

# ACEKLOFENAK – INNY NIŻ WSZYSTKIE LEK PRZECIWZAPALNY BEZPOŚREDNIO CHRONIĄCY STAWY

## ACECLOFENAC – DIFFERENT THAN ANY ANTI-INFLAMMATORY DRUG DIRECTLY PROTECTING THE JOINTS

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

### Streszczenie

Aceklofenak to przedstawiciel niesteroidowych leków przeciwzapalnych o silnym działaniu przeciwzapalnym. Choć utarło się, że jest on prolekiem diklofenaku, nie jest to stwierdzenie całkowicie słuszne. Niedawno przeprowadzone badania farmakokinetyczne wykazały, że u ludzi aceklofenak jest metabolizowany do diklofenaku w niewielkim stopniu, sięgającym zaledwie kilku procent. Za brakiem silnego powiązania pomiędzy działaniem diklofenaku i aceklofenaku przemawiają również wyniki badań klinicznych porównujących bezpośrednio te leki. Aceklofenak to lek skuteczny o korzystnym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza pod kątem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w porównaniu z diklofenakiem i nieselektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy. Ponadto lek ten wpływa ochronnie na chrząstkę stawową.

**Słowa kluczowe:** aceklofenak, leczenie bólu, NLPZ, bezpieczeństwo terapii

### Abstract

Aceclofenac belongs to a group of NSAIDs characterized by a strong anti-inflammatory effect. Although it was assumed that it is a prodrug of diclofenac, this is not a completely true statement. Recent pharmacokinetic studies have shown that aceclofenac is slightly metabolized to diclofenac in humans, reaching only a few percent. The absence of a strong association between diclofenac and aceclofenac is also supported by the results of clinical trials that directly compare these two drugs. Aceclofenac is an effective drug with a good safety profile, especially for side effects from the gastrointestinal tract, compared to diclofenac and non-selective cyclooxygenase inhibitors. In addition, this drug has a protection effect for articular cartilage.

**Key words:** aceclofenac, pain treatment, NSAID, safety of therapy

Aceklofenak należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) z grupy pochodnych kwasu fenylooctowego. Jest stosowany w leczeniu bólu na wszystkich szczeblach drabiny analgetycznej wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Ma silne działanie przeciwzapalne oraz rzadziej wykorzystywane działanie przeciwgorączkowe. Utarło się przekonanie, że duża skuteczność kliniczna tego leku wynika z faktu, iż jest on tak naprawdę prolekiem, z którego w organizmie człowieka powstaje diklofenak, czyli znany od wielu lat lek z tej samej grupy. Okazuje się jednak, że takie określenie nie jest całkowicie słuszne. W istocie zarówno sam aceklofenak, jak i jego bezpośredni metabolit odpowiadają za silne działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. Istnieją liczne dowody na poparcie powyższego stwierdzenia.

Przed wszystkim aceklofenak nie jest u ludzi metabolizowany głównie do diklofenaku. Takie zjawisko obserwuje się u szczurów, na których prowadzono początkowo większość badań eksperymentalnych i obserwacja ta pokutuje do dzisiaj w postrzeganiu aceklofenaku jako proleku [1]. Dopiero niedawno przeprowadzone dokładne

badania farmakokinetyczne u ludzi wykazały, że aceklofenak jest metabolizowany do diklofenaku w niewielkim stopniu, sięgającym zaledwie kilku procent [2]. Również stężenia aceklofenaku we krwi są kilkudziesięciokrotnie większe niż powstającego z niego na skutek metabolizmu wątrobowego diklofenaku [3]. Ponadto warto zauważyć, że stężenie diklofenaku powstałego z aceklofenaku jest wielokrotnie mniejsze niż w trakcie stosowania diklofenaku w dawkach terapeutycznych [4]. Wydaje się zatem, że za kliniczny efekt aceklofenaku odpowiada on sam oraz jego główny, aktywny metabolit, czyli 4'-hydroksyaceklofenak (4'-HOACE). Wśród zalet aceklofenaku nie można zapominać o preferencyjnej selektywności aceklofenaku względem cyklooksygenazy 2 (COX-2) indukowanej w czasie stanu zapalnego, a tylko nieznacznym hamowaniu funkcji konstytutywnej COX-1, odpowiadającej za syntezę prostaglandyn w nerkach i naczyń krwionośnych. Ma to prawdopodobnie duże znaczenie dla korzystnego profilu bezpieczeństwa aceklofenaku, zwłaszcza z punktu widzenia powikłań nerkowych i sercowo-naczyniowych.

