitors)*

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

#### *Cyklosporyna, takrolimus*

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

#### *Zydowudyna*

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

#### *Leki przeciwcukrzycowe*

W badaniach klinicznych wykazano, że diklofenak można podawać razem z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi bez wpływu na ich działanie kliniczne. Zgłaszano jednak indywidualne przypadki działania hipoglikemicznego i hiperglikemicznego. Z tego powodu przy stosowaniu produktu leczniczego Digavar, należy rozważyć dostosowanie dawki leków hipoglikemizujących.

#### *Inne NLPZ*

Jednoczesne przyjmowanie aspiryny lub innych NLPZ może zwiększyć częstość występowania działań niepożądanych, w tym ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania aceklofenaku w czasie ciąży. Zahamowanie syntezy prostaglandyn może wpłynąć niekorzystnie na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnej fazie ciąży zwiększa ryzyko poronienia, wady rozwojowej serca lub wytrzewienia. Ryzyko bezwzględne sercowo-naczyniowych wad rozwojowych wzrosło z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko to rośnie wraz ze wzrostem dawki i czasu trwania terapii.

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

Od 20 tygodnia ciąży stosowanie aceklofenaku może powodować małowodzie wskutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. W związku z tym w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać aceklofenaku, chyba że jest to wyraźnie

konieczne. Jeśli aceklofenak jest przyjmowany przez kobietę, która planuje ciążę lub która jest w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być jak najmniejsza, a czas stosowania produktu jak najkrótszy.

Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na aceklofenak przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania aceklofenaku.

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

- wady rozwojowe układu krążenia i oddechowego (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej);

natomiast u matki i noworodka, pod koniec ciąży:

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

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

#### Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących wydzielania aceklofenaku do mleka ludzkiego; nie zaobserwowano jednak przechodzenia znakowanego radioizotopem (<sup>14</sup>C) aceklofenaku do mleka karmiących szczurów.

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

#### Płodność

Stosowanie aceklofenaku może zaburzyć płodność u kobiet i nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. U kobiet, które mają problem z zajściem w ciążę lub są w trakcie diagnostyki niepłodności, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Digavar.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Po przyjęciu NLPZ możliwe są takie działania niepożądane, jak: zawroty głowy, senność, zmęczenie i zaburzenia widzenia. W przypadku wystąpienia takich objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### *Przewód pokarmowy*

Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Może wystąpić choroba wrzodowa, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym, szczególnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Podczas stosowania aceklofenaku zgłaszano nudności, wymioty, biegunkę, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej oraz zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie żołądka. Bardzo rzadko zgłaszano zapalenie trzustki.

#### *Nadwrażliwość*

Po przyjęciu NLPZ występowały reakcje nadwrażliwości. Mogą do nich należeć: (a) niespecyficzne reakcje alergiczne i anafilaksja, (b) reaktywność układu oddechowego obejmująca astmę, nasilenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność bądź (c) różne reakcje skórne, w tym wysypki różnego rodzaju, świąd, pokrzywka, plamica, obrzęk naczynioruchowy oraz rzadziej - dermatozy złuszczone i pęcherzowe (w tym nekroliza naskórka i rumień wielopostaciowy).

#### *Układ krążenia i naczynia mózgowe*

W związku ze stosowaniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęku, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

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

Inne, rzadziej zgłaszane działania niepożądane obejmują:

#### *Nerki*

Śródmiąższowe zapalenie nerek.

#### *Wątroba*

Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczka.

#### *Układ nerwowy i narządy zmysłów*

Zapalenie nerwu wzrokowego; zgłaszano aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (szczególnie u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) z objawami, takimi jak: sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka lub dezorientacja (patrz punkt 4.4), splątanie, omamy i senność.

#### *Układ krwiotwórczy*

Agranulocytoza, anemia aplastyczna.

#### *Skóra*

Reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (bardzo rzadko). Nadwrażliwość na światło.

Wyjątkowo zgłaszano przypadki poważnych zakażeń skóry i tkanek miękkich, będących powikłaniami po ospie wietrznej, związanych z przyjmowaniem NLPZ.

W przypadku wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych należy przerwać leczenie produktem leczniczym Digavar.

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

<b><u>Klasyfikacja układów i narządów</u></b>	<b><u>Często</u></b>	<b><u>Niezbyt często</u></b>	<b><u>Rzadko</u></b>	<b><u>Bardzo rzadko/ pojedyncze przypadki</u></b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			Niedokrwistość	Granulocytopenia Małopłytkowość Neutropenia Niedokrwistość hemolityczna
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Reakcja anafilaktyczna (w tym wstrząs)	



			Reakcje nadwrażliwości	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				Hiperkaliemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				Depresja Koszmary senne Bezsenność
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zawroty głowy			Parestezje Drżenie Senność Ból głowy Zaburzenia smaku
<b>Zaburzenia oka</b>			Zaburzenia widzenia	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>				Zawroty głowy Szumy uszne
<b>Zaburzenia serca</b>			Niewydolność serca	Kołatanie serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			Nadciśnienie tętnicze	Nagłe zaczerwienienie twarzy Nagłe uderzenia gorąca Zapalenie naczyń
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			Duszność	Skurcz oskrzeli Stridor/świsł krtaniowy
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Niestrawność Ból brzucha Nudności Biegunka	Wzdęcia Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaparcia Wymioty Owrzodzenie jamy ustnej	Smolisty stolec Krwawienie z przewodu pokarmowego Owrzodzenie przewodu pokarmowego	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Perforacja jelita Zaostrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego Krwiste wymioty Zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych			Uszkodzenie wątroby (w tym zapalenie wątroby) Żółtaczka Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Świąd Wysypka Zapalenie skóry Pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy	Plamica Ostre reakcje śluzówkowo-skórne (w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)

