

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

11 pagina's

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acetylsalicylzuur-ratiopharm 500 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Acetylsalicylzuur-ratiopharm 500 mg, tabletten bevatten per tablet 500 mg acetylsalicylzuur.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde, biconvexe tablet met aan één zijde een kruisvormige inkeping.

De breuklijn is alleen om het breken te vergemakkelijken voor het makkelijk slikken en niet voor het verdelen in twee gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van lichte tot matige pijn en/of van koorts.

Deze formulering dient alleen gebruikt te worden door volwassenen en door kinderen met een gewicht van meer dan 30 kg.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten kunnen zonder kauwen doorgeslikt ofwel opgelost in water ingenomen worden, bij voorkeur voor of tijdens een, zelfs lichte, maaltijd.

Dosering

Acetylsalicylzuur-ratiopharm dient alleen te worden gebruikt bij volwassenen en kinderen met een gewicht van meer dan 30 kg (ongeveer 9 tot 15 jaar).

Volwassenen en kinderen met een gewicht van meer dan 50 kg (ongeveer vanaf 15 jaar):

De maximaal aanbevolen dosering per dag is 3 g acetylsalicylzuur, ofwel 6 tabletten à 500 mg per dag. De gebruikelijke dosering is 1 tablet van 500 mg, indien nodig te herhalen na minimaal 4 uur. In geval van ernstigere pijn of koorts kunnen 2 tabletten van

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

11 pagina's

500 mg ingenomen worden, indien nodig na minimaal 4 uur herhaald, zonder de maximale dosering van 6 tabletten per dag te overschrijden.

Ouderen:

De aanbevolen maximale dosering per dag is 2 g acetylsalicylzuur, ofwel 4 tabletten à 500 mg per dag.

De gebruikelijk dosering is 1 tablet van 500 mg, indien nodig na minimaal 4 uur herhalen. In geval van ernstigere pijn of koorts 2 tabletten van 500 mg, indien nodig na minimaal 4 uur herhalen, zonder de maximale dosering van 4 tabletten per dag te overschrijden.

Kinderen met een gewicht tussen de 30 en 50 kg (ongeveer van 9 tot 15 jaar):

Bij kinderen is het noodzakelijk de dosering op basis van het lichaamsgewicht in te stellen en dus een aangepaste formulering te kiezen.

Ter informatie worden hier bij benadering de leeftijden voor de verschillende gewichten gegeven.

De aanbevolen dagelijkse dosis acetylsalicylzuur is ongeveer 60 mg/kg, verdeeld over 4 tot 6 doses, ofwel ongeveer 15 mg/kg iedere 6 uur of 10 mg/kg iedere 4 uur.

- voor kinderen met een gewicht tussen de 30 en 40 kg (ongeveer 9 tot 13 jaar), is de dosis per keer 1 tablet, indien nodig te herhalen na 6 uur, zonder het aantal van 4 tabletten per dag te overschrijden.
- voor kinderen met een gewicht tussen de 41 en 50 kg (ongeveer 12 tot 15 jaar), is de dosis per keer 1 tablet, indien nodig te herhalen na 4 uur, zonder het aantal van 6 tabletten per dag te overschrijden.

Frequentie van toediening:

Het systematisch toedienen voorkomt schommelingen in pijn of koorts:

Bij volwassenen moet het toedieningsinterval tenminste 4 uur zijn.

Bij kinderen (tussen de 30 en 50 kg) moeten de innames regelmatig over dag en nacht verdeeld worden: volgens bovenstaande doseringsschema.

Duur van de behandeling:

Niet langer dan 3 tot 5 dagen gebruiken zonder overleg met de arts of tandarts.

4.3 Contra-indicaties

Dit geneesmiddel is in de volgende gevallen gecontra-indiceerd:

- overgevoeligheid voor acetylsalicylzuur of een van de overige bestanddelen van de tablet

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

11 pagina's

- een voorgeschiedenis van astma veroorzaakt door toediening van salicylaten of stoffen met een vergelijkbare werking, met name niet-hormonale ontstekingsremmende middelen (NSAID's)
- bij kinderen met een leeftijd jonger dan zes jaar, vanwege de kans op onbedoelde inhalatie: gebruik een andere toedieningsvorm
- bij zwangerschap, afgezien van zeer beperkte indicaties die specialistisch medisch advies en controle vereisen (zie rubriek 4.6 Zwangerschap en borstvoeding).
- actief ulcus pepticum
- elke aangeboren of verworven hemorragische ziekte
- bloedingsrisico
- ernstige leverinsufficiëntie
- ernstige nierinsufficiëntie
- ernstig (onbehandeld) hartfalen dat onvoldoende onder controle is
- gelijktijdig gebruik met methotrexaat in een dosering van 15 mg per week of meer (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie)
- gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia indien salicylaten in hoge doseringen worden gebruikt (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie), in het bijzonder bij de behandeling van reumatische aandoeningen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- teneinde het risico van overdosering te vermijden, dient de aanwezigheid van acetylsalicylzuur in elk ander verwant geneesmiddel te worden gecontroleerd
- gedurende langdurige behandeling met hoge doseringen van een analgeticum kan hoofdpijn optreden, welke niet moet worden behandeld met hogere doses. In het algemeen kan het gebruik van analgetica uit gewoonte, in het bijzonder de combinatie van verschillende analgetica, leiden tot blijvende nierbeschadigingen met het risico van nierfalen.
- bij kinderen met symptomen van virale infecties (met name waterpokken en griepachtige verschijnselen) is na inname van acetylsalicylzuur het syndroom van Reye waargenomen. Dit syndroom treedt zeer zelden op, maar is echter levensbedreigend wanneer andere maatregelen tekort schieten. Acetylsalicylzuur dient daarom bij kinderen alleen op advies van de arts te worden gebruikt. Mocht er in het verloop van de behandeling sprake zijn van langdurig overgeven, bewustzijnsverlaging of abnormaal gedrag, dan dient de behandeling te worden gestaakt.
- in bepaalde gevallen van een ernstige vorm van G6PD-deficiëntie, kunnen hoge doses van acetylsalicylzuur hemolyse veroorzaken. In geval van G6PD-deficiëntie moet de toediening van acetylsalicylzuur altijd onder medisch toezicht plaatsvinden.
- bij kinderen jonger dan 1 maand, is de toediening van acetylsalicylzuur alleen in bepaalde gevallen onder medisch voorschrift toegestaan
- extra controle van de behandeling is vereist in de volgende gevallen:

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

11 pagina's

- voorgeschiedenis van maag-darmzweer, maag-darmbloeding of gastritis
- verminderde nier- of leverfunctie
- astma: het optreden van astma-aanvallen kan bij sommige patiënten samenhangen met een allergie voor niet-hormonale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) of voor acetylsalicylzuur; in dat geval dient dit geneesmiddel niet te worden gebruikt
- metrorragieën of menorrhagieën (risico op toename van de hevigheid en de duur van de menstruatie)
- gebruik van een IUD (spiraaltje) (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie)
- op elk moment van de behandeling kunnen er gastro-intestinale bloedingen en/of ulcera/perforaties optreden zonder dat daar van te voren aanwijzingen voor zijn of een voorgeschiedenis bestaat. De kans hierop is groter bij ouderen, bij personen met een laag lichaamsgewicht en bij patiënten die behandeld worden met anticoagulantia of trombocytenaggregatieremmende middelen (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Indien een gastro-intestinale bloeding optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.
- in verband met het aggregatieremmend effect op de bloedplaatjes, wat reeds bij zeer lage doses optreedt en verschillende dagen aanhoudt, dient de patiënt gewaarschuwd te worden voor de kans op bloedingen in geval van chirurgische ingrepen, zelfs kleine (bijvoorbeeld tand-extractie)
- acetylsalicylzuur wijzigt het plasma-urinezuurgehalte (in analgetische doses, verhoogt acetylsalicylzuur de plasma-urinezuur concentratie door remming van de urinezuur excretie; bij doseringen die worden toegepast in de reumatologie heeft acetylsalicylzuur een uricosurisch effect)
- de 500 mg tabletten zijn niet geschikt voor kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg, hiervoor bestaan meer geschikte doseringsvormen
- zorgvuldige medische controle is met name nodig bij gelijktijdig gebruik met de volgende geneesmiddelen: (zie ook rubriek 4.5).
 - orale anticoagulantia met lage doseringen salicylaten (< 3 gram per dag)
 - andere niet-hormonale ontstekingsremmende middelen met hoge doseringen salicylaten (> 3 gram per dag)
 - ticlopidine, parenteraal toegediende heparines, uricosurica (zoals benzbromaron, probenecide), antidiabetica (bijv. insuline, chloorpropamide), diuretica met hoge doseringen salicylaten (> 3 gram per dag), systemisch toegepaste glucocorticosteroïden (behalve hydrocortison bij gebruik als substitutietherapie bij de ziekte van Addison), ACE-remmers, methotrexaat (bij doseringen minder dan 15 mg per week) of pentoxifylline.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde combinaties:

Orale anticoagulantia:

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

11 pagina's

Hoge dosering salicylaten (≥ 3 g/dag bij volwassenen): toename van het bloedingsrisico door remming van de plaatjesfunctie, aantasting van het maag-darmslijmvlies en verdringing van de orale anticoagulantia van de bindingsplaats met plasma-eiwitten.

