1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Biofenac 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.
(Ronde, filmomhulde, witte tabletten met een diameter van 8 mm.)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Biofenac 100 mg filmomhulde tabletten is aangewezen voor de symptomatische behandeling van pijn en inflammatoire symptomen bij rheumatoïde artritis (chronische evolutieve polyarthritis), spondylitis ankylosans (ziekte van Bechterew en andere benamingen) en artrose. Bij artrose zal de behandeling zo kort mogelijk gehouden worden en beperkt blijven tot de behandeling van de inflammatoire opstoten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voorafgaande opmerkingen:
Biofenac bestaat onder de vorm van tabletten voor oraal gebruik. In te slikken met voldoende vloeistof zonder door te bijten. Bij gezonde volwassenen beïnvloeden vasten en inname van voedsel de resorptiesnelheid, maar dit heeft geen invloed op de totale hoeveelheid geresorbeerd aceclofenac. Hieruit werd besloten dat Biofenac mag ingenomen worden tijdens de maaltijd.

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort 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).

Dosering:
Bij volwassenen:
De aanbevolen dosis is 200 mg per dag in 2 giften, 100 mg 's morgens en 100 mg 's avonds.

Pediatrische patiënten:
Er zijn tot op heden geen klinische gegevens over het gebruik van Biofenac bij kinderen.

Bij bejaarden:
De farmacokinetiek van aceclofenac wordt niet beïnvloed door de leeftijd. Vanuit dit standpunt kan men dus concluderen dat het niet noodzakelijk is om de posologie of het aantal innames van het product aan te passen. Nochtans, zoals voor andere niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen, is voorzichtigheid geboden bij toediening van aceclofenac aan bejaarden. Zij zijn veel gevoeliger voor bijwerkingen en zijn eveneens meer vatbaar voor wijzigingen in de cardiovasculaire-, nier- of leverfunctie. Daarnaast staan zij zeer frequent reeds onder andere medicamenteuze behandelingen.

Wanneer men verzwakte bejaarde patiënten of bejaarde patiënten met een laag lichaamsgewicht behandelt, zal de dosis van 100 mg per dag niet overschreden worden (zie ook 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Bij nierinsufficiëntie:
Er zijn geen overtuigende elementen voorhanden die een aanpassing van de posologie van Biofenac opleggen bij patiënten met een lichte afwijking van de nierfunctie. Nochtans is voorzichtigheid geboden, zoals voor alle niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen.
Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring <15 ml/min/1,73 m^2) is aceclofenac tegenaangewezen (zie 4.3).

Bij leverinsufficiëntie:
Er bestaan enkele gegronde redenen om de posologie van Biofenac te verminderen bij patiënten met leverinsufficiëntie. Het is in dit geval aangeraden de initiële dosis te beperken tot 100 mg per dag.

Wijze van toediening:
Oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van een vroegere behandeling met NSAIDs. Patiënten met een maagzweer / bloeding die recidiveert (twee of meer onderscheiden voorvallen van een bewezen maagzweer of bloeding) of een voorgeschiedenis hiervan.
- Patiënten met actieve bloedingen of bloedingstoornissen.
- Zwangerschap, vooral tijdens de laatste drie maanden, tenzij er duidelijke redenen zijn voor de behandeling. In dat geval moet de laagste doeltreffende dosering worden gebruikt (zie rubriek 4.6)
- Patiënten met een sterk verminderde lever- of nierfunctie
- Patiënten met een bewezen congestief hartfalen (NYHA-klasse II-IV), ischemisch hartlijden, perifeer arterieel lijden en/of cerebrovasculair lijden.
- Patiënten die in het verleden overgevoelig zijn gebleken voor aceclofenac of één van de hulpstoffen van Biofenac of patiënten bij wie acetylsalicylzuur of een NSAID een astma-aanval, acute rhinitis of urticaria heeft uitgelokt of patiënten die hypergevoelig zijn aan deze geneesmiddelen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Het gelijktijdig gebruik van aceclofenac met andere NSAID's, met inbegrip van de cyclo-oxygenase-2-selectieve remmers, moet worden vermeden.
Bij artrose is het chronisch gebruik niet aangewezen, maar zal de behandeling zo kort mogelijk gehouden worden en beperkt blijven tot de behandeling van de inflammatoire opstoten.

Gastro-intestinaal: 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

GI 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 GI evenementen.

