

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EMINOCS 50 mg/ml, drank

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Diclofenackalium 50 mg/ml.

Hulpstoffen met bekend effect: ethylalcohol, kaliumwaterstofcarbonaat, allura rood (E129).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Drank.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Voor de kortdurende behandeling van de volgende acute aandoeningen:

- pijnlijke posttraumatische ontstekingen, b.v. na verstuikingen;
- postoperatieve ontsteking en pijn, b.v. na tandheelkundige en orthopedische ingrepen;
- primaire dysmenorroe;

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

In de regel bedraagt de aanvangsdosis voor volwassenen 100-150 mg per dag (2 – 3 ml per dag). Voor lichtere gevallen zijn gewoonlijk 50-100 mg per dag voldoende (1 – 2 ml per dag). De dagelijkse dosis wordt gewoonlijk over 2 à 3 porties verdeeld.

Bij primaire dysmenorroe dient de dosis individueel te worden vastgesteld. Deze bedraagt in het algemeen 50-150 mg (1 – 3 ml).

Als aanvangsdosis kiest men 50-100 mg (1 – 2 ml); deze dosis kan men zo nodig in de loop van verscheidene menstruele cycli tot maximaal 200 mg per dag (4 ml) laten stijgen. De behandeling moet worden begonnen zodra zich de eerste symptomen voordoen en moet, afhankelijk van de intensiteit van de symptomen, enige dagen worden voortgezet.

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).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van EMINOCS 50 mg/ml drank bij kinderen onder de 14 jaar is niet onderzocht. Daarom wordt EMINOCS 50 mg/ml drank niet aanbevolen bij kinderen onder de 14 jaar. Voor kinderen boven de 14 jaar is 50-100 mg (1-2 ml per dag) gewoonlijk voldoende. De dagelijkse dosis wordt gewoonlijk gesplitst in 2 tot 3 porties.

##### Wijze van toediening

EMINOCS 50 mg/ml drank moet bij voorkeur vóór de maaltijd worden ingenomen. Het voorgeschreven aantal ml wordt door middel van het doseerpipet afgemeten en vervolgens toegevoegd

aan een glas water dat onmiddellijk hierna wordt opgedronken. De fles dient na opening te worden afgesloten met het doseersysteem.

### 4.3 Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor chemisch verwante verbindingen, bijvoorbeeld acetylsalicylzuur of andere NSAID's of één van de hulpstoffen.
- Actieve maag- of darmzweer, bloeding of perforatie.
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie ten gevolg van een behandeling met NSAID's. Actieve, of eerder herhaald optredende maagzweer/bloeding (twee of meer afzonderlijke episoden van bewezen zweervorming of bloeding).
- Laatste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Ernstig lever- of nierfalen (zie rubriek 4.4).
- Zoals ook geldt voor andere NSAID's (non-steroidal anti-inflammatory drugs) is diclofenac ook gecontra-indiceerd bij patiënten bij wie aanvallen van astma, urticaria, of acute neusslijmvliesontsteking worden versneld door acetylsalicylzuur of andere NSAID's.
- Cerebrovasculaire bloedingen.
- Aangevoerd congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifere arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte.
- Bloeddyscrasieën (in anamnese).
- Beenmergdepressie.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Algemeen

Bijwerkingen kunnen worden beperkt door de laagste effectieve dosering te gebruiken gedurende een zo kort mogelijk periode die nodig is om de symptomen te bestrijden (zie rubriek 4.2, en de gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Het gelijktijdige gebruik van diclofenac met systemische NSAID's, waaronder cyclooxygenase-2 selectieve inhibitoren, moet worden vermeden vanwege het ontbreken van bewijs dat de synergistische voordelen aantoonbaar zijn en de mogelijkheid op verdere bijwerkingen.

Om algemene medische redenen is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van oudere patiënten. Vooral wordt aanbevolen om bij kwetsbare ouderen of bij patiënten met een laag lichaamsgewicht de laagste dosering te gebruiken die nog werkzaam is.

Zoals bij andere NSAID's kunnen er in zeldzame gevallen ook allergische reacties optreden, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, wanneer diclofenac wordt ingenomen zonder eerdere blootstelling aan het geneesmiddel. Overgevoelighedsreacties kunnen ook leiden tot Kounis-syndroom, een ernstige allergische reactie die een hartinfarct kan veroorzaken. Een van de symptomen van dergelijke reacties is pijn op de borst die optreedt in samenhang met een allergische reactie op diclofenac.

