

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aceclofenac EG 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg aceclofenac.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van 8 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aceclofenac EG is geïndiceerd ter verlichting van de pijn en ontstekingsverschijnselen van artrose, reumatoïde artritis en spondylitis ankylosans bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Indien gebruik wordt gemaakt van de laagste werkzame dosering gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Volwassenen

De aanbevolen dosis bedraagt 200 mg per dag, ingenomen in twee afzonderlijke doses van 100 mg, één tablet 's ochtends en één 's avonds.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van Aceclofenac EG bij kinderen en daarom wordt gebruik bij kinderen niet aanbevolen.

Ouderen

Ouderen, bij wie de kans groter is dat ze een verminderde nier-, cardiovasculaire of leverfunctie hebben en gelijktijdig andere medicatie gebruiken, lopen een verhoogd risico op de ernstige gevolgen van bijwerkingen. Als een NSAID noodzakelijk wordt geacht, dienen voorzorgsmaatregelen genomen te worden bij de behandeling van oudere patiënten en dient de laagste effectieve dosis gebruikt te worden gedurende de kortst mogelijke periode. Tijdens de behandeling met een NSAID dient de patiënt regelmatig gecontroleerd te worden op gastro-intestinale bloedingen. De farmacokinetiek van Aceclofenac EG verandert niet bij oudere patiënten, en daarom is het niet nodig de dosering of de doseringsfrequentie aan te passen.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er zijn geen aanwijzingen dat de dosering van Aceclofenac EG aangepast moet worden bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie. Net als met andere NSAID's is echter voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er zijn enkele aanwijzingen dat de dosis van Aceclofenac EG verlaagd moet worden bij patiënten met leverinsufficiëntie, en wel tot een aanvangsdosis van 100 mg per dag.

Wijze van toediening

Aceclofenac EG is beschikbaar voor orale toediening en dienen in hun geheel met voldoende vloeistof ingeslikt te worden.

De tabletten worden best met voedsel of na een maaltijd ingenomen. Wanneer Aceclofenac EG werd toegediend aan nuchtere en gevoede gezonde vrijwilligers, zag men dat voedsel enkel de snelheid en niet de mate van de absorptie van aceclofenac beïnvloedt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of patiënten bij wie acetylsalicylzuur of een NSAID een astma-aanval, acute rhinitis of urticaria uitlokt of patiënten die hypergevoelig zijn aan deze geneesmiddelen.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van een vroegere behandeling met NSAID's, actieve ulcus pepticum/hemorragie of terugkerende ulcus pepticum/hemorragie (twee of meer verschillende episodes van bewezen verzwering of bloeding)
- Patiënten met een actieve bloeding of bloedingstoornissen
- Patiënten met sterk verminderde lever-of nierfunctie (zie rubriek 4.4)
- Patiënten met aangetoond congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte.
- Aceclofenac EG mag niet voorgeschreven worden tijdens de zwangerschap, zeker niet tijdens het laatste trimester van de zwangerschap, aan vrouwen die zwanger proberen te worden en tijdens de borstvoeding, tenzij hiervoor duidelijke redenen zijn. De laagste effectieve dosis dient gebruikt te worden (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De bijwerkingen kunnen beperkt worden door de laagste effectieve dosis te gebruiken gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen onder controle te houden (zie rubriek 4.2 en Gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's onderaan).

Gelijktijdig gebruik van Aceclofenac EG en NSAID's waaronder cyclo-oxygenase-2-selectieve remmers dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Ouderen:

Ouderen vertonen vaker bijwerkingen op NSAID's, vooral gastro-intestinale bloeding en perforatie, die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Ademhalingsstelselaandoeningen:

Voorzichtigheid is vereist indien het geneesmiddel toegediend wordt aan patiënten die lijden aan of een voorgeschiedenis hebben van bronchiale astma, aangezien er gevallen gemeld zijn waarbij NSAID's bij dergelijke patiënten bronchospasmen kunnen uitlokken.