Het risico op GI bloeding, ulceratie of perforatie is hoger met hogere doseringen van NSAID's, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, vooral indien gecompliceerd met een bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Die patiënten moeten de behandeling starten met de laagste beschikbare dosering. Een combinatietherapie met beschermende middelen (bv. misoprostol of protonpompremmers) moet worden overwogen bij die patiënten en ook bij patiënten die een gelijktijdige behandeling vergen met aspirine in lage dosering of andere geneesmiddelen die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie verder en 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van GI toxiciteit, vooral ouderen, moeten eventuele ongewone abdominale symptomen (vooral GI bloeding) rapporteren, vooral in de beginstadia van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals systemische corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en plaatjesaggregatieremmers zoals aspirine (zie rubriek 4.5).
Als een GI bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die aceclofenac krijgen, moet de behandeling worden stopgezet.

Overgevoeligheid en huidreacties: zoals met andere NSAID's kunnen ook allergische reacties optreden, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties zonder vroegere blootstelling aan het geneesmiddel. Ernstige huidreacties, soms fataal, waaronder exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse werden zeer zelden gerapporteerd in samenhang met het gebruik van NSAID's (zie 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. De behandeling met aceclofenac moet worden stopgezet zodra er huiduitslag, slijmvliesletsels of andere tekenen van overgevoeligheid verschijnen.
Uitzonderlijk kan varicella ernstige infectieuze complicaties van de huid en de weke weefsels veroorzaken. Tot dusver kan niet worden uitgesloten dat NSAID's die infecties kunnen verergeren. In geval van varicella is het dus raadzaam om geen aceclofenac te gebruiken.

Renaal: Toediening van een NSAID kan een dosisafhankelijke verlaging van de vorming van prostaglandines veroorzaken en nierfalen in de hand werken. Er moet rekening worden gehouden met de rol van prostagladines bij het behoud van de bloedstroom in de nieren bij patiënten met een gestoorde hart-, nier- of leverfunctie, patiënten die met diuretica worden behandeld of die herstellen van een zware operatie, 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. De effecten op de nierfunctie zijn gewoonlijk reversibel bij stopzetting van aceclofenac.

Hepatisch: nauwgezet medisch toezicht is vereist bij patiënten met een lichte tot matige stoornis van de leverfunctie. Wanneer aceclofenac gedurende meer dan twee weken wordt toegediend moeten de leverenzymes gecontroleerd worden.
De behandeling met Aceclofenac moet worden stopgezet als abnormale leverfunctietests persisteren of verergeren, als er klinische tekenen of symptomen verschijnen die consistent zijn met een leverziekte, of als er andere tekenen verschijnen (eosinofilie, uitslag). Hepatitis kan optreden zonder prodromale symptomen.
Het gebruik van NSAID's bij patiënten met hepatische porfyrie kan een aanval uitlokken.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten:
Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of milde of gematigde vorm van congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming is gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAIDs.
Patiënten met congestief hartfalen (NYHA-I) en patiënten met significante risicofactoren voor cardiovasculaire accidenten (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken), mogen alleen na zorgvuldige evaluatie worden behandeld met aceclofenac. Aangezien de cardiovasculaire risico's van aceclofenac kunnen toenemen met de dosering en de duur van blootstelling, moet de laagste

efficiënte dagdosering worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke tijd. De nood aan verlichting van de symptomen en de respons op de behandeling moeten periodiek opnieuw worden geëvalueerd.

Aceclofenac moet met de nodige voorzichtigheid en onder nauw medisch toezicht worden toegediend bij patiënten met een voorgeschiedenis van cerebrovasculaire bloeding.

Wegens de belangrijke rol van prostaglandines bij het handhaven van de nierdoorbloeding, dient aceclofenac met de nodige voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten, vooral oudere patiënten, die met diuretica behandeld worden of in geval van extracellulair volumeverlies (bijvoorbeeld in de peri- of postoperatieve fase van grote chirurgische ingrepen).

Hematologisch: aceclofenac kan de plaatjesaggregatie op reversibele wijze remmen (zie rubriek 4.5, anticoagulantia onder "Interacties").

Ademhalingsstelselaandoeningen:
Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan patiënten met bronchiaal astma of een voorgeschiedenis daarvan, omdat aangetoond is dat NSAID's bronchospasme in de hand kunnen werken bij die patiënten.

Ouderen: ouderen vertonen een verhoogde frequentie van bijwerkingen op NSAID's, vooral gastro-intestinale bloeding en perforatie, die fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Langetermijnbehandeling: alle patiënten die een langetermijnbehandeling krijgen met NSAID's, moeten veiligheidshalve worden gemonitord (bv. nier- en leverfunctie, aantal bloedcellen).