Za brakiem silnego powiązania pomiędzy działaniem diklofenaku i aceklofenaku przemawiają również wyniki badań klinicznych porównujących bezpośrednio te preparaty [4]. Obydwa są skuteczne m.in. w leczeniu bólu w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zespołów bólowych kręgosłupa oraz po ekstrakcji zębów. Dogłębna analiza wyników wskazuje nawet na niewielką przewagę aceklofenaku pod względem efektu przeciwbólowego, ale jego zasadnicza zaleta tkwi przede wszystkim w znacznie korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, który manifestuje się mniejszą częstością występowania działań niepożądanych, takich jak: dyspepsja, ból brzucha, nudności i wymioty. Stanowi to istotną podstawę do tego, aby nie traktować aceklofenaku jako proleku diklofenaku, gdyż w czasie stosowania tego drugiego często zgłaszane są dolegliwości z przewodu pokarmowego. Bezpieczeństwo i skuteczność aceklofenaku są porównywalne również z bezpieczeństwem i skutecznością etorykoksylu (selektywnego inhibitora COX-2) [5]. W przedstawionym powyżej badaniu za stosowaniem aceklofenaku przemawiał neutralny wpływ na wysokość ciśnienia tętniczego oraz mniejszy koszt stosowanej terapii. **Potwierdzenie powyższych obserwacji znajduje odzwierciedlenie w wynikach raportu SOS (Safety Of Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs) Komisji Europejskiej [6], w którym stosowanie aceklofenaku w porównaniu z innymi NLPZ wiązało się z najmniejszym ryzykiem zawału serca i hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Informacje te są zgodne z danymi pochodzącymi z systemu nadzoru nad działaniami niepożądanymi leków we Francji. Dane te wskazują na niezwykle niskie wskaźniki zdarzeń niepożądanych (w tym z przewodu pokarmowe-**

**go i układu sercowo-naczyniowego) w czasie stosowania aceklofenaku w porównaniu z innymi NLPZ [7].** Ponadto liczne badania doświadczalne pokazują unikalne plejotropowe działanie aceklofenaku. Plejotropowe, czyli szersze niż wynikające jedynie z podstawowego mechanizmu działania. Aceklofenak jest lekiem chondroprotektynym, ograniczającym miejscową syntezę czynników zapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumour necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), interleukina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) czy interleukina 6 (IL-6) oraz tlenku azotu w stawie objętym procesem chorobowym. Ponadto aceklofenak pobudza tworzenie macierzy chrząstki i wzmacnia syntezę hialuronianu. Z kolei aktywny metabolit 4'-HOACE bezpośrednio zmniejsza produkcję metaloproteinaz, które są zaangażowane w destrukcję chrząstek stawowych [8].

Dodatkowe nadzieje na dalszą poprawę bezpieczeństwa leczenia aceklofenakiem wiąże się z syntezą nowych, zmodyfikowanych cząsteczek leku, które w jeszcze mniejszym stopniu będą uszkadzały błonę śluzową przewodu pokarmowego [9].

Podsumowując – aceklofenak to skuteczny lek z grupy NLPZ cechujący się korzystnym profilem bezpieczeństwa, zwłaszcza pod kątem powikłań ze strony przewodu pokarmowego, w porównaniu z diklofenakiem i nieselektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy. Na szczególną uwagę zasługują bezpośrednie efekty ochronne leku oraz jego metabolitów wywierane na chrząstkę stawową. **Ponadto w świetle ostatnich doniesień niekorzystne działanie na układ sercowo-naczyniowy jest dla aceklofenaku najniższe wśród NLPZ, chociaż zawsze gdy stosowane są leki tej grupy, obowiązuje skrupulatna ocena wyrównania ciśnienia tętniczego, oraz wydolności serca.**