Verminderde nierfunctie:

De toediening van een NSAID kan een dosisafhankelijke vermindering in de vorming van prostaglandinen veroorzaken en nierfalen uitlokken.

De belangrijke rol van prostaglandinen bij het handhaven van de nierdoorbloeding moet in aanmerking worden genomen bij patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie, leverfunctiestoornissen, bij patiënten die met diuretica behandeld worden of aan het herstellen zijn van een zware chirurgische ingreep of enige andere vorm van hypovolemie, en bij ouderen. Patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie moeten onder toezicht worden gehouden, omdat het gebruik van NSAID's kan leiden tot een achteruitgang van de nierfunctie. De laagste doeltreffende dosering moet worden gebruikt en de nierfunctie moet regelmatig worden gemonitord. Effecten op de nierfunctie zijn gewoonlijk omkeerbaar na het staken van Aceclofenac EG.

Verminderde leverfunctie

Nauwgezet medisch toezicht is vereist bij patiënten met een lichte tot matige stoornis van de leverfunctie, waarbij de behandeling wordt gestart met 100 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2). Aceclofenac EG dient gestaakt te worden indien afwijkende leverfunctietesten blijven bestaan of verergeren, klinische tekenen of symptomen behorende bij leveraandoeningen ontstaan of enig andere manifestatie optreedt (eosinofilie, huiduitslag). Hepatitis kan optreden zonder prodromale verschijnselen, dus het wordt aanbevolen om bij langdurige behandelingen driemaandelijks leverfunctiecontroles vast te stellen.

Bij patiënten met hepatische porfyrie kan het gebruik van Aceclofenac EG een aanval uitlokken.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten:

Een adequate controle en aangepast advies zijn nodig voor patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of mild congestief hartfalen (NYHA-I), aangezien vochtretentie en oedeem werden gerapporteerd in verband met een behandeling met een NSAID.

Patiënten met congestief hartfalen (NYHA-I) en patiënten met belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) dienen slechts na zorgvuldige overweging te worden behandeld met aceclofenac.

Aangezien de cardiovasculaire risico's van aceclofenac kunnen toenemen met de dosis en duur van de blootstelling, dient de kortst mogelijke behandelingsduur en de laagste effectieve dagdosis toegepast te worden. De behoefte van de patiënt aan symptomatische pijnverlichting en de respons op de behandeling dienen periodiek geëvalueerd te worden.

Aceclofenac dient ook met voorzichtigheid te worden toegediend en onder nauwlettend medisch toezicht aan patiënten met een voorgeschiedenis van cerebrovasculaire bloeding.

Gastro-intestinale effecten:

nauwgezet medisch toezicht is vereist bij patiënten met de volgende aandoeningen, omdat deze kunnen verergeren (zie rubriek 4.8.):

- symptomen die wijzen op gastro-intestinale stoornissen van de bovenste of de onderste gastro-intestinale tractus
- een voorgeschiedenis die wijst op een gastro-intestinale ulceratie, bloeding of perforatie
- colitis ulcerosa
- ziekte van Crohn
- hematologische afwijkingen

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie, die fataal kunnen zijn, werden gerapporteerd met alle NSAID's om het even wanneer tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen.

Bij patiënten die reeds in het verleden een ulcus hebben gehad, vooral met bijkomende complicaties zoals hemorragie of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij bejaarden is het risico op een gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie hoger naarmate de doses van NSAID's toenemen. Deze patiënten dienen de behandeling te beginnen met de laagste beschikbare dosis. Voor deze patiënten dient een combinatietherapie met beschermende middelen (bv. misoprostol of protonpompremmers) te worden overwogen, en ook voor patiënten die tegelijkertijd een lage dosis acetylsalicylzuur nodig hebben of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie verder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro intestinale toxiciteit, vooral bejaarden, dienen alle ongewone abdominale symptomen (in het bijzonder gastro-intestinale bloeding), te melden, vooral in de beginfase van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die tegelijk geneesmiddelen toegediend krijgen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of trombocytenaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Wanneer een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die aceclofenac krijgen, dient de behandeling te worden stopgezet.