Zoals andere NSAID's kan diclofenac vanwege zijn farmacodynamische eigenschappen de verschijnselen en symptomen van infecties verbergen.

#### **Gastro-intestinale effecten**

Gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties, die fataal kunnen zijn, werden gemeld bij alle NSAID's, waaronder diclofenac, en kunnen te allen tijde gedurende de behandeling optreden, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen. De gevolgen zijn meestal ernstiger bij oudere mensen. Als een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt bij patiënten die diclofenac nemen, moet het gebruik van het geneesmiddel worden gestaakt.

Zoals bij alle NSAID's, met inbegrip van diclofenac, is een strenge medische controle noodzakelijk en de nodige voorzichtigheid moet vooral in acht genomen worden als diclofenac wordt voorgeschreven aan patiënten met symptomen die wijzen op gastro-intestinale (GI) aandoeningen of met een voorgeschiedenis die wijst op maag- of darmzweren, bloeding of perforatie (zie rubriek 4.8). Het risico op GI bloeding is hoger bij hogere doseringen van NSAID en bij patiënten die in het verleden een zweer hebben gehad, vooral als deze gepaard ging met een bloeding of perforatie. Negatieve bijwerkingen van NSAID's komen vaker voor bij ouderen, vooral gastro-intestinale bloeding en perforatie die fataal kunnen zijn.

Om het risico van GI toxiciteit te beperken bij ouderen en bij patiënten die een zweer hebben gehad, in het bijzonder als deze gepaard ging met bloeding of perforatie, moet de behandeling gestart en voorgezet worden met de laagste effectieve dosering.

Een gecombineerde therapie met beschermende stoffen (bv. protonpompremmers of misoprostol) dient te worden overwogen bij deze patiënten; hetzelfde geldt voor patiënten die tegelijkertijd medische producten met een lage dosering acetylsalicylzuur (ASA)/aspirine of andere medicijnen moeten nemen waarvan het waarschijnlijk is dat ze gastro-intestinale risico's verhogen. Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, in het bijzonder oudere patiënten, moeten eventuele ongewone abdominale symptomen melden (vooral GI bloeding). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdige medicatie ontvangen die de kans op ulceratie of bloeding verhoogt, zoals systemische corticosteroiden, anticoagulantia, plaatjesaggregatieremmers of selectieve serotonineheropnameremmers (zie rubriek 4.5).

Nauwlettend medisch toezicht en voorzichtigheid zijn ook noodzakelijk bij patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn, aangezien hun conditie kan verergeren (zie rubriek 4.8).

NSAID's, waaronder diclofenac, kunnen in verband worden gebracht met een verhoogd risico op gastro-intestinale anastomoselek. Nauwlettend medisch toezicht en voorzichtigheid zijn geboden bij gebruik van diclofenac na gastro-intestinale chirurgie.

### **Effecten op de lever**

Nauwlettend medisch toezicht is vereist indien diclofenac wordt voorgeschreven aan patiënten met een verzwakte leverfunctie, omdat hun toestand kan verergeren.

Net als andere NSAID's kan diclofenac de waarden van een of meer leverenzymen verhogen. Tijdens een langdurige behandeling met diclofenac is uit voorzorg een regelmatige controle van de leverfunctie geïndiceerd. De toediening van diclofenac moet worden gestaakt indien de leverfunctietests op termijn blijvend afwijken of verergeren, als er zich klinische tekenen of symptomen optreden die wijzen op leverziekte, of als er andere verschijnselen optreden (bijvoorbeeld eosinofilie, huiduitslag). Hepatitis kan bij gebruik van diclofenac optreden zonder prodromale symptomen.

Bij patiënten met hepatische porfyrie mag diclofenac slechts met voorzichtigheid worden gebruikt, aangezien het een aanval van acute porfyrie kan veroorzaken.

### **Effecten op de nieren**

Aangezien vochtretentie en oedeem gemeld werden in associatie met toediening van NSAID, waaronder diclofenac, moet er bijzondere voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met een verzwakte hart- of leverfunctie, voorgeschiedenis met hypertensie, ouderen, patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica of medische producten die een aanmerkelijke invloed kunnen hebben op de nierfunctie, en bij de patiënten met een omvangrijke extracellulaire volumedepletie door welke oorzaak dan ook, b.v. voor of na een belangrijke chirurgische ingreep (zie rubriek 4.3). Controle van de nierfunctie wordt aanbevolen als voorzorgsmaatregel als diclofenac in dergelijke gevallen wordt gebruikt. Na het staken van de behandeling keert gewoonlijk de toestand van voor de behandeling terug.

### **Effecten op de huid**

Ernstige, soms dodelijke, huidreacties, waaronder exfoliatieve dermatitis, het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, zijn in zeer zeldzame gevallen gerapporteerd in associatie met het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). Het risico op deze reacties bij patiënten lijkt het hoogst te zijn in het vroege stadium van de therapie: het ontstaan van de reactie treedt in het merendeel van de gevallen op binnen de eerste maand van behandeling. Het gebruik van EMINOCS 50 mg/ml drank moet worden gestaakt wanneer de eerste huiduitslag, wonden in het slijmvlies of elk ander teken van overgevoeligheid verschijnen.

### **Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten**

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming is gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAIDs. Patiënten met belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) dienen slechts na zorgvuldige overweging te worden behandeld met diclofenac. Aangezien de cardiovasculaire risico's van diclofenac 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 gehervalueerd te worden.

Het gebruik van diclofenac kan de vruchtbaarheid van de vrouw verminderen en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger proberen te worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of bij wie vruchtbaarheidsonderzoeken plaatsvinden, moet worden overwogen om te stoppen met diclofenackalium.

Dit product bevat 30 % vol ethanol. Het is schadelijk voor alcoholisten. Er dient rekening mee te worden gehouden bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en groepen met een groot risico, zoals patiënten met een leverziekte of epilepsie.

### **Hematologische effecten**

Bij langetermijnbehandeling met diclofenac wordt, net als bij andere NSAID's, aanbevolen om het bloedbeeld te controleren.

Net als andere NSAID's kan diclofenac tijdelijk de aggregatie van bloedplaatjes remmen. Patiënten met hemostaseproblemen moeten zorgvuldig onder controle worden gehouden.

### **Reeds bestaande astma**

Bij patiënten met astma, neusslijmvliesontsteking door seizoensgebonden allergie, zwelling van het neusslijmvlies (d.w.z. neuspoliepen), chronische obstructieve longziekten of chronische infecties van de luchtwegen (vooral indien deze gepaard gaan met allergische, rinitisachtige symptomen), komen reacties op NSAID's zoals astma-exacerbatie (zogenaamde intolerantie voor analgetica/analgetica-astma), Quincke-oedeem of urticaria vaker voor dan bij andere patiënten. Daarom is bij deze patiënten extra voorzichtigheid geboden (voorbereiding op noodgevallen). Dit geldt ook voor patiënten die allergisch zijn voor andere stoffen, en daarop reageren met bijvoorbeeld huidreacties, jeuk of urticaria.

#### Pediatrische patiënten:

EMINOCS wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 14 jaar (zie rubriek 4.2).

EMINOCS 50 mg/ml drank wordt uitsluitend voor kortdurende therapie aanbevolen. Door de beperkte duur van de genoemde indicaties wordt EMINOCS 50 mg/ml drank in het algemeen voor kortdurende therapie aanbevolen (ca. 1 week).

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De volgende interacties omvatten de interacties die zijn vastgesteld met maagsapresistente diclofenactabletten en/of andere farmaceutische vormen van diclofenac.

**Lithium:** bij gelijktijdige inname kan diclofenac de plasmaspiegels van lithium verhogen. Controle van het lithiumgehalte in het serum wordt aanbevolen.

**Digoxine:** bij gelijktijdige inname kan diclofenac de plasmaspiegels van digoxine verhogen. Controle van het digoxinegehalte in het serum wordt aanbevolen.