<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		Niewydolność nerek Zespół nerczycowy
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				Obrzęk Zmęczenie kurcze nóg
<b>Badania diagnostyczne</b>				Zwiększenie masy ciała

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Leczenie ostrego zatrucia NLPZ zasadniczo ma charakter leczenia podtrzymującego i objawowego.

##### Objawy

Objawy to ból głowy, nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, podrażnienie przewodu pokarmowego i krwawienie z przewodu pokarmowego, rzadko biegunka, dezorientacja, pobudzenie, śpiączka, senność, nieukładowe zawroty głowy, szumy uszne, hipotensja, depresja oddechowa, omdlenie, czasem drgawki. W przypadkach silnego zatrucia może wystąpić ostra niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby.

##### Podjęmowane działania lecznicze

Pacjenci powinni być leczeni objawowo zgodnie z potrzebami.

W ciągu godziny od przyjęcia potencjalnie toksycznej dawki należy rozważyć podanie węgla aktywnego. U osób dorosłych jako alternatywę należy rozważyć wykonanie płukania żołądka w ciągu godziny od przyjęcia dawki potencjalnie zagrażającej życiu.

Niektóre zabiegi, takie jak dializa czy hemoperfuzja, są prawdopodobnie nieskuteczne w usuwaniu NLPZ, ponieważ leki te w znacznym stopniu wiążą się z białkami i są szybko metabolizowane.

Należy zapewnić odpowiednią diurezę.

Należy starannie monitorować czynność nerek i wątroby.

Pacjentów należy obserwować przez co najmniej cztery godziny po przyjęciu potencjalnie toksycznej dawki.

W przypadku częstych lub przedłużających się drgawek pacjentom należy podać diazepam dożylnie.

Stan kliniczny pacjenta może wymagać podjęcia innych działań.

Leczenie ostrego zatrucia aceklofenakiem przyjętym drogą doustną zasadniczo obejmuje leczenie podtrzymujące i zwalczanie objawów, takich jak hipotensja, niewydolność nerek, drgawki, podrażnienie przewodu pokarmowego oraz depresja oddechowa.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, niesteroidowe, pochodne kwasu octowego i podobne substancje, kod ATC: M01AB16.

Aceklofenak jest niesteroidowym lekiem o wyraźnie zaznaczonych właściwościach przeciwzapalnych i przeciwbólowych.

Mechanizm działania aceklofenaku opiera się głównie na hamowaniu syntezy prostaglandyn. Aceklofenak jest silnym inhibitorem enzymu cyklooksygenazy, który bierze udział w powstawaniu prostaglandyn.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu doustnym aceklofenak jest szybko i całkowicie wchłaniany w postaci niezmienionej. Najwyższe stężenie w osoczu osiąga po około 1,25 do 3,00 godzin od podania. Aceklofenak przechodzi do mazi stawowej, gdzie jego stężenie osiąga w przybliżeniu 57% stężenia w osoczu. Objętość dystrybucji wynosi około 25 l.

Średni okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 4 godzin. Aceklofenak w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 99%). Krąży w organizmie przeważnie w postaci niezmienionej. Główny metabolit wykrywany w osoczu to 4'-hydroksyaceklofenak. Mniej więcej dwie trzecie podanej dawki jest wydalane wraz z moczem, w większości w postaci hydroksylowych metabolitów.

U osób w podeszłym wieku nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce aceklofenaku.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Wyniki badań przedklinicznych przeprowadzonych dla aceklofenaku pokrywają się z rezultatami oczekiwanymi dla NLPZ. Głównym docelowym układem był przewód pokarmowy. Nie uzyskano wyników nieoczekiwanych.

Na podstawie trzech badań *in vitro* i jednego *in vivo*, przeprowadzonych na myszach, ustalono, że aceklofenak nie ma działania mutagennego.

Nie wykryto działania kancerogennego aceklofenaku ani u myszy, ani u szczurów.

Badania na zwierzętach wskazują, że nie ma dowodów na działanie teratogenne u szczurów, chociaż ekspozycja ogólnoustrojowa była niska, a skutkiem leczenia królików aceklofenakiem (10 mg/kg/na dobę) były różne zmiany morfologiczne u niektórych płodów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa  
Kopowidon  
Talk  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Glicerolu distearynian

*Otoczka tabletki (Opadry O3A0280002):*  
Hypromeloza 2910 6 mPa (E 464)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Polioksylołu stearynian (Makrogol) 40 (typ I)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt leczniczy Digavar, 100 mg, tabletki powlekane jest pakowany w blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium umieszczone w tekturowych pudełkach zawierających po 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 lub 180 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

23503

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.10.2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2020.10.29

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

16.05.2023 r.