## PIŚMIENNICTWO

1. Taskiran M, Tasdemir A, Ayyildiz N. Acute effects of aceclofenac, COX-2 inhibitor, on penicillin-induced epileptiform activity. *Brain Res Bull* 2017; 130: 42-46.
2. Szatek E. Aceklofenak – wielokierunkowy mechanizm działania przeciwzapalnego. *Farm Współczesna* 2015: 1-5.
3. Kim E, Ihm C, Kang W. Modeling of aceclofenac metabolism to major metabolites in healthy volunteers. *Drug Metab Pharmacokin* 2016; 31: 458-463.
4. Vohra F, Raut A. Comparative efficacy, safety, and tolerability of diclofenac and aceclofenac in musculoskeletal pain management: A systematic review. *Indian J Pain* 2016; 30: 3.
5. Muppur A, Anitha N. Comparative study of Aceclofenac with Etoricoxib on degree of analgesia and assessment of incidence of hypertension and peptic ulcer in rheumatoid arthritis patients. *J Dent Med Sci* 2014: 34-40.
6. Final Report – SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) [Internet]. Dostępne na: [http://cordis.europa.eu/publication/rcn/14115\\_en.html](http://cordis.europa.eu/publication/rcn/14115_en.html).
7. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL, Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006: Adverse drug reactions related to oral NSAIDs' use. *Fundam Clin Pharmacol* 2013; 2: 223-230.
8. Szatek E, Grzeškowiak E. Aceklofenak – NLPZ preferencyjnie hamujący cyklooksygenazę 2 o działaniu chondroprotektynym. *Geriatrics* 2016; 6: 158-165.
9. Rasheed A, Yalavarthi PR, Cherampambal H i wsp. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Acrylate-Based Gastrosparring NSAID Prodrugs: NSAID Prodrugs. *Arch Pharm (Weinheim)* 2017; 350: 1600325.



# BIOFENAC<sup>®</sup>

## aceklufenak

**Bo bezpieczeństwo ma znaczenie**

**Aceklufenak, np. BIOFENAC<sup>®</sup> wykazuje:**



**jedno z najniższych\* ryzyk zawału serca i hospitalizacji z powodu niewydolności serca<sup>1</sup>**



**najmniejsze\* ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego<sup>2</sup>**



**unikatowe\* działanie chondroprotekcyjne<sup>3</sup>**



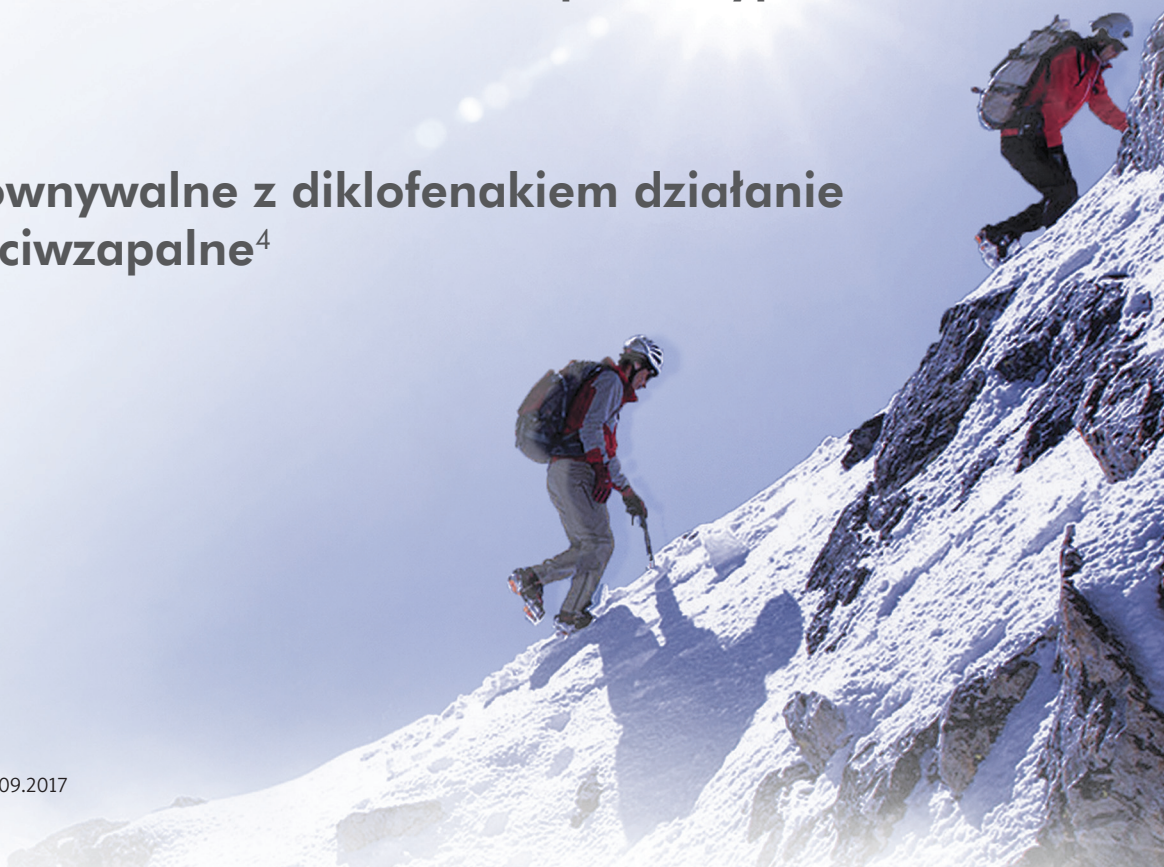
**porównywalne z diklofenakiem działanie przeciwzapalne<sup>4</sup>**



