

## SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

Aspirine EC Protect 100, maagsapresistente tabletten 100 mg

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

Elke maagsapresistente tablet bevat 100 mg acetylsalicylzuur.  
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3 FARMACEUTISCHE VORM**

Maagsapresistente tablet.

### **4 KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Aspirine EC Protect 100 komt als trombocytenuitstroomremmer in aanmerking bij:

- secundaire preventie van het myocardinfarct;
- preventie van cardiovasculaire voorvallen bij patiënten waarvan verwacht wordt dat ze een hoge kans op een eerste cardiovasculaire gebeurtenis hebben op basis van de huidige behandelrichtlijnen, als aanvulling op correctie van andere risicofactoren;
- behandeling van stabiele en instabiele angina pectoris
- preventie van graft-occlusie na aorto-coronaire bypass (CABG), preventie van trombose van shunt voor nierdialyse

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

##### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

##### Dosering

Voor de remming van de trombocytenuitstroom bij volwassenen gelden in het algemeen de volgende doseringsrichtlijnen (gebaseerd op gemiddelden uit studies met zowel hogere als lagere doses dan hier gespecificeerd):

##### Secundaire en primaire preventie van het myocardinfarct

100 mg per dag.

##### Behandeling van stabiele en instabiele angina pectoris

100 mg per dag (alleen op de eerste dag 200 mg).

##### Preventie van graft-occlusie na aorto-coronaire bypass (CABG)

100 mg per dag (alleen op de eerste dag 200 mg).

### Preventie van trombose van shunt voor nierdialyse

100 mg per dag gedurende de periode waarin de patiënt van de nierfunctie-vervangende behandeling afhankelijk is (alleen op de eerste dag 200 mg).

De maagsapresistente tabletten mogen niet worden gekauwd of doorgebroken. De tabletten kunnen het beste op een vast moment van de dag minimaal een half uur vóór één van de maaltijden met een ruime hoeveelheid water worden ingenomen.

Er bestaat nog onzekerheid over de duur van de toediening bij de verschillende indicaties; er dient evenwel als regel te worden uitgegaan van een langdurige behandeling.

## **4.3 Contra-indicaties**

Acetylsalicylzuur dient niet te worden gebruikt bij:

- maagpatiënten die bij eerder gebruik maagpijn kregen;
- ulcus pepticum, maag-/darmbloedingen;
- overgevoeligheid voor salicylzuurverbindingen of prostaglandinesynthetaseremmers (bijv. bij sommige astmapatiënten; zij kunnen een aanval krijgen of flauwvallen), of één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1);
- leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie;
- patiënten met hemorragische diathese of stollingsstoornissen, zoals hemofilie, hypotrombinemie;
- patiënten die met antistollingsmiddelen worden behandeld;
- hemorragisch cerebrovasculair accident in de voorgeschiedenis;
- ernstig hartfalen.

Doseringen hoger dan 100 mg per dag mogen niet worden gebruikt tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voor operatieve ingrepen, zoals het trekken van tanden en/of kiezen, dient men, in verband met het risico op een verlengde bloedingstijd, de therapie met acetylsalicylzuur tijdelijk te staken. De duur van de therapie-onderbreking zal doorgaans één week bedragen.

Kort voor of tegelijk met het innemen van de tabletten dient geen alcohol te worden gebruikt.

Bronchospasme kan zich voordoen bij patiënten die lijden of hebben geleden aan astma of allergische aandoeningen.

Voorzichtigheid is geboden bij een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3). Ook bij patiënten met een verminderde nierfunctie of een verminderde cardiovasculaire circulatie (bv. renale vasculaire ziekte, hartfalen geassocieerd met stuwingsverlies, verlies aan bloedvolume, grote operatieve ingreep, sepsis of grote bloedingen) is voorzichtigheid geboden aangezien acetylsalicylzuur het risico op een verminderde nierfunctie and acuut nierfalen zou kunnen verhogen.

De behandeling dient gestaakt te worden, indien het gebruik van acetylsalicylzuur aanleiding geeft tot maagdarmlachten (zie rubriek 4.8).

Acetylsalicylzuurbevattende producten mogen bij kinderen en jongeren niet zonder toezicht van een arts gebruikt worden bij virusinfecties met of zonder koorts. Bij bepaalde virusziekten, in het bijzonder influenza A, influenza B en waterpokken, bestaat het gevaar van het optreden van het syndroom van Reye, een zeer zeldzaam voorkomende, maar mogelijk levensgevaarlijke ziekte, die onmiddellijk ingrijpen door een arts vereist. Het risico hierop kan groter zijn wanneer acetylsalicylzuur tegelijkertijd gegeven is; er is echter geen causaal verband aangetoond. Mocht aanhoudend overgeven optreden bij een dergelijke ziekte, dan kan dit duiden op het syndroom van Reye.

Voorzichtigheid is eveneens geboden bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie of deficiëntie van glutathionperoxidase in erythrocyten in verband met het risico op iatrogene hemolyse. Factoren die het risico op hemolyse verhogen zijn bv. een hoge dosis, koorts of acute infecties.

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

Versterkt wordt:

- de werking van stollingsremmende geneesmiddelen (bijv. coumarinederivaten en heparine);
- het risico van een maagdarmlaeding bij gelijktijdige behandeling met corticosteroiden of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs);
- de werking en de bijwerkingen van alle niet-steroidale antireumatica;
- de werking van bloedsuikerverlagende geneesmiddelen (sulfonylureumderivaten);
- de bijwerkingen van methotrexaat.

Verminderd wordt:

- de werking van spironolacton, furosemide, uricosurica.

Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd acetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie 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).

Aspirine EC Protect 100 mag derhalve alleen samen met één der bovengenoemde middelen worden toegepast na een zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's voor de individuele patiënt.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

De resultaten van de onderzoeken over het gebruik van acetylsalicylzuur tijdens de zwangerschap bij de mens zijn niet zodanig, dat een schadelijk effect op het kind geheel kan worden uitgesloten. In de dierproef is teratogeniteit waargenomen. Acetylsalicylzuur kan overgaan in de foetale circulatie en aldaar salicylaat-intoxicatie veroorzaken.

##### Lage doseringen (tot maximaal 100 mg per dag):

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

##### Doseringen van 100-500 mg per dag:

Er is onvoldoende klinische ervaring wat betreft het gebruik van doseringen boven 100 mg per dag tot een maximum van 500 mg per dag. De aanbevelingen hieronder voor de doseringen van 500 mg per dag en hoger, gelden daarom ook voor dit doseringsbereik.

##### Doseringen van 500 mg per dag en hoger:

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-syntheseremmers 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-syntheseremmers 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-syntheseremmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap

moet acetylsalicylzuur niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als acetylsalicylzuur 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-syntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot renaal falen met oligo-hydroamniose. de moeder en neonat, aan het eind van de zwangerschap aan:
- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen;
- remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Tengevolge hiervan is acetylsalicylzuur in doseringen van 100 mg per dag of hoger gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Acetylsalicylzuur gaat slechts in geringe mate over in de moedermelk. Bij gebruik van lage doseringen hoeft de borstvoeding niet te worden gestaakt.

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

Bij het gebruik van Aspirine EC Protect 100 is het onwaarschijnlijk dat het reactievermogen nadelig wordt beïnvloed.

#### **4.8 Bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA</b>	<b>Bijwerking</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Immuunsysteemaandoeningen	Bloedarmoede <sup>1</sup> , hemolysis <sup>2</sup> , hemolytische anemie <sup>2</sup> Overgevoeligheidsverschijnselen (angio-oedeem), anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	Hersenvloedingen <sup>4</sup>
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorsuizen, gevoel van vermindering van de gehoorscherppte; dit zijn gewoonlijk tekenen van overdosering
Bloedvataandoeningen	Perioperatieve bloedingen, hematomen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis, bronchospasmen, rhinitis, nasale congestie
Maagdarmstelselaandoeningen	Maagklachten (gastritis, zuurbranden), gingivorrhagie, maagdarmstelselbloedingen <sup>3,4</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, urticaria
Nier- en urinewegaandoeningen	Urogenitale bloedingen, verminderde nierfunctie en acuut nierfalen

<sup>1</sup> Ten gevolge van bloedverlies in het maagdarmkanaal bij langdurig of veelvuldig gebruik (zie 'Maagdarmstelselaandoeningen')

<sup>2</sup> Bij patiënten met een ernstige variant van glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie

<sup>3</sup> Bij langdurig of veelvuldig gebruik kan dit leiden tot bloedarmoede (zie 'Bloed- en lymfestelselaandoeningen')

<sup>4</sup> Mogelijk ernstig, vooral bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie en/of bij gelijktijdig gebruik van antihemostatische middelen

## 4.9 Overdosering

Bij een matige intoxicatie treden op: duizeligheid, hoofdpijn, oorsuizen, verwardheid en gastro-intestinale symptomen (misselijkheid, braken en maagpijn).

Bij een ernstige intoxicatie vinden sterke verstoringen van het zuur-base-evenwicht plaats. In eerste instantie treedt hyperventilatie op, leidend tot respiratoire alkalose. Later ontstaat ten gevolge van een onderdrukkend effect op het ademcentrum een respiratoire acidose. Daarnaast ontstaat ook een metabole acidose als gevolg van de aanwezigheid van salicylaat. Aangezien jonge kinderen vaak pas in een laat stadium van de intoxicatie worden gezien, verkeren zij meestal in het stadium van acidose. Verder kunnen optreden: hyperthermie en transpireren, leidend tot dehydratie, onrust, convulsies, hallucinaties en hypoglykemie. Depressie van het zenuwstelsel kan leiden tot coma, cardiovasculaire collaps en ademstilstand.

De letale dosis van acetylsalicylzuur is 25-30 gram. Plasmasalicylaatconcentraties boven 300 mg/l duiden op een intoxicatie.

Indien een toxische dosis is ingenomen, is opname noodzakelijk. Bij een matige intoxicatie kan worden geprobeerd de patiënt te laten braken; lukt dit niet, dan moet de maag worden gespoeld. Daarna worden geactiveerde kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans) toegediend. Alkaliseren van de urine (250 mmol NaHCO<sub>3</sub> gedurende 3 uur) onder controle van de pH van de urine. Bij een ernstige intoxicatie geniet hemodialyse de voorkeur. Andere symptomen symptomatisch behandelen.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

#### Werking

Acetylsalicylzuur is een prostaglandinesynthetaseremmer en heeft analgetische, antipyretische en in hoge doseringen antiflogistische eigenschappen. Het remt bovendien de trombocytenaggregatie.

De antitrombotische werking berust op de acetylering van het enzym cyclo-oxygenase in de trombocyt, waardoor de vorming van het prostaglandine tromboxaan A<sub>2</sub> wordt geremd.

Ten gevolge van de trombocytenaggregatieremming door acetylsalicylzuur wordt de bloedingstijd verlengd.

De invloed op de trombocytenaggregatie treedt reeds bij lage dosering op en duurt tot 4 à 6 dagen na het stoppen van de behandeling.

Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd acetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie 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 trombocytenaggregatie 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.

In kortdurend onderzoek is aannemelijk gemaakt dat er door de maagsapresistente coating minder kans is op irritatie van de maagwand, maar de klinische relevantie staat nog niet vast.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Na orale toediening wordt acetylsalicylzuur snel geabsorbeerd in het proximale deel van de dunne darm. De maximale plasmaconcentratie wordt na 0,5 tot 2 uur bereikt. Een aanmerkelijk deel van de dosis wordt echter tijdens de absorptie reeds in de darmwand gehydrolyseerd.

Gelijktijdige inname van voedsel vertraagt de opname van acetylsalicylzuur (lagere plasmaconcentraties), maar vermindert deze niet.

#### Verdeling

Het verdelingsvolume van acetylsalicylzuur bedraagt ca. 0,16 l/kg lichaamsgewicht. Het als eerste omzettingsproduct uit acetylsalicylzuur gevormde, anti-inflammatoir werkzame salicylzuur is voor meer dan 90% aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine, gebonden.

Salicylzuur diffundeert langzaam naar de synovia en het synoviaalvocht. Het passeert de placenta en gaat over in de moedermelk.

#### Biotransformatie

Acetylsalicylzuur wordt primair door hydrolyse omgezet in salicylzuur. De halfwaardetijd van acetylsalicylzuur is kort, ca. 15-20 minuten.

Salicylzuur wordt vervolgens omgezet in glycine- en glucuronzuurconjugaten en sporen gentisinezuur. Bij hogere therapeutische doses wordt de omzettingcapaciteit van salicylzuur reeds overschreden en is de farmacokinetiek niet-lineair. Dit resulteert in een verlenging van de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van salicylzuur: van enige uren tot ca. een etmaal.

#### Uitscheiding

De uitscheiding heeft voornamelijk via de nieren plaats. De tubulaire reabsorptie van acetylsalicylzuur is pH-afhankelijk. Door alkaliseren van de urine kan het aandeel van onveranderd acetylsalicylzuur in de uitscheiding van ca. 10% tot ca. 80% toenemen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek**

Geen bijzonderheden.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Cellulosepoeder (E460), maïszetmeel, methacrylzuur copolymeer type C, natriumdodecylsulfataat, polysorbaat 80, talk, triethylcitraat (E1505).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

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

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (ter bescherming tegen vocht). Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

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

Aspirine EC Protect 100 is verkrijgbaar in de vorm van tabletten à 100 mg in een verpakking met 30 maagsapresistente tabletten (3 doordrukstrips van Al/PP à 10 tabletten). De tabletten zijn wit en niet voorzien van een opdruk.

#### **6.6 Instructies voor gebruik en verwerking**

Geen bijzondere vereisten.

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

Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht.

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

Aspirine EC Protect 100 is in het register ingeschreven onder RVG 20952.

#### **9 DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

29 september 1997

#### **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

Laatste gehele herziening: 26 juni 2009

Vorige gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 28 juli 2011

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2: 10 augustus 2011