

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CARDIORAL 75 mg capsules, zacht

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule bevat 75 mg acetylsalicylzuur.

Hulpstoffen:

Gedeeltelijk gedehydrateerde sorbitol vloeistof (E 420)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht.

De capsule is wit gekleurd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Secondaire preventie van myocardinfarct.
- Preventie van cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten die lijden aan stabiele angina pectoris.
- Voorgeschiedenis van instabiele angina pectoris, behalve tijdens de acute fase.
- Preventie van occlusie van de bypass na aorta-coronaire bypass (Coronary Artery Bypass Grafting - CABG).
- Coronaire angioplastie, behalve tijdens de acute fase.
- Secondaire preventie van transiënte ischemische aanvallen (TIA) en ischemische cerebrovasculaire accidenten (CVA), op voorwaarde dat intracerebrale bloedingen zijn uitgesloten.

CARDIORAL wordt niet aanbevolen in acute situaties. Het is beperkt tot secundaire preventie bij chronische behandelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

CARDIORAL mag niet ingenomen worden zonder eerst medisch advies in te winnen betreffende de geschiktheid van de behandeling. Behandeling is chronisch en moet onder medisch toezicht gebeuren.

De capsule doorslikken met water.

Volwassenen

De gebruikelijke dosis is 75 mg per dag.

Ouderen

De gebruikelijke dosis voor volwassenen wordt aanbevolen bij ouderen zonder ernstige nier- of leveraandoeningen (zie rubrieken 4.3 “Contra-indicaties” en 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Kinderen

CARDIORAL wordt niet aanbevolen bij kinderen onder de 12 jaar (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor salicylzuurverbindingen of prostaglandine synthese remmers (bijvoorbeeld bepaalde astmapatiënten; deze kunnen een aanval krijgen of flauwvallen) of voor een van de hulpstoffen.
- Patiënten met maagsymptomen of patiënten met een voorgeschiedenis van maagpijn bij inname van aspirine.
- Maagzweer en/of maag/darmbloeding of andere soorten bloedingen zoals cerebrovasculaire bloedingen.
- Leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Patiënten die lijden aan hemorragische diathese of bloedstollingstoornissen zoals hemofilie en hypotrombinemie.
- Doseringen >100 mg/dag tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6 “Zwangerschap en borstvoeding”).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

CARDIORAL is niet geschikt voor gebruik als anti-ontstekings-/pijnstillend/koortswerend middel.

Aanbevolen voor gebruik bij volwassenen en kinderen boven de 12 jaar.

Aspirine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 12 jaar tenzij de verwachte voordelen opwegen tegen de risico's. Aspirine kan een bijdragende factor zijn in het veroorzaken van Reye's Syndroom bij sommige kinderen.

Voorzichtigheid is geboden in het gebruik van CARDIORAL bij gevallen van nierinsufficiëntie, astma, urticaria, rinitis, hypertensie en wanneer patiënten een voorgeschiedenis hebben van zweren aan de maag of aan de twaalfvingerige darm of van hemorragische toevallen of behandeld worden met anticoagulanten.

CARDIORAL wordt niet aanbevolen in gevallen van jicht of tijdens de menorrhagie omdat het de menstruele bloeding kan doen toenemen.

Leverfunctietesten moeten regelmatig uitgevoerd worden bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie.

Gebruik met voorzichtigheid vóór een chirurgische ingreep, met inbegrip van tandextractie. Tijdelijke onderbreking van de behandeling kan noodzakelijk zijn.

Gelijktijdige behandeling van Cardioral met andere medicijnen die de hemostase wijzigen (i.e. anticoagulanten, trombolytische en antibloedplaatjes agens, anti-ontstekingsmiddelen en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs)) wordt niet aanbevolen, tenzij strikt voorgeschreven, omdat ze het risico op bloedingen kunnen verhogen (zie rubriek 4.5

“Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”). Wanneer de combinatie niet vermeden kan worden, wordt een nauwe observatie naar tekenen van bloedingen aanbevolen.

CARDIORAL moet voorzichtigheid gebruikt worden aangezien aangetoond is dat aspirine bij hoge dosering hemolyse kan veroorzaken. De toediening moet daarom vermeden worden. Echter, indien gebruik nodig is, moet het uitgevoerd worden onder medisch toezicht.