**Diuretica en antihypertensieve middelen:** net als bij andere NSAID's het geval is, kan gelijktijdig gebruik van diclofenac en diuretica of antihypertensieve middelen (bijvoorbeeld bètablokkers, angiotensineconverterende enzym- (ACE) remmers) een daling van het antihypertensieve effect veroorzaken. Deze combinatie moet daarom met de nodige voorzichtigheid worden toegediend en de bloeddruk van patiënten, vooral oudere patiënten, dient regelmatig te worden gecontroleerd. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en zowel na de start van de gelijktijdige behandeling en periodiek daarna dient de nierfunctie regelmatig gecontroleerd te worden. Dit geldt vooral voor diuretica en ACE-remmers, vanwege het verhoogde risico op nefrotoxiciteit. Gelijktijdige behandeling met kaliumsparende geneesmiddelen kan tot verhoogde kaliumspiegels in het serum leiden, die daarom regelmatig moeten worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

**Overige NSAID's en corticosteroiden:** door gelijktijdige toediening van diclofenac en andere systemische NSAID's of corticosteroiden kan de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen toenemen (zie rubriek 4.4).

**Anticoagulantia en trombocytenuitremmers:** voorzichtigheid is geboden aangezien gelijktijdige toediening het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4). Hoewel klinische onderzoeken er niet op lijken te wijzen dat diclofenac de werking van anticoagulantia beïnvloedt, zijn er meldingen van een verhoogd risico op hemorragie bij patiënten die diclofenac en anticoagulantia krijgen. Nauwlettende monitoring van dergelijke patiënten wordt daarom aanbevolen.

**Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):** gelijktijdige toediening van systemische NSAID's, waaronder diclofenac, en SSRI's kan het risico op gastro-intestinale bloeding verhogen (zie rubriek 4.4).

**Antidiabetica:** klinische studies hebben aangetoond dat diclofenac in combinatie met orale antidiabetica kan worden toegediend zonder dat dit invloed heeft op de klinische effecten. Er zijn echter enkele geïsoleerde meldingen gedaan van zowel hypo- als hyperglykemische effecten waardoor een dosisaanpassing van de antidiabetica noodzakelijk was gedurende de behandeling met diclofenac. Daarom wordt bij gelijktijdige behandeling een zorgvuldige controle van de bloedglucosespiegel aanbevolen bij wijze van voorzorgsmaatregel.

**Methotrexaat:** diclofenac kan de tubulaire nierklaring van methotrexaat remmen, waardoor de methotrexaatspiegel stijgt. Voorzichtigheid is aanbevolen wanneer NSAID's, waaronder diclofenac, minder dan 24 uur voor of na een behandeling met methotrexaat worden toegediend, omdat de bloedspiegel van methotrexaat kan stijgen en de toxiciteit van deze stof kan toenemen.

**Ciclosporine:** net als andere NSAIDs kan diclofenac de nefrotoxiciteit van ciclosporine verhogen door effecten op de renale prostaglandinen. Daarom moet in dit geval voor een lagere dosering worden gekozen dan bij patiënten die geen ciclosporine krijgen.

**Chinolone-antibiotica:** er zijn geïsoleerde meldingen geweest van convulsies, die mogelijk veroorzaakt werden door gelijktijdig gebruik van chinolonen en NSAID's.

**Fenytoïne:** wanneer fenytoïne gelijktijdig met diclofenac wordt gebruikt, wordt controle van fenytoïneconcentratie in het plasma aanbevolen omdat de blootstelling aan fenytoïne naar verwachting zal stijgen.

**Colestipol en cholestyramine:** deze middelen kunnen een vertraagde of verminderde absorptie van diclofenac veroorzaken. Daarom wordt aanbevolen om diclofenac ten minste één uur voor, of 4 tot 6 uur na toediening van colestipol/ cholestyramine toe te dienen.

**Krachtige CYP2C9 inhibitoren:** “Voorzichtigheid is geboden wanneer diclofenac wordt voorgeschreven in combinatie met krachtige CYP2C9 remmers (zoals sulfinpyrazon en voriconazol), omdat dit zou kunnen leiden tot een aanzienlijke stijging in de piekplasmaconcentratie en een verhoogde blootstelling aan diclofenac wegens inhibitie van het diclofenacmetabolisme.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Remming van prostaglandine synthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandine synthese remmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandine synthese remmers in dieren, resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandine synthese remmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap moet diclofenac niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als diclofenac wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap, kunnen alle prostaglandine synthese remmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
  - renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot nierfalen met oligo-hydroamniose; de moeder en neonat, aan het eind van de zwangerschap aan;
  - mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen.
  - remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.
- Tengevolg hiervan is diclofenac gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Net als andere NSAID's gaat diclofenac in geringe hoeveelheden over in de moedermelk. Daarom mag diclofenac niet worden toegediend tijdens de borstvoedingsperiode, om bijwerkingen bij de zuigeling te vermijden.

##### Vruchtbaarheid

Zoals bij andere NSAID's kan het gebruik van diclofenac schadelijk zijn voor de vruchtbaarheid van de vrouw en daarom wordt het gebruik niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger proberen te worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of een vruchtbaarheidsonderzoek ondergaan, moet worden overwogen om de behandeling met diclofenac te staken.

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

Bij het optreden van visusstoornissen, duizeligheid, vertigo, slaperigheid of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel moet de patiënt afzien van het besturen van voertuigen of bedienen van machines.

## 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen (Tabel 1) zijn in aflopende volgorde van frequentie gerangschikt in de volgende categorieën: zeer vaak ( $>1/10$ ); 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.

De volgende bijwerkingen omvatten de meldingen voor zowel kortstondig als langdurig gebruik.

**Tabel 1**

<b>Bloed- en lymfestelselstoornissen</b>	
Zelden Zeer zelden	Eosinofilie Trombocytopenie, leukopenie, anemie (met inbegrip van hemolytische en aplastische anemie), agranulocytose.
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zelden  Zeer zelden	Overgevoeligheid, anafylactische en anafylactoïde reacties (met inbegrip van hypotensie en shock). Angioneurotisch oedeem (waaronder faciaal oedeem).
<b>Psychische stoornissen</b>	
Zeer zelden	Desoriëntatie, depressie, slapeloosheid, nachtmerries, prikkelbaarheid, psychotische stoornis.
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak Zelden Zeer zelden	Hoofdpijn, duizeligheid. Slaperigheid. Paresthesie, geheugenstoornis, convulsie, angst, tremor, aseptische meningitis, smaakstoornissen, cerebrovasculair accident.
<b>Oogaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Visusstoornis, troebel zicht, diplopie.
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Vaak Zeer zelden	Vertigo. Tinnitus, verzwakt gehoor.
<b>Hartaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Palpataties, pijn op de borst, hartfalen, myocardinfarct.
Niet bekend	Kounis-syndroom
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Zeer zelden	Hypertensie, vasculitis.
<b>Ademhalingstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zelden Zeer zelden	Astma (waaronder dyspneu). Pneumonitis.
<b>Gastro-intestinale aandoeningen</b>	
Vaak  Soms Zelden	Misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, flatulentie, anorexie. Oprispringen. Gastritis, gastro-intestinale bloeding, hematemese, bloedige diarree, melaena, gastro-intestinale zweer (met of zonder bloeding of perforatie). Colitis (met inbegrip van hemorragische colitis en

Zeer zelden	exacerbatie van colitis ulcerosa of Morbus Crohn), constipatie, stomatitis (met inbegrip van ulceratieve stomatitis), glossitis, oesofageale aandoening, diafragma-achtige intestinale vernauwing, pancreatitis.
Niet bekend	Ischemische colitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak Zelden Zeer zelden	Verhoogde transaminases. Hepatitis, geelzucht, leverstoornis. Fulminante hepatitis, hepatische necrose, leverfalen.
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Soms Zelden Zeer zelden	Huiduitslag. Urticaria. Bulleuze erupties, eczeem, erythema, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom), exfoliatieve dermatitis, haaruitval, fotosensibilisatie, purpura met inbegrip van allergische purpura, jeuk.
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Acuut nierfalen, hematurie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis, renale papillaire necrose.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms Zelden	Perifeer oedeem. Oedeem, cyste.
<b>Onderzoeken</b>	
Zelden	Verlaagde hemoglobine, verlaagde hematocriet.

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 diclofenac, vooral bij een hoge dosis (150 mg per dag) en bij langdurig gebruik (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Verder is stijging van de alkalische fosfatase-activiteit en van het glucosegehalte in het bloed waargenomen.

#### 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Overdosering van diclofenac veroorzaakt geen kenmerkend klinisch beeld. Overdosering kan symptomen veroorzaken zoals braken, gastro-intestinale bloeding, diarree, duizeligheid, tinnitus of convulsies. In het geval van aanzienlijke vergiftiging kunnen acuut nierfalen en leverschade optreden.

### Behandeling



Het beheersen van acute vergiftiging met NSAID's, waaronder diclofenac, bestaat hoofdzakelijk uit ondersteunende en symptomatische maatregelen. Ondersteunende en symptomatische maatregelen moeten worden getroffen voor complicaties zoals hypotensie, nierfalen, convulsies, gastro-intestinale problemen en ademhalingsdepressie.

Specifieke behandelingen zoals geforceerde diurese, dialyse of hemoperfusie bieden waarschijnlijk geen uitkomst bij het elimineren van NSAID's, waaronder diclofenac, gezien de hoge proteïnebinding en de intensieve stofwisseling van die geneesmiddelen.

Geactiveerde kool kan worden overwogen na het inslikken van een mogelijk toxische overdosis, en maagdecontaminatie (bijvoorbeeld braken, maagspoeling) na het inslikken van een mogelijk levensbedreigende overdosis.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: anti-inflammatoire en antireumatische producten, NSAID's.

ATC code: M01AB05

#### Werkingsmechanisme

EMINOCS 50 mg/ml drank bevat het kaliumzout van diclofenac, een prostaglandinesynthetaseremmende stof met antiflogistische, antipyretische en analgetische eigenschappen.

EMINOCS 50 mg/ml drank is door het snelle werkingsintrede geschikt voor de behandeling van acute pijn en ontsteking. Een belangrijk deel van het werkingsmechanisme wordt toegeschreven aan de (experimenteel bewezen) remming van de biosynthese van prostaglandinen. Prostaglandinen spelen bij het ontstaan van ontsteking, pijn en koorts een belangrijke rol.

#### Farmacodynamische effecten

Bij ontstekingen, b.v. na een trauma of na een operatieve ingreep, brengt EMINOCS 50 mg/ml drank een snelle afname teweeg van spontane pijn en pijn bij beweging en een vermindering van ontsteking en zwelling (wondoeдем). Bovendien hebben klinische onderzoeken aangetoond, dat de werkzame stof de intensiteit van bloeding en pijn bij primaire dysmenorroe vermindert.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Diclofenac wordt snel en volledig geabsorbeerd uit EMINOCS drank. 5 – 45 minuten na inname van de drank (totale dosis 50 mg) wordt een gemiddelde maximale plasmaconcentratie van ca. 1700 ng/ml bereikt. De geabsorbeerde hoeveelheid werkzame stof vermindert naar verwachting niet wanneer de drank samen met voedsel worden ingenomen, maar het begin en de snelheid van absorptie kunnen enigszins vertraagd zijn. De hoeveelheid die geabsorbeerd wordt is rechtevenredig met de toegediende dosis. Ongeveer de helft van de werkzame stof wordt gedurende de eerste passage door de lever gemetaboliseerd (first-pass-effect), waardoor de AUC (area under the curve) bij orale of rectale toediening ongeveer half zo groot is als na een equivalente parenterale toediening. Het farmacokinetische gedrag blijft ook bij herhaalde toediening onveranderd. Er ontstaat geen cumulatie, mits de aanbevolen doseringsintervallen in acht genomen worden.

#### Verdeling

99,7% van diclofenac wordt gebonden aan serumeiwitten, voornamelijk aan albumine (99,4%). Het berekende schijnbare verdelingsvolume bedraagt 0,12-0,17 l/kg.

Diclofenac gaat in de synoviale vloeistof over, waar 2 tot 4 uur nadat de hoogste plasmaconcentraties bereikt zijn, maximale waarden worden gemeten. De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd uit de

synoviale vloeistof bedraagt 3-6 uur. Twee uur na het bereiken van de maximale plasmaconcentraties, zijn de concentraties van de werkzame stof daardoor in de synoviale vloeistof al hoger dan in het plasma en zij blijven hoger tot 12 uur na de toediening.

### Biotransformatie

De biotransformatie van diclofenac vindt ten dele plaats door binding van het intacte molecuul aan glucuronzuur, maar vooral door enkelvoudige en meervoudige hydroxylering en methoxylering, resulterend in verscheidene fenolische metabolieten (3'-hydroxy-, 4'-hydroxy-, 5'-hydroxy-, 4',5'-dihydroxy- en 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac). Deze metabolieten worden hoofdzakelijk omgezet tot glucuronideconjugaten. Twee van deze fenolische metabolieten zijn biologisch actief, echter in veel mindere mate dan diclofenac.