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

Lithium en digoxine: verschillende NSAID's remmen de renale klaring van lithium en digoxine, wat de plasmaconcentratie van beide verhoogt. De combinatie moet worden vermeden, tenzij de spiegels van lithium en digoxine regelmatig kunnen worden gecontroleerd.

Diuretica: zoals andere NSAID's kan aceclofenac de activiteit van diuretica remmen. Hoewel het niet bewezen is dat aceclofenac de bloeddrukcontrole beïnvloedt bij gelijktijdige toediening met bendrofluazide, kunnen interacties met andere diuretica niet worden uitgesloten. Bij concomitante toediening met kaliumsparende diuretica moet het serumkalium worden gemonitord.

Antihypertensiva: NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva verminderen. Het risico op acuut nierfalen, meestal reversibel, kan toenemen bij sommige patiënten met een gestoorde nierfunctie (bv. gedehydrateerde of oudere patiënten) als ACE-remmers of angiotensine II-antagonisten gecombineerd worden met NSAID's. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van die combinatie, vooral bij ouderen. De patiënten moeten voldoende vocht krijgen en er moet worden overwogen om de nierfunctie te controleren na de start van een combinatiebehandeling en periodiek daarna.

Anticoagulantia: zoals andere NSAID's kan aceclofenac de activiteit van anticoagulantia verhogen. Patiënten die een combinatie krijgen van anticoagulantia en aceclofenac, moeten van dichtbij worden gemonitord.

Plaatjesaggregatieremmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): kunnen in combinatie met NSAID's het risico op gastro-intestinale bloeding verhogen (zie rubriek 4.4).

Antidiabetica: klinische studies hebben uitgewezen dat diclofenac samen met orale antidiabetica kan worden toegediend zonder dat hun klinische effect erdoor wordt beïnvloed. Er werden echter geïsoleerde gevallen gerapporteerd van hypoglykemische en hyperglykemische effecten. Bij gebruik

van aceclofenac moet dus worden overwogen om de dosering van hypoglykemische middelen aan te passen.

Methotrexaat: er moet rekening worden gehouden met een mogelijke interactie tussen NSAID's en methotrexaat, zelfs als lage dosissen van methotrexaat worden gebruikt, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Als een combinatiebehandeling nodig is, moet de nierfunctie gecontroleerd worden. Voorzichtigheid is geboden als NSAID's en methotrexaat minder dan 24 uur na elkaar worden toegediend, omdat de plasmaconcentraties van methotrexaat kunnen stijgen met verhoogde toxiciteit als gevolg.

Andere NSAID's: gelijktijdige behandeling met acetylsalicylzuur en andere NSAID's kan de frequentie van bijwerkingen verhogen.

Corticosteroïden: verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding (zie rubriek 4.4).

Quinolones: Door een interactie tussen quinolones en niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen kunnen convulsies optreden. Dit kan gebeuren bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van convulsies of epilepsie.

Ciclosporine, tacrolimus: het risico op nefrotoxiciteit kan toenemen als NSAID's samen worden toegediend met ciclosporine of tacrolimus door een verminderde prostacyclinesynthese in de nieren. Daarom is het tijdens een combinatiebehandeling belangrijk dat de nierfunctie zorgvuldig gecontroleerd wordt.

Zidovudine: Wanneer NSAIDs samen worden toegediend met zidovudine, is er een verhoogd risico op hematologische toxiciteit. Er zijn aanwijzingen van een verhoogd risico van hemarthrose en hematomen bij HIV(+) hemofiliepatiënten die een gelijktijdige behandeling krijgen met zidovudine en ibuprofen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: er is geen informatie over het gebruik van aceclofenac tijdens de zwangerschap. Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatief effect hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens van epidemiologische studies wijzen op een hoger risico op miskraam, cardiale misvormingen of gastroschisis na gebruik van prostaglandinesyntheseremmers vroeg in de zwangerschap. Het absolute risico op cardiale misvormingen steeg van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Het risico zou stijgen met de dosering en de duur van de behandeling.

Bij dieren is aangetoond dat toediening van een remmer van de prostaglandinesynthese het pre- en postimplantatieverlies en de embryofoetale sterfte verhoogde. Bovendien werden verhoogde incidenties gerapporteerd van diverse misvormingen, waaronder cardiovasculaire, bij dieren die tijdens de periode van organogenese een remmer van de prostaglandinesynthese kregen. Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van aceclofenac oligohydramnion veroorzaken als gevolg van foetale nierdysfunctie. Dit kan kort na de start van de behandeling optreden en is meestal reversibel na stopzetting. Bovendien zijn er meldingen geweest van ductus arteriosusvernauwing na behandeling in het tweede trimester. Meestal was dit reversibel na stopzetting van de behandeling. Daarom dient aceclofenac niet gebruikt te worden tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap tenzij het duidelijk noodzakelijk is. Als aceclofenac wordt gebruikt door een vrouw die zwanger probeert te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag mogelijk en de behandeling zo kort mogelijk worden gehouden. Prenatale monitoring voor oligohydramnion en ductus arteriosusvernauwing moet worden overwogen na blootstelling aan aceclofenac gedurende enkele dagen vanaf zwangerschapsweek 20. Aceclofenac dient te worden gestaakt als oligohydramnion of ductus arteriosusvernauwing wordt gevonden.