Het product bevat sorbitol: patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Acetylsalicylzuur kan versterken:

- het anticoagulante effect van vitamine K antagonist, heparine en ticlopidine, andere bloedplaatjesaggregatieremmers (b.v. clopidogrel) en trombolytische agens;
- methotrexaat, toxiciteit.
Methotrexaat gebruikt bij doseringen > 30 mg/week: toename van methotrexaat toxiciteit, in het bijzonder hematologische (afname van uitscheiding van methotrexaat via de nier door anti-ontstekingsmiddelen in het algemeen en verdringing van methotrexaat van de bindingsplaatsen op plasma proteïnes door aspirine);
- de risico's op bloedingen, voornamelijk in het maag-darmkanaal bij combinatie met niet-steroïde anti-ontstekingsmiddelen (NSAID's), corticosteroiden, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs), deferasirox en alcohol.

De dosering van deze geneesmiddelen kan aanpassing vereisen wanneer gebruikt in combinatie met acetylsalicylzuur.

Acetylsalicylzuur kan verminderen:

- de werking van uricosurica in bepaalde dosering.

De werkzaamheid van acetylsalicylzuur kan verminderd worden door antizuren voornamelijk door vermindering van absorptie in het maag-darmkanaal.

Acetylsalicylzuur kan acuut nierfalen induceren door remming van de prostaglandine synthese en vermindering van de glomerulaire filtratiesnelheid, in het bijzonder bij gedehydrateerde patiënten, nierinsufficiëntie, en patiënten die een gelijktijdige behandeling met diuretica of angiotensine-converterende enzym (ACE) remmers krijgen. Strikte controle van de nierfunctie wordt aanbevolen bij deze patiënten.

Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstrooming kan remmen wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend. Echter op basis van de beperking van de gegevens en de onzekerheid bij het extrapoleren van ex vivo gegevens naar de klinische situatie, kan dit niet met zekerheid worden geconcludeerd over het regelmatige gebruik van ibuprofen. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen is een klinisch relevant effect onwaarschijnlijk. (zie rubriek 5.1 “Farmacodynamische eigenschappen”).

Het risico op een hypoglykemisch effect bij sulfonylureas en insulines kan verhoogd zijn in het geval van overdosering van CARDIORAL.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lage doseringen (tot 100 mg/dag):

Klinische studies hebben uitgewezen dat doseringen tot 100 mg/dag voor verloskundige toepassing onder specialistische controle veilig blijken..

Doseringen van 100-500 mg/dag:

Er is onvoldoende klinische ervaring betreffende het gebruik van doseringen boven 100 mg/dag tot 500 mg/dag. Daarom zijn de aanbevelingen hieronder voor doseringen van 500 mg/dag en hoger ook van toepassing voor dit doseringsbereik.

Doseringen van 500 mg/dag en hoger:

Remming van de prostaglandine synthese kan de zwangerschap en/of de embryo/foetus ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologische onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskraam en op cardiale malformaties en gastroschisis na gebruik van een prostaglandine syntheseremmer in het begin 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 de duur van de behandeling. Bij dieren resulteerde de toediening van een prostaglandine syntheseremmer in een verhoogde pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetus letaliteit. Bovendien werden verhoogde gevallen van verscheidene malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandine syntheseremmer ontvingen gedurende de periode van organogenese. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, mag acetylsalicylzuur niet gegeven worden tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als acetylsalicylzuur gebruikt wordt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag mogelijk en de duur van de behandeling zo kort mogelijk gehouden worden.

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

- cardiopulmonaire toxiciteit (met vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);

- nierstoornis, wat zich kan ontwikkelen tot nierfalen met oligo-hydroamniosis;

De moeder en de pasgeborene, aan het einde van de zwangerschap, aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie effect dat zelfs bij zeer lage dosis kan voorkomen;

- remming van baarmoedercontracties resulterend in vertraagde of verlengde bevalling.

Als gevolg hiervan is acetylsalicylzuur in doseringen van 100 mg/dag en hoger gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Salicylaten en de metaboliëten worden afgescheiden in kleine hoeveelheden in de moedermelk. Omdat tot op heden geen schadelijke effecten op de pasgeborene zijn aangetoond na incidenteel gebruik, is het niet nodig borstvoeding te onderbreken na een

eenmalig gebruik. Bij regelmatig gebruik of inname van hoge doseringen moet borstvoeding stopgezet worden.