GEDEON RICHTER

\* Spośród NLPZ

RGD:87040/PL 11.09.2017



## Bo bezpieczeństwo ma znaczenie



**BIOFENAC (Aceclofenacum) Skład:** Biofenac 100mg - tabletki powlekane – każda tabletki zawiera 100mg aceklofenaku. Biofenac, 100 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej - każda saszetka zawiera 100 mg aceklofenaku.

**Substancje pomocnicze o znanym działaniu:** każda saszetka zawiera 2,64 g sorbitolu i 10 mg aspartamu. **Postać farmaceutyczna:** Biofenac 100mg - tabletki powlekane. Biofenac, 100 mg - proszek do sporządzania zawiesiny doustnej: Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Proszek barwy białej lub kremowobiałej o zapachu charakterystycznym dla zastosowanych kompozycji zapachowych. **Opakowanie:** Biofenac 100mg - tabletki powlekane - 20, 60 tabletek. Biofenac, 100 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej: 3 g proszku w jednodawkowej saszetce Papier/Aluminium/LDPE. 20 saszetek jednodawkowych pakowanych w pudełko tekturowe. **Wskazania:** Objawowe leczenie bólu i stanów zapalnych w chorobie zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. **Dawkowanie i sposób podawania:** Biofenac, 100 mg, tabletki powlekane - tabletki Biofenac są przeznaczone do stosowania doustnego i należy je przyjmować z co najmniej połową szklanki płynu. Biofenac może być przyjmowany z jedzeniem. **Dorośli:** Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 200 mg, stosowana w dwóch dawkach podzielonych po 100 mg, czyli jedna tabletki rano i jedna wieczorem. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Zwykle nie jest wymagane zmniejszenie dawki, należy jednak wziąć pod uwagę środki ostrożności. **Dzieci i młodzież:** Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci i młodzieży. **Niewydolność wątroby:** U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby dawkę aceklofenaku należy zmniejszyć. Zalecana dawka początkowa wynosi 100 mg na dobę. **Niewydolność nerek:** Brak danych dotyczących konieczności zmiany dawkowania aceklofenaku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, zaleca się natomiast zachowanie ostrożności. **Dzieci i młodzież:** Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci i młodzieży. **Niewydolność wątroby:** U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby dawkę aceklofenaku należy zmniejszyć. Zalecana dawka początkowa wynosi 100 mg na dobę. **Niewydolność nerek:** Brak danych dotyczących konieczności zmiany dawkowania aceklofenaku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, zaleca się natomiast zachowanie ostrożności. **Występowanie działań niepożądanych można ograniczyć stosując produkt w najmniejszej skutecznej dawce i nie dłużej niż to konieczne do kontrolowania objawów. **Przeciwwskazania:** Stosowanie aceklofenaku jest przeciwwskazane w następujących sytuacjach: u pacjentów z nadwrażliwością na aceklofenak lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego; u pacjentów, u których stosowanie substancji o podobnym mechanizmie działania (np. kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych - NLPZ) powoduje wystąpienie ataków astmy, skurcz oskrzeli, ostre zapalenie błony śluzowej nosa lub pokrzywkę lub też u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na te leki; u pacjentów z krwawieniem lub u których występują choroby związane z krwawieniem; u pacjentów, u których występowało krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego związane z cięższym leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi; u pacjentów z czynną lub nawracającą chorobą wrzodową żołądka lub krwawieniem (dwa lub więcej odrębne epizody stwierdzonej owrozdzenia lub krwawienia); u pacjentów z ciężką niewydolnością serca; u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek; podczas ostatnich trzech miesięcy ciąży. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Biofenac z lekami z grupy NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy COX-2. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych można zmniejszyć poprzez stosowanie najmniejszych skutecznych dawek przez najkrótszy czas konieczny do kontrolowania objawów. **Działanie na układ pokarmowy:** Zgłaszano występowanie krwawienia, owrozdzenia lub perforacji układu pokarmowego, które mogą prowadzić do śmierci, podczas stosowania wszystkich leków NLPZ w dowolnym momencie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub bez nich lub u pacjentów, u których wcześniej występowały ciężkie zaburzenia dotyczące układu pokarmowego. Ryzyko wystąpienia krwawienia, owrozdzenia lub perforacji przewodu pokarmowego rośnie wraz ze zwiększaniem dawek leków z grupy NLPZ u pacjentów z owrozdzeniami w wywiadzie, zwłaszcza powikłanymi krwawieniem lub perforacją, oraz u pacjentów w wieku podeszłym. U tych pacjentów należy rozpoczynać leczenie od najmniejszej dostępnej dawki. Należy rozważyć zastosowanie skojarzonego leczenia lekami ochronnymi (np. mizoprostol lub inhibitor pompy protonowej) u tych pacjentów, jak również u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków zwiększających ryzyko dotyczące układu pokarmowego. Pacjenci, u których wystąpiły działania toksyczne na układ pokarmowy, szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać każde niepokojące objawy dotyczące jamy brzusznej (zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego) szczególnie w początkowym okresie leczenia. Należy zalecić ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie leki, które mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia owrozdzenia lub krwawienia, takie jak kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwfibrinolityczne, takie jak kwas acetylosalicylowy. Jeżeli u pacjenta stosującego produkt leczniczy Biofenac wystąpi krwawienie lub owrozdzenie układu pokarmowego, należy przerwać leczenie. Leki z grupy NLPZ należy stosować ostrożnie oraz pod ścisłym nadzorem lekarzem u pacjentów z objawami wskazującymi na schorzenia górnego lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego, z wywiadem wskazującym na owrozdzenie, krwawienia lub perforację przewodu pokarmowego, wrzodzące zapalenie okrężnicy, chorobę Crohna i skazę krwotoczną lub zaburzenia hematologiczne, ponieważ może to powodować zaostrenie objawów. **Działanie na układ sercowo-naczyniowy oraz na krążenie mózgowe:** Wymagane jest odpowiednie monitorowanie i opieka u pacjentów ze stwierdzeniem w wywiadzie nadciśnieniem tętniczym i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoiną niewydolnością serca, ponieważ zgłaszano występowanie zatrzymania płynów i obrzęków w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ. Aceklofenak należy stosować bardzo ostrożnie u pacjentów z zaburzoną niewydolnością serca (klasa I wg NYHA) oraz u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń dotyczących układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu). Produkt ten należy stosować możliwie jak najkrócej i w najmniejszej skutecznej dawce dobowej, ze względu na możliwość nasilenia ryzyka dotyczącego układu krążenia po zastosowaniu aceklofenaku w dużych dawkach i długotrwale. Należy okresowo kontrolować konieczność kontynuacji leczenia objawowego i odpowiedź na leczenie. Aceklofenak należy również stosować ostrożnie i pod ścisłą kontrolą lekarską u pacjentów z krwawieniem w obrębie naczyń mózgowych w wywiadzie. **Działanie na nerki:** Podawanie leków z grupy NLPZ może powodować zależne od dawki zmniejszenie wytwarzania prostaglandyn i wywoływać niewydolność nerek. Należy wziąć pod uwagę znaczenie prostaglandyn w utrzymywaniu przepływu krwi przez nerki u pacjentów z zaburzeniami czynności serca lub nerek, niewydolnością wątroby, u pacjentów stosujących leki moczopędne lub po zabiegach operacyjnych oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Należy monitorować pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek oraz zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z innymi chorobami predysponującymi do wystąpienia zatrzymania płynów. W tej grupie pacjentów stosowanie leków z grupy NLPZ może spowodować pogorszenie czynności nerek i zatrzymanie płynów. Ostrożnie należy stosować produkt leczniczy również u pacjentów otrzymujących diuretyki lub u których z innych powodów występuje ryzyko hipowolemii. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę oraz regularnie monitorować czynność nerek. Działanie na nerki jest zazwyczaj odwracalne po zaprzestaniu stosowania aceklofenaku. **Działanie na wątrobę:** U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby konieczny jest ścisły nadzór lekarski. Należy odstawić aceklofenak gdy 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). Może wystąpić zapalenie wątroby bez objawów prodromalnych. Stosowanie leków z grupy NLPZ u pacjentów z porfią wątrobową może spowodować wystąpienie ataku. **Nadwrażliwość i reakcje skórne:** Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, mogą wystąpić reakcje alergiczne, w tym, reakcje anafilaktyczne lub anafilaktyoidalne, bez wcześniejszej ekspozycji na produkt. Rzadko zgłaszano ciężkie reakcje alergiczne związane ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu, w tym złośliwego zapalenia skóry, zespół Stevens-Johnsona oraz toksyczne oddzielenie się naskórka. Wydaje się, że najcięższe ryzyko wystąpienia tych reakcji występuje na początku leczenia, a w większości przypadków rozpoczyna się one w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Stosowanie produktu leczniczego Biofenac należy przerwać w momencie pierwszego pojawienia się wysypki skórnej, uszkodzenia błon śluzowych lub jakichkolwiek objawów nadwrażliwości. W wyjątkowych przypadkach wirus ospy wietrznej może powodować ciężkie i skomplikowane infekcje błon śluzowych i tkanek miękkich. Jak do tej pory nie można wykluczyć roli leków z grupy NLPZ w zastrzeżeniu przebiegu tych infekcji. Dlatego też zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Biofenac w przypadku ospy wietrznej. **Zaburzenia hematologiczne:** Aceklofenak może odwracalnie zahamować agregację płytek krwi. **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. **Pacjenci w podeszłym wieku:** U pacjentów w podeszłym wieku działania niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy NLPZ występują z większą częstością, zwłaszcza perforacja i krwawienie z przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Krwawienie i (lub) perforacja przewodu pokarmowego mają często cięższy przebieg i mogą wystąpić bez objawów ostrzegawczych lub po raz pierwszy, w dowolnym momencie leczenia. Ponadto u pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo zaburzenia czynności nerek, układu sercowo-naczyniowego lub wątroby. **Leczenie długotrwałe:** Wszystkim pacjentów, którzy stosują długotrwale leki z grupy NLPZ należy w ramach środków ostrożności monitorować (np. badania czynności nerek i wątroby i morfologia krwi). Aceklofenak należy stosować ostrożnie i pod ścisłym nadzorem lekarzem u pacjentów z tocznieniem rumieniowatym układowym, porfią lub zaburzeniami hematopoezy lub krzepnięcia. **Ciąża i laktacja:** Stosowanie produktu leczniczego Biofenac jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży. Nie wiadomo czy aceklofenak jest wydzielaany z mlekiem u ludzi. Jednakże odnotowano nieznaczne przenikanie aceklofenaku znaczonego radioaktywnie (<sup>14</sup>C) do mleka u szczerów. Decyzję dotyczącą kontynuacji lub przerwania karmienia piersią lub dotyczącą kontynuacji lub przerwania stosowania produktu leczniczego Biofenac należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści płynące z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego Biofenac dla kobiety. **Podność:** Biofenac, podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu hamującym na cyklooksygenazę i (lub) syntezę prostaglandyn, może niekorzystnie wpływać na płodność i nie jest zalecane u kobiet starających się zajść w ciążę. Należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Biofenac u kobiet mających trudności w zajściu w ciążę lub poddającym się badaniom dotyczącym niepłodności. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:** Pacjenci, u których podczas stosowania leków z grupy NLPZ wystąpią zawroty głowy lub inne objawy ze strony układu nerwowego nie powinni kierować pojazdami ani obsługiwać maszyn. **Działania niepożądane:** Przewod pokarmowy: Najczęściej obserwowane działania niepożądane wiązały się z działaniem produktu na przewód pokarmowy. Po zastosowaniu NLPZ mogą wystąpić: owrozdzenie, perforacja, krwawienie i przewód pokarmowego, czasami śmiertelne, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Zgłaszane były także przypadki nudności, wymiotów, biegunki, wzdęć, zaparc, niestrawności, bólów brzucha, smolistych stolców, krwawych wymiotów, wrzodzącego zapalenia jamy ustnej, zaostrenia przebiegu wrzodzącego zapalenia jelita i choroby Crohna. Znacznie rzadziej zgłaszane były przypadki zapalenia błony śluzowej żołądka. Podczas przyjmowania NLPZ zgłaszane były także obrzęki, nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca. Inne bardzo rzadkie (<1/10 000) oddziaływania narządowe opisywane w związku ze stosowaniem NLPZ to: Zaburzenia nerek i układu moczowego – śródmiąższowe zapalenie nerek. Reakcje pęcherzykowe w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka. Wyjątkowo, stosowanie NLPZ w czasie ospy wietrznej może wywołać poważne komplikacje dotyczące naskórka i tkanek miękkich. **Często (≥1/100 do <1/10):** zawroty głowy, niestrawność, ból brzucha, nudności, biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferaz. **Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100):** wzdęcia z oddawaniem gazów, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, wymioty, owrozdzenie jamy ustnej, świąd, wysypka, zapalenie skóry, pokrzywka, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi. **Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000):** niedokrwistość, reakcje anafilaktyczne (w tym wstrząs), nadwrażliwość, zaburzenia widzenia, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, zaostrenie, nadciśnienie tętnicze, duszność, smoliste stolce, owrozdzenie przewodu pokarmowego, krwawe biegunki, krwawienie z przewodu pokarmowego, obrzęk naczyńioruchowy. **Bardzo rzadko (<1/10 000):** zahamowanie czynności szpiku kostnego, granulocytopenia, trombocytopenia, neutropenia, niedokrwistość hemolityczna, hiperkalemia, depresja, koszmarny sen, bezsenność, parastezje, drżenie, senność, ból głowy, zaburzenia smaku, zawroty głowy, szumy uszne, kołatanie serca, zaczerwienienie twarzy, uduszenie gorąca, zapalenie nerek, skurcz oskrzeli, zapalenie jamy ustnej, krwawe wymioty, owrozdzenie żołądka, perforacja przewodu pokarmowego, zaostrenie wrzodzącego zapalenia okrężnicy i choroby Crohna, zapalenie trzustki, uszkodzenie wątroby, (w tym zapalenie wątroby), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, płamica, wyprysk, ciężkie reakcje skórne i błony śluzowej (w tym zespół Stevensa-Johnsona i martwiczo toksyczne-rozplywna naskórka), zespół nerczycowy, niewydolność nerek, obrzęk, zmęczenie, skurcze mięśni nóg, zwiększenie masy ciała. **Numer Pozwolenia MZ:** Biofenac 100mg - tabletki powlekane - 18405, Biofenac, 100 mg, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej - 18406 **Kategoria dostępności:** Wydawane z przepisu lekarza - Rp. **Podmiot odpowiedzialny:** Gedeon Richter Polska Spółka z o.o. ul. ks. J. Poniańskiego 5, 05-825 Grodzisk Mazowiecki. **Podmiot prowadzący reklamę:** Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o.o. ul. Franciszka Klimczaka 1, 02 - 797 Warszawa. tel. +48-22-593-93-00, fax: +48-22-642-23-54. **Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją medyczną zawartą w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), znajdującą się w Dziale Medycznym:** Gedeon Richter Polska Spółka z o.o. ul. ks. J. Poniańskiego 5, 05-825 Grodzisk Mazowiecki, tel.: +48-22-755-96-25; fax: +48-22-55-96-24 **24-godzinny System Informacji Medycznej oraz zgłaszanie działań niepożądanych:** +48-22-755-96-48 **Adres e-mail:** lekalert@grodzisk.rgnet.org.**

### Literatura:

1. Final Report - S05 (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs) [Internet]. Available from: [http://cordis.europa.eu/publication/rcn/14115\\_en.html](http://cordis.europa.eu/publication/rcn/14115_en.html)
2. Castelsaque J. et al. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the S05 Project). Drug Saf 2012; 35 (12): 1127-1146
3. Rupinski R.: Aceklofenak – działanie chondroprotektcyjne w chorobie zwyrodnieniowej stawów. Medycyna Faktów, 2013, 6/1(18)
4. M.Dooley, C.M. Spencer, C.J. Dunn. Aceclofenac – Reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. Drugs 2001; 61 (9): 1351-1378