Methotrexaat in een dosering van 15 mg/week of meer:

Toename van de hematologische toxiciteit van methotrexaat (vermindering van de nierklaring van methotrexaat door anti-inflammatoire middelen in het algemeen en verdringing van het methotrexaat van de bindingsplaats met plasma-eiwitten door de salicylaten).

Afgeraden combinaties:

Orale anticoagulantia:

Lage dosering salicylaten: toename van het bloedingsrisico door remming van de plaatjesfunctie en aantasting van het maag-darmslijmvlies.

Een controle van vooral de bloedingstijd is noodzakelijk.

Overige niet-hormonale anti-inflammatoire middelen:

Bij een hoge dosering salicylaten (≥ 3 g/dag bij volwassenen): toename van het risico op het ontstaan van een ulcus en darmbloeding door additieve synergie.

Parenteraal toegediende heparines:

Toename van het bloedingsrisico (remming van de plaatjesfunctie en aantasting van het maag-darmslijmvlies door salicylaten).

Gebruik andere middelen dan salicylaten om een pijnstillend en koortswerend effect te bereiken (met name paracetamol).

Ticlopidine:

Toename van het bloedingsrisico (synergie van de plaatjesaggregatieremmende werking).

Als gelijktijdig gebruik niet vermeden kan worden, dient er een nauwgezette klinische en laboratorium controle te zijn (inclusief bloedingstijd).

Uricosurica zoals benzbromaron, probenecide:

Wat betreft benzbromaron: beschreven voor salicylaat-doses van 3 g/dag of minder.

Vermindering van het uricosurisch effect (competitie van de eliminatie van urinezuur ter hoogte van de niertubuli).

Gebruik een andere pijnstiller.

Bij gelijktijdig gebruik zijn voorzorgsmaatregelen geboden:

Antidiabetica, zoals insuline, sulfonylureumderivaten (bijv. glibenclamide, chloorpropamide): de bloedsuikerverlagende werking wordt versterkt bij doseringen acetylsalicylzuur door de bloedsuikerverlagende werking van acetylsalicylzuur en verdringing van sulfonylureum van de binding aan plasma-eiwitten.

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

11 pagina's

Waarschuw de patiënt en verhoog de frequentie van zelfcontrole van het bloedglucosegehalte.

Diuretica:

Bij salicylaten in hoge dosering (≥ 3 g/dag bij volwassenen): acute nierinsufficiëntie bij gedehydrateerde patiënten (verlaging van de glomerulaire filtratiesnelheid door verlaging van de renale prostaglandinesynthese).

De patiënt hydrateren en in het begin van de behandeling de nierfunctie controleren.

Systemisch toegepaste glucocorticosteroiden, met uitzondering van hydrocortison wanneer dat gebruikt wordt als substitutietherapie bij de ziekte van Addison: verlaging van de bloedsalicylaatspiegels gedurende de behandeling met corticosteroiden en risico van overdosering met salicylzuur na het stoppen ervan, door versnelde uitscheiding van salicylaten door corticosteroiden.

Pas tijdens gelijktijdig gebruik en na het stoppen van de behandeling met glucocorticosteroiden de doses salicylzuur aan.

Angiotensine Conversie Enzymremmers (ACE-remmers):

Bij een hoge dosering salicylaten (≥ 3 g/dag bij volwassenen): acute nierinsufficiëntie bij gedehydrateerde patiënten (verlaging van de glomerulaire filtratiesnelheid door remming van de vaatverwijdende prostaglandines door NSAIDs). Verder een vermindering van de bloeddrukverlagende werking. De patiënt hydrateren en in het begin van de behandeling de nierfunctie controleren.

Methotrexaat in een dosering van minder dan 15 mg/week:

Toename van de hematologische toxiciteit van methotrexaat (vermindering van de nierklaring van methotrexaat door anti-inflammatoire middelen in het algemeen en verdringing van methotrexaat van de binding met plasma-eiwitten door salicylaten).

Wekelijkse controle van het bloedbeeld gedurende de eerste weken van gelijktijdig gebruik. Verhoogde controle als er een lichte verminderde nierfunctie optreedt, alsmede bij ouderen.

Pentoxifylline:

toename van het bloedingsrisico.

Klinische controle