Systemische lupus erythematodes en gemengde bindweefselziekte:

Bij patiënten met systemische lupus erythematodes (SLE) en gemengde bindweefselziekte kan het risico op aseptische meningitis verhoogd zijn (zie rubriek 4.8).

Huidreacties:

Ernstige huidreacties, die soms fataal aflopen, met inbegrip van exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, zijn zeer zelden gemeld (minder dan 1 geval per 10.000 patiënten) in samenhang met het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). Het risico op die reacties blijkt het hoogst te zijn in het begin van de behandeling. Meestal treedt de reactie op tijdens de eerste maand van de behandeling. Aceclofenac EG dient gestaakt te worden bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, slijmvliesletsels of enig ander teken van overgevoeligheid.

In uitzonderlijke gevallen kan varicella aanleiding geven tot ernstige complicaties van infecties van de huid en weke delen. Tot op heden kan de bijdragende rol van NSAID's bij de verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Daarom wordt geadviseerd het gebruik van aceclofenac te vermijden in geval van varicella.

Overgevoelighedsreacties:

Zoals met andere NSAID's kunnen allergische reacties, met inbegrip van anafylactische/anafylactoïde reacties, ook optreden zonder eerdere blootstelling aan het geneesmiddel.

Hematologisch:

Aceclofenac EG kan reversibel de plaatjesaggregatie remmen (zie rubriek 4.5).

Aceclofenac dient vermeden te worden bij patiënten die anemie, agranulocytose of trombocytopenie ontwikkeld hebben in samenhang met het gebruik van NSAID's of metamizol.

Langdurige behandeling:

Alle patiënten die NSAID's krijgen, dienen uit voorzorg gecontroleerd te worden, bv. nierfunctie, leverfunctie (een verhoging van de leverenzymen kan optreden) en bloedbeeld.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere analgetica waaronder cyclo-oxygenase-2-selectieve remmers:

Vermijd gelijktijdig gebruik van twee of meer NSAID's (waaronder acetylsalicylzuur) omdat dit het risico op bijwerkingen kan verhogen (zie rubriek 4.4)

Antihypertensiva:

Verminderd antihypertensief effect. Het risico op acute nierinsufficiëntie, die meestal reversibel is, kan verhoogd zijn bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) wanneer ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten gecombineerd worden met NSAID's. Daarom dient de combinatie met voorzichtigheid te worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten dienen adequaat gehydrateerd te worden en men dient controle van de nierfunctie na het opstarten van de combinatietherapie, en regelmatig daarna, in overweging te nemen.

Diuretica:

Dierstudies wijzen op de mogelijkheid dat aceclofenac, net als andere NSAID's, de natriuretische werking van diuretica kan verstoren. Deze eigenschap kan van klinisch belang zijn bij hypertensieve patiënten of met een verminderde hartfunctie. Diuretica kunnen het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen. Hoewel aceclofenac de bloeddrukcontrole niet aantastte wanneer het samen toegediend werd met bendrofluazide, kan een interactie met andere diuretica niet worden uitgesloten. Bij gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica dient het kaliumgehalte regelmatig gecontroleerd te worden.

Lithium en digoxine:

Verschillende NSAID's remmen de renale klaring van lithium en digoxine, wat resulteert in een verhoogde lithium- en digoxineconcentratie in serum. De combinatie dient te worden vermeden tenzij de mogelijkheid bestaat een frequente controle van de lithium- en digoxineconcentratie uit te voeren.

Methotrexaat:

Men dient rekening te houden met een mogelijke interactie tussen NSAID's en methotrexaat, ook wanneer lage doses methotrexaat gebruikt worden, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Wanneer een combinatietherapie dient te worden gebruikt, dient de nierfunctie te worden gecontroleerd. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van NSAID's binnen 24 uur voor of na toediening van methotrexaat, aangezien NSAID's de plasmamethotrexaatconcentratie kunnen doen stijgen, wat resulteert in een verhoogde toxiciteit.

Mifepriston:

NSAID's mogen niet worden gebruikt gedurende 8 tot 12 dagen na toediening van mifepriston omdat ze het effect van mifepriston kunnen verzwakken.

Corticosteroïden:

Verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia:

NSAID's kunnen de effecten versterken van anticoagulantia zoals warfarine (zie rubriek 4.4). Patiënten die met anticoagulantia worden behandeld in combinatie met Aceclofenac EG dienen nauwkeurig opgevolgd te worden.

Chinolontanibiotica:

Gegevens uit dieronderzoek wijzen erop dat NSAID's het risico op convulsies in verband met chinolontanibiotica kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en chinolonen gebruiken, lopen mogelijk een hoger risico op convulsies.

Trombocytenaggregatieremmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):

Verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine, tacrolimus:

De toediening van NSAID's samen met ciclosporine of tacrolimus zou het risico op nefrotoxiciteit als gevolg van een verminderde synthese van prostacycline in de nieren verhogen. Tijdens een gecombineerde behandeling is het daarom belangrijk de nierfunctie nauwgezet te controleren.

Zidovudine:

Verhoogd risico op hematologische toxiciteit wanneer NSAID's samen met zidovudine worden gegeven. Er is bewijs van een verhoogd risico op hemartrose en hematoom bij hiv-positieve hemofiliepatiënten die gelijktijdig zidovudine en ibuprofen krijgen.

Antidiabetica:

Klinische studies hebben aangetoond dat diclofenac gelijktijdig met orale antidiabetica kan worden toegediend zonder daarbij hun klinische effect te beïnvloeden. Toch zijn er alleenstaande gevallen van hypoglycemische en hyperglycemische effecten gemeld. Daarom dient er bij gebruik van Aceclofenac EG nagedacht te worden over de aanpassing van de dosering van hypoglycemische middelen.

Andere NSAID's:

Gelijktijdige behandeling met acetylsalicylzuur of andere NSAID's kan de frequentie van bijwerkingen, waaronder het risico op gastro-intestinale bloedingen, verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van aceclofenac tijdens de zwangerschap.

Eerste en tweede trimester van de zwangerschap

Remming van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologische studies duiden op een verhoogd risico op miskraam, cardiale malformatie of gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie steeg van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Aangenomen wordt dat het risico toeneemt met de dosis en de duur van de behandeling.

Bij dieren is gebleken dat toediening van een prostaglandinesyntheseremmer resulteert in verhoogd verlies voor en na innesteling, en in verhoogde embryofoetale letaliteit. Verder zijn verhoogde incidenties van diverse malformaties, waaronder cardiovasculaire malformaties, gemeld bij dieren die tijdens de organogenetische periode een prostaglandinesyntheseremmer kregen.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van aceclofenac leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Bovendien zijn er meldingen geweest van constrictie van de ductus arteriosus na behandeling tijdens het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Aceclofenac mag daarom niet tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Indien aceclofenac gebruikt wordt door een vrouw die zwanger probeert te worden of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosis zo laag mogelijk en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te worden gehouden.

Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan aceclofenac worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en constrictie van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met aceclofenac moet worden stopgezet als er oligohydramnion of constrictie van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Derde trimester van de zwangerschap

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- nierdisfunctie (zie hierboven)

de moeder en de neonat aan het einde van de zwangerschap blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden.
- remming van de uteruscontracties resulterend in een vertraagde of langdurige bevalling

Bijgevolg is aceclofenac gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Er is geen informatie over de uitscheiding van aceclofenac in de moedermelk; er was echter geen merkbare overdracht van radioactief gemerkte (^{14}C) aceclofenac naar de melk van melkproducerende ratten.

Daarom dient het gebruik van aceclofenac vermeden te worden bij zwangerschap en borstvoeding, tenzij de mogelijke voordelen voor de moeder groter zijn dan de mogelijke risico's voor de foetus.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van aceclofenac, zoals alle cyclo-oxygenaseremmers kan de vrouwelijke vruchtbaarheid verminderen en wordt niet aanbevolen voor vrouwen die zwanger proberen te worden. Bij vrouwen die moeilijk zwanger worden of die een vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, dient stopzetting van het gebruik van Aceclofenac EG te worden overwogen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die lijden aan duizeligheid (lipothymie, "lichte of ernstige duizelingen"), echte vertigo of andere nerveuze stoornissen, moeten afzien van het besturen van een voertuig of het gebruik van gevaarlijke machines indien ze behandeld worden met aceclofenac. Indien een ander niet-steroïdaal anti-inflammatoir medicament reeds dezelfde effecten veroorzaakte, is extra voorzichtigheid geboden bij de eerste inname van aceclofenac.

4.8 Bijwerkingen

Klasse-gerelateerde effecten gerapporteerd met NSAID's:

Gastro-intestinaal:

De meest waargenomen bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Er kunnen peptische ulcera, perforaties of gastro-intestinale bloedingen optreden, die soms fataal zijn, vooral bij ouderen (zie rubriek 4.4). Na toediening zijn misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, hematemese, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en de ziekte van Crohn gemeld (zie rubriek 4.4). Gastritis is minder vaak waargenomen. Pancreatitis werd erg zelden vastgesteld.

Overgevoeligheid:

Overgevoelighedsreacties zijn gemeld na behandeling met NSAID's. Deze kunnen bestaan uit (a) niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie, (b) ademhalingsstelselreactiviteit waaronder astma, verergerde astma, bronchospasmen of dyspneu, of (c) verschillende huidaandoeningen waaronder huiduitslag van verschillende types, pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem en, minder vaak, exfoliatieve en bulleuze dermatosen (inclusief epidermale necrolyse en erythema multiforme).

Cardiovasculair en cerebrovasculair:

Oedeem, hypertensie en hartfalen werden gemeld in verband met behandeling met NSAID's.

Aceclofenac is zowel structureel gerelateerd aan als gemetaboliseerd tot diclofenac. Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens wijzen consistent op een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct en beroerte) bij het gebruik van aceclofenac, vooral bij een hoge dosis (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik (zie rubriek 4.3 en 4.4 Contra-indicaties en Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

In uitzonderlijke gevallen gaf varicella aanleiding tot ernstige complicaties van infecties van de huid en weke delen in combinatie met de behandeling met NSAID's.

Andere zeer zelden gemelde bijwerkingen met NSAID's (<1/10 000):

Renaal:

Nier- en urinewegaandoeningen, interstitiële nefritis.

Lever:

Abnormale leverfunctie, hepatitis en geelzucht.

Neurologisch en speciale zintuigen:

Neuritis optica, meldingen van aseptische meningitis (in het bijzonder bij patiënten met bestaande auto-immuunziekten, zoals systemische lupus erythematosus, gemengde bindweefselziekte), met symptomen zoals stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of desoriëntatie (zie rubriek 4.4), verwardheid, hallucinaties en sufheid.

Hematologisch:

Agranulocytose, aplastische anemie

Dermatologisch:

Bulleuze reacties waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse (zeer zelden). Fotosensibiliteit.

Effecten gerapporteerd met aceclofenac:

Indien ernstige bijwerkingen optreden, dient het gebruik van Aceclofenac EG te worden gestaakt.

Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie gebruikmakend van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Zeër zelden ($< 1/10.000$)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Anemie	Beenmergdepressie, granulocytopenie, trombocytopenie, neutropenie, hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reactie (waaronder anafylactische shock), overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperkaliëmie	
Psychische stoornissen				Depressie, abnormale dromen, slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid			Paresthesie, tremor, slaperigheid, hoofdpijn, dysgeusie (abnormale smaak)
Oogaandoeningen			Visuele stoornis	

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Vertigo, tinnitus
Hartaandoeningen			Hartfalen	Palpataties
Bloedvataandoeningen			Hypertensie, verergering van hypertensie	Blozen, opvliegers, perifeer oedeem, vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Dyspneu	Bronchospasme, stridor
Maagdarmsstelselaandoeningen	Dyspepsie, buikpijn, misselijkheid, diarree	Flatulentie, gastritis, constipatie, braken, mondulceratie	Melaena, hemorragische diarree, gastro-intestinale bloedingen, gastro-intestinale ulcera	Stomatitis, darmperforatie, verergering van de ziekte van Crohn en van colitis ulcerosa, haematemese, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Stijging van de leverenzymen			Leverletsel (inclusief hepatitis), geelzucht, stijging van alkalisch fosfatase in het bloed
Huid- en onderhuidaandoeningen:		Pruritus, huiduitslag, dermatitis, urticaria	Angio-oedeem	Purpura, ernstige mucocutane huidreactie (waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				Krampen in de benen
Nier- en urinewegaandoeningen		Stijging van ureum in het bloed, verhoogde creatinine waarde in het bloed		Nierfalen, nefrotisch syndroom
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				Oedeem, vermoeidheid
Onderzoeken				Gewichtstoename

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de gevolgen van een overdosis met aceclofenac bij mensen. Symptomen kunnen zijn: misselijkheid, braken, buikpijn, duizeligheid, slaperigheid en hoofdpijn.

De behandeling van een acute intoxicatie met NSAID's bestaat voornamelijk uit een ondersteunende en symptomatische behandeling van complicaties zoals hypotensie, nierfalen, convulsies, gastro-intestinale irritatie en respiratoire depressie.

De behandeling van een acute intoxicatie met orale aceclofenac bestaat uit de resorptie na inname zo snel mogelijk verhinderen door middel van maagspoelingen en actieve kool.

Meer doelgerichte behandelingen zoals geforceerde diurese, dialyse en hemoperfusie hebben waarschijnlijk geen effect op de eliminatie van niet-steroidale anti-inflammatoire middelen, gezien hun hoge binding aan proteïnen en hun omvangrijke metabolisatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Niet-steroïde anti-inflammatoire en antireumatische middelen, azijnzuurderivaten en verwante verbindingen, ATC-code: M01AB16.

Werkingsmechanisme

Aceclofenac is een niet-steroïdaal middel met duidelijke anti-inflammatoire en analgetische eigenschappen.

Het werkingsmechanisme van aceclofenac is grotendeels gebaseerd op de remming van de prostaglandinesynthese, en meer bepaald door de inhibitie van het cyclo-oxygenase. De selectiviteit van de inhibitie van het cyclo-oxygenase 1 (COX1)/cyclo-oxygenase 2 (COX2) werd sinds 1997 in verschillende studies onderzocht en gerapporteerd met vrij uiteenlopende resultaten, al naargelang de gebruikte methodologieën.

In een cel-vrij medium is het een zeer zwakke inhibitor van zowel het COX1 als van het COX2. In een cel-medium daarentegen, waarin het gemetaboliseerd wordt tot de actieve metabolieten, blijkt het een sterke inhibitie te veroorzaken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt aceclofenac snel geabsorbeerd in onveranderde vorm en biologische beschikbaarheid bereikt bijna 100%. De piekplasmaconcentratie wordt ongeveer 1,25 tot 3,0 uur na de inname bereikt. Gelijktijdige inname van voedsel vertraagt T_{max} , terwijl de absorptie niet wordt beïnvloed.

Distributie

Aceclofenac bindt sterk aan plasmaproteïnen (> 99,7%). Aceclofenac dringt door tot het synoviale vocht, waar de concentratie ongeveer 57% bereikt van de plasmaconcentratie. Het distributievolume bedraagt ongeveer 25 liter. Aceclofenac circuleert voornamelijk in onveranderde vorm.

Biotransformatie

De hoofdm metaboliet die in plasma gedetecteerd wordt, is 4'-hydroxyaceclofenac. De andere metabolieten, zoals diclofenac en 4'-hydroxydiclofenac, die ook cyclo-oxygenase kunnen remmen, vormen slechts 20% van de dosis. De 4'-hydroxylering van aceclofenac, gekatalyseerd door CYP 2C9,

is de belangrijkste metabole route. De biotransformatie van aceclofenac in diclofenac is een kleine metabolische stap bij de mens, die wordt gekatalyseerd door leveresterase, maar niet door CYP 2C9. Het kan worden gevolgd door een mogelijke 4'-hydroxylering die wordt gekatalyseerd door CYP 2C9. Een mogelijke klinische remming van CYP 2C9 zal daarom een beperkte impact hebben op deze stap. CYP 2C9-polymorfisme kan de vorming van de 4'-hydroxyaceclofenac-metaboliet beïnvloeden, die verreweg de belangrijkste metaboliet in het plasma is. Het is onwaarschijnlijk dat CYP 2C9-polymorfisme de vorming van diclofenac beïnvloedt.

Eliminatie

De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 4 uur. Ongeveer twee derde van de toegediende dosis wordt via de urine uitgescheiden, voornamelijk als hydroxymetabolieten. De relatieve hoeveelheden van de verschillende metabolieten in de urine (12 uur urinestaal) verhouden zich als volgt: aceclofenac (1-6%); 4'-hydroxy-aceclofenac (74-79%), diclofenac (0-1%) en 4'-hydroxydiclofenac (19-22%). Wanneer gedoseerd in het plasma op het ogenblik T_{max} zijn deze verhoudingen de volgende: aceclofenac (58.8-74.1%); 4'-hydroxy-aceclofenac (18.4-29.8%), diclofenac (0-6.7%) en 4'-hydroxydiclofenac (0-9.3%).

Eigenschappen in bijzondere populaties

Bij ouderen werden geen veranderingen van de farmacokinetiek van aceclofenac waargenomen.

Een vertraging in de eliminatie van het product werd waargenomen in het geval van een verminderde leverfunctie na een enkele dosis aceclofenac.

Een onderzoek met herhaalde doses van 100 mg per dag laat zien dat de farmacokinetische parameters niet veranderen tussen gezonde proefpersonen en mensen met een lichte tot matige leverfunctiestoornis.

Evenzo is er bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis geen klinisch significant verschil in farmacokinetische parameters na een enkele dosis aceclofenac.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Net als andere NSAID's wordt aceclofenac slecht verdragen door dieren. Bovendien maken farmacokinetische verschillen tussen dieren en mensen het moeilijk om het toxische potentieel van aceclofenac te beoordelen.

De resultaten van preklinische studies uitgevoerd met aceclofenac zijn consistent met die verwacht voor NSAID's. Het belangrijkste doelorgaan was het maagdarmkanaal. Er werden geen onverwachte bevindingen geregistreerd met maximale doses.

Aceclofenac werd niet beschouwd enige mutagene activiteit te hebben in drie *in vitro* studies en één *in vivo* studie met muizen. In een studie met konijnen resulteerde behandeling met aceclofenac (10 mg/kg/dag) echter in een reeks morfologische veranderingen bij sommige foetussen.

Teratogenese-onderzoeken bij ratten waren negatief en vertoonden geen afwijkingen. Aceclofenac bleek niet carcinogeen te zijn bij muizen of ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Microkristallijne cellulose (E460i)

Natriumcroscarmellose

Copovidon

Talk (E553b)

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Glyceroldistearaat

Filmomhulling Opadry O3A0280002:

HPMC 2910/hypromellose

Microkristallijne cellulose

Titaandioxide (E171)

Polyoxyl 40 (macrogol)stearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aceclofenac EG is verpakt in aluminium/aluminium blisterverpakkingen die in kartonnen dozen zitten met 20, 30, 40, 60, 90, 100 of 180 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV

Heizel Esplanade b22

1020 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE468266

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 20 januari 2015

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2023

Datum van herziening van de tekst: 10/2022