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

- cardiopulmonale toxiciteit (vroegtijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie)
- gestoorde nierfunctie (zie hierboven);

de moeder en de neonatus op het einde van de zwangerschap blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregerend effect dat bij zeer lage dosissen kan optreden
- remming van de uteruscontracties die resulteert in een uitstel of verlenging van de arbeid.

Daarom is aceclofenac gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Borstvoeding: er is geen informatie over de secretie van aceclofenac in moedermelk. Er was echter geen duidelijke transfer van radioactief gemerkt (^{14}C) aceclofenac in de melk van zogende ratten. Het gebruik van aceclofenac moet daarom worden vermeden tijdens de zwangerschap en de borstvoeding, tenzij de potentiële voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Vruchtbaarheid: NSAID's kunnen de vruchtbaarheid verminderen en worden niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger proberen te worden. Bij vrouwen die moeilijk zwanger worden of die onderzocht worden voor onvruchtbaarheid, moet worden overwogen om aceclofenac tijdelijk stop te zetten.

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

Bij toediening van NSAID's tijdens een varicella-infectie, zijn uitzonderlijk ernstige infectieuze complicaties van de huid en de weke weefsels opgetreden.

Gastro-intestinale bijwerkingen: De meest voorkomende geziene bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Peptische ulcera, perforatie of GI bloeding, soms fataal, vooral bij ouderen, kunnen optreden bij NSAID's (zie rubriek 4.4). Nausea, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melena, hematemese, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) werden gerapporteerd na toediening van NSAID's. Minder vaak werd gastritis waargenomen.

Dermatologische bijwerkingen: bulleuze reacties, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson, en toxische epidermale necrolyse (zeer zelden).

Oedeemvorming, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met behandeling met een NSAID.

Aceclofenac oefent zijn effect uit via de hoofdmetaboliet diclofenac. Een grotere hoeveelheid klinische en epidemiologische gegevens wijst erop dat diclofenac het risico op algemene arteriële trombotische accidenten (myocardinfarct of CVA, vooral bij gebruik van hoge doseringen en gedurende lange tijd) verhoogt. Epidemiologische gegevens hebben ook een hoger risico op acuut coronair syndroom en myocardinfarct vastgesteld bij gebruik van aceclofenac (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties en rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Hieronder volgt een tabel van bijwerkingen die werden gerapporteerd in klinische studies en bij gebruik van aceclofenac na de registratie, gegroepeerd per systeemorgaanklasse en volgens de geraamde frequentie. Zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000).

MedDRa SOC	**Vaak (≥1/100 tot <1/10)**	**Soms (≥1/1 000 tot <1/100)**	**Zelden (≥1/10 000 tot <1/1 000)**	**Zeer zelden (<1/10 000)**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Anemie	Beenmergdepressie Granulocytopenie Trombocytopenie Hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische reactie (met inbegrip van shock) Overgevoeligheid	
Psychische stoornissen				Depressie Abnormale dromen Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid			Paresthesie Slaperigheid Hoofdpijn Dysgeusie (abnormale smaak)
Oogaandoeningen			Gezichtsstoornis	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				Vertigo Tinnitus
Hartaandoeningen			Hartfalen	Hartkloppingen
Bloedvataandoeningen			Hypertensie	Rood worden Warmteopwellingen Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Dyspneu	Bronchospasme
Maag-darmstelselaandoeningen	Dyspepsie Buikpijn Nausea Diarree	Flatulentie Gastritis Constipatie Braken Ulceratie van de mond	Melena Gastro-intestinale bloeding Gastro-intestinale ulceratie	Stomatitis Darmperforatie Exacerbatie van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa Pancreatitis Hematemesis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus Rash Dermatitis Urticaria	Angio-oedeem	Purpura Ernstige mucocutane huidreactie (met inbegrip van Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse)
Nier- en urinewegaandoeningen		Verhoogd bloedureum Verhoogd bloedcreatinine		Nefrotisch syndroom Nierfalen
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde leverenzymen			Leverbeschadiging (met inbegrip van hepatitis) Stijging van de alkalische fosfatasen in het bloed
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				Oedeem Vermoeidheid
Onderzoeken				Gewichtstoename

Zie rubrieken 4.4 en 4.5 voor waarschuwingen, voorzorgen en interacties.

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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de gevolgen van een overdosis met aceclofenac bij mensen.

De behandeling van een acute intoxicatie met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen 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-steroïdale anti-inflammatoire middelen, gezien hun hoge binding aan proteïnen en hun omvangrijke metabolisatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen - arylazijnzuurderivaten
ATC-code: M01 AB16

Aceclofenac is een niet-steroïdale substantie die anti-inflammatoire en analgetische eigenschappen bezit. Het werkingsmechanisme van aceclofenac bestaat uit een inhibitie 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 methodologiëen.
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

Resorptie van aceclofenac na orale inname gebeurt snel, volledig en in onveranderde vorm. De maximale plasmaconcentratie wordt bereikt na 1¼ u à 3 u. Aceclofenac penetreert in het synoviale vocht, waar de concentratie ongeveer 57 % van deze in het plasma bedraagt. Het distributievolume is ongeveer 25 l.

De plasmahalfwaardetijd is ongeveer 4 uren. Aceclofenac is sterk, voor meer dan 99%, gebonden aan de plasmaproteïnen. Aceclofenac circuleert in het organisme hoofdzakelijk in onveranderde vorm. De voornaamste metaboliet in het plasma is het 4'-hydroxyaceclofenac. 2/3 van de toegediende dosis aceclofenac wordt uitgescheiden in de urine, voornamelijk onder de vorm van gehydroxyleerde metabolieten.

De 4'-hydroxylatie van aceclofenac gekatalyseerd door het CYP2C9 is de voornaamste metabolische weg.
De biotransformatie van aceclofenac naar diclofenac is bij de mens een minder belangrijke metabole stap, die voornamelijk gekatalyseerd wordt door leveresterase, maar niet door CYP2C9. Deze kan weliswaar gevolgd worden door een eventuele 4- hydroxylatie gekatalyseerd door CYP2C9.
Een mogelijke klinische inhibitie van CYP2C9 zal dus slechts een beperkte invloed hebben op deze stap.
CYP2C9 polymorfisme kan een invloed hebben op de formatie van de 4'-hydroxyaceclofenac metaboliet welke veruit de belangrijkste metaboliet in het plasma is. Het is weinig waarschijnlijk dat CYP2C9 polymorfisme een invloed heeft op de vorming van diclofenac. De relatieve hoeveelheden van de verschillende metabolieten in de urine (12 uur urinestaal) verhouden zich als volgt: aceclofenac (1 - 6%); 4'-hydroxyaceclofenac (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'-hydroxyaceclofenac (18,4 - 29,8%), diclofenac (0 - 6,7%) en 4'-hydroxydiclofenac (0 - 9,3%).

Wanneer aceclofenac in therapeutische dosissen van 100 mg bid wordt toegediend is de voornaamste metaboliet het 4'-hydroxyaceclofenac. De andere metabolieten, zoals diclofenac en 4'-hydroxy diclofenac, welke ook de eigenschap hebben het cyclo-oxygenase te inhiberen, maken slechts 20% van de dosis uit.

De farmacokinetiek wordt niet beïnvloed door een hogere leeftijd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De resultaten van de preklinische studies uitgevoerd met aceclofenac zijn consistent met deze verwacht voor NSAIDs. Het belangrijkste doelorgaan was het maagdarmkanaal. Er werden geen onverwachte bevindingen geregistreerd.
Aceclofenac werd niet beschouwd enige mutagene activiteit te hebben in 3 *in vitro* studies en een *in vivo* study in de muis.
Aceclofenac werd niet carcinogeen bevonden noch in de muis noch in de rat.
Onderzoek bij dieren wijst erop dat er geen aanwijzingen waren voor teratogenese bij ratten hoewel de systemische blootstelling laag was en bij konijnen resulteerde een behandeling met aceclofenac (10 mg/kg/dag) in een reeks morfologische veranderingen bij sommige foetussen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet: microkristallijn cellulose, natrium croscarmellose, glyceryl palmitostearaat en polyvidone.
Omhulling: hydroxypropylmethylcellulose, microkristallijn cellulose, polyethyleen 40 stearaat, titaandioxyde.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden +30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen van 20 en 60 filmomhulde tabletten.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Spanje

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE249584

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 1996
Datum van laatste verlenging: 20/02/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 08/2024