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

Er is niet aangetoond dat acetylsalicylzuur enig effect heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden gegroepeerd op basis van System Organ Class. Binnen elke System Organ Class, worden de bijwerkingen geclassificeerd volgens de frequentie van waarneming, gebruikmakende van de volgende conventie: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan niet ingeschat worden op basis van de beschikbare gegevens). De meest geschikte MedDRA term (versie 11.1) wordt genoteerd om een bepaalde reactie te beschrijven. Synoniemen of verwante voorwaarden worden niet genoteerd, maar moeten eveneens in overweging worden genomen.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoeligheidsreacties, angioedeem, allergisch oedeem, anafylactische shock.

Metabolisme en spijsverteringsaandoeningen

Niet bekend: hyperuricemie, hypoglykemie.

Bloedvataandoeningen

Zelden: hemorrhagische stoornissen (neusbloeding, tandvleesbloeding).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: astma, rinitis, bronchospasmen.

Voortplantingssysteem- en borstaandoeningen

Zelden: menorrhagie.

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: hematemese, melaena, maagdarmbloedingen, buikpijn.

Hepatobiliaire aandoeningen

Niet bekend: leverinsufficiëntie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: urticaria, huidsreacties.

Aandoeningen van nieren en urinewegen

Niet bekend: acute nierinsufficiëntie.

4.9 Overdosering

Alhoewel er aanzienlijke inter-individuele variaties zijn, kan worden gesteld dat de toxische dosis ongeveer 200 mg/kg bij volwassenen en 100 mg/kg bij kinderen is.

De dodelijke dosis van acetylsalicylzuur is 25-30 gram. Plasmasalicylaat concentraties boven 300 mg/l duiden op een vergiftiging.

Plasma concentraties boven 500 mg/l bij volwassenen en 300 mg/l bij kinderen zijn meestal zeer toxisch.

Een matige intoxicatie zal veroorzaken: duizeligheid, hoofdpijnen, oorsuizing, verwarring en maagdarmsymptomen (misselijkheid, braken en buikpijn).

Ernstige intoxicatie zal ernstige verstoring veroorzaken van het zuur-base evenwicht. In eerste instantie treedt hyperventilatie plaats, hetgeen resulteert in respiratoire alkalose. Later ontstaat ten gevolge van onderdrukking van het respiratoire centrum een respiratoire acidose. Bovendien treedt metabole acidose op als gevolg van de aanwezigheid van salicylaat. Aangezien jongere kinderen vaak pas in een laat stadium van intoxicatie worden gezien, bevinden zij zich meestal in het stadium van acidose.

Verder kunnen de volgende symptomen zich manifesteren: hyperthermie en transpireren, resulterend in dehydratie: gevoel van rusteloosheid, stuiptrekkingen, hallucinaties en hypoglykemie. Onderdrukking van het zenuwstelsel kan leiden tot coma, cardiovasculaire collaps of ademhalingsstilstand.

Wanneer een toxische dosis is ingenomen, is een ziekenhuisopname vereist. In het geval van een matige intoxicatie, moet geprobeerd worden de patiënt aan te zetten tot braken.

Als dit niet lukt, kan een maagspoeling geprobeerd worden gedurende het eerste uur na de inname van een aanzienlijke hoeveelheid van het geneesmiddel. Nadien, geactiveerd koolstof (adsorberend) en natriumsulfaat (laxerend) toedienen.

Geactiveerd houtskool kan gegeven worden als eenmalige dosis (50 g voor een volwassene, 1 g/kg lichaamsgewicht voor een kind tot 12 jaar).

Alkaliseren van de urine (250 mmol NaHCO₃, gedurende drie uur) terwijl het pH peil van de urine gecontroleerd wordt. In het geval van ernstige intoxicatie, geniet hemodialyse de voorkeur. Andere symptomen dienen symptomatisch te worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antithromboticum/bloedplaatjesaggregatie remming, heparine uitgesloten, ATC code: B01AC06.

Aspirine remt de bloedplaatjesactivering: blokkering van de bloedplaatjes cyclooxygenase door acetylering, het remt thromboxaan A₂ synthese, een fysiologisch activeringssubstantie vrijgegeven door de bloedplaatjes en die een rol zouden spelen in de verwickelingen van de atherosclerotische letsels.

De herhaalde dosis van 20 tot 325 mg impliceert een remming van de enzymatische activiteit van 30 tot 95%.