### Eliminatie

De totale systemische plasmaklaring van diclofenac is  $263 \pm 56$  ml/min. (gemiddelde waarde + of - standaarddeviatie). De terminale halfwaardetijd in het plasma bedraagt 1 tot 2 uur. Vier van de metabolieten, inclusief de beide actieve, hebben ook een korte plasmahalfwaardetijd van 1-3 uur. Een metaboliet, 3-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac heeft een veel langere plasmahalfwaardetijd. Deze metaboliet is echter nagenoeg inactief.

Ongeveer 60% van de toegediende dosis wordt in de urine als het glucuronideconjugaat van de onveranderde stof en in de vorm van metabolieten uitgescheiden. De meeste metabolieten worden ook omgezet in glucuronideconjugaten. Minder dan 1% wordt uitgescheiden als onveranderde werkzame stof. De rest van de toegediende dosis wordt als metabolieten met de gal in de faeces uitgescheiden.

### Verminderde nierwerking

Onderzoekingen met enkelvoudige intraveneuze doses van 50 mg  $^{14}\text{C}$ -diclofenac bij 4 patiënten met verschillende graden van nierinsufficiëntie (creatinineklaring 3 tot 42 ml/min.) toonden aan, dat de aanvangswaarden van de radioactiviteit in het plasma van dezelfde orde van grootte waren als die van personen met een normale nierfunctie. De biologische beschikbaarheid was alleen bij patiënten met een creatinineklaring van slechts 3 ml/min. duidelijk vergroot. De vertraging van de eliminatie trad hoofdzakelijk op bij de conjugaten van diclofenac en van zijn primaire metabolieten. De plasmaconcentratie van alle metabolieten van diclofenac bij elkaar bleek ingeval van nierinsufficiëntie toe te nemen, maar de eliminatie verschilde na de eerste 24 uur niet van die van patiënten met een normale nierfunctie.

Bij ernstige nierinsufficiëntie kunnen de steady-state-concentraties van alle metabolieten van diclofenac bij elkaar bij een dosering van tweemaal daags 50 mg viermaal zo hoog worden als bij personen met een normale nierfunctie. Daar staat echter tegenover, dat die metabolieten voor een groot deel als farmacologisch weinig actieve conjugaten aanwezig zijn en dat de renale klaring gecompenseerd wordt door extra klaring van moederstof en metabolieten via de gal.

### Verminderde leverwerking

Bij patiënten met chronische hepatitis of levercirrose zonder decompensatie kunnen de kinetiek en het metabolisme van diclofenac dezelfde zijn als die van patiënten met een gezonde lever. Bij ernstige leverfunctiestoornissen is een nadelig effect op kinetiek en metabolisme echter niet uitgesloten.

## **5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxiciteitsstudies met meervoudige doses zijn uitgevoerd bij ratten, honden en apen. Bij een toxische dosering treden maagdarmszweren en bloedbeeldafwijkingen op in alle species.

Diclofenac heeft geen invloed op de fertiliteit van ouderdieren (ratten) noch op de pre-, peri-, en postnatale ontwikkeling van het nageslacht. Er zijn geen teratogene effecten waargenomen in muizen,

ratten en konijnen. Er zijn geen genotoxische effecten aangetoond in diverse in vitro en in vivo experimenten, en er is geen carcinogeniciteit aangetoond in lange termijn studies in ratten en muizen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Ethyl alcohol, glycerol, kaliumwaterstofcarbonaat, sucralose, allura rood (E129), briljante blauwe (E133), gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Na openen van de flacon is de drank nog 6 maanden houdbaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Niet koelen of invriezen.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

EMINOCS 50 mg/ml drank is verpakt in bruine glazen flesjes van 20, 25, 50 of 100 ml met schroefdop van polypropyleen. Bijgeleverd is een glazen doseerpipet met een zwart opzuigdopje van butyl.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Eventueel ongebruikt medicinaal product of afvalmateriaal moet verwerkt worden overeenkomstig de plaatselijke voorschriften.

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

Dymalife Pharmaceutical Srl  
Via Bagnulo, 95  
80063 – Piano di Sorrento (NA)  
Italië

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

RVG 31532

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 oktober 2004

Datum van laatste verlenging: 22 december 2011

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 3 december 2020.