Door de onomkeerbare aard van de binding, persisteert het effect gedurende de levensduur van een trombocyt (7-10 dagen). Het remmend effect raakt niet uitgeput tijdens langdurige behandelingen en de enzymatische activiteit begint opnieuw bij vernieuwing van de bloedplaatjes 24 tot 48 uur na onderbreking van de behandeling.

Aspirine verlengt de bloedingstijd gemiddeld met ongeveer 50 tot 100%, maar individuele variaties worden waargenomen.

Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd acetylsalicylzuur op de trombocyttenaggregatie kan remmen wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend. In een studie, waarin een eenmalige dosis van 400 mg ibuprofen 8 uur vóór of 30

minuten na een snel oplosbare vorm van acetylsalicylzuur (81 mg) werd ingenomen, trad een verminderd effect op de vorming van tromboxaan of de trombocytenuitstrooming op. Echter op basis van de beperking van de gegevens en de onzekerheid bij het extrapoleren van ex vivo gegevens naar de klinische situatie, kan dit niet met zekerheid worden geconcludeerd over het regelmatige gebruik van ibuprofen. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen is een klinisch relevant effect onwaarschijnlijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Maximum plasmaconcentratie (C_{max}) wordt bereikt na ongeveer 50 minuten (t_{max}). De hoofdplaats voor absorptie is in het proximale deel van de dunne darm. Een aanzienlijk deel van de dosering echter, wordt reeds gehydrolyseerd tot salicylzuur in de darmwand tijdens het absorptieproces.

De hydrolysegraad is contingent aan de absorptiesnelheid.

Gelijktijdige inname van voedsel vertraagt de absorptie van acetylsalicylzuur (lagere plasmaconcentraties) maar vermindert het niet.

Distributie

Het distributievolume van acetylsalicylzuur is ca. 0.16 l/kg van het lichaamsgewicht. Het salicylzuur, wat het eerste omzettingsproduct is van acetylsalicylzuur, is voor meer dan 90% gebonden aan plasmaproteïne, voornamelijk albumine. Salicylzuur diffundeert langzaam naar de synovia en het synoviaalvocht. Het passeert de placenta en gaat over in de moedermelk.

Biotransformatie

Acetylsalicylaat wordt hoofdzakelijk omgezet in salicylzuur door hydrolyse.

De halfwaardetijd van acetylsalicylzuur is kort: ca. 15 – 20 minuten.

Salicylzuur wordt vervolgens omgezet in glycine en glucuronzuurconjugaten, en sporen van gentisinezuur. Bij hogere therapeutische doseringssnelheden wordt de omzetting capaciteit van salicylzuur overschreden en is de farmacokinetiek niet-lineair.

Dit resulteert in verlenging van de schijnbare eliminatie halfwaardetijd van salicylzuur van een enige uren tot ongeveer vierentwintig uur.

Excretie

De uitscheiding vindt voornamelijk via de nieren plaats. De tubulaire herabsorptie van acetylsalicylzuur is pH-afhankelijk. Door alkaliseren van de urine, kan de hoeveelheid onveranderd acetylsalicylzuur in de urine toenemen van ca. 10% tot ca. 80%.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

In een studie met ratten werden foetotoxiciteit en teratogene effecten waargenomen met acetylsalicylzuur in foetaaltoxische dosis. De klinische relevantie is onbekend aangezien de doseringen gebruikt bij non-klinische studies veel hoger liggen (minstens 7 maal) dan de maximaal aanbevolen dosis in beoogde cardiovasculaire indicaties.

Er werden geen carcinogene effecten waargenomen bij studies met muizen en ratten.

6. FARMACEUTICAL GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Vullingshulpstoffen:
hydroxypropylbetadex
omega-3-acid-triglycerides
bijenwas geel (E 901)
gehydrogenereerd kokosnootolie
palmolie

Omhuishulpstoffen:
gelatine (E 441)
gedeeltelijk gedehydrateerde sorbitol vloeistof (E 420)
dimeticone (E 900)
hydroxypropylbetadex

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaar de blisterverpakking in het karton om te beschermen tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Capsules worden verpakt in Pentafarm Aclar/Aluminium blisterverpakking.
Elke doos bevat 30 zachte capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.
Alle ongebruikte producten en afvalmaterialen dienen te worden vernietigd in overeenstemming met de lokale voorschriften.

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

IBSA farmaceutici Italia S.r.l
Via Martiri di Cefalonia 2 - 26900 Lodi
Italië

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

RVG 102708

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE
VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

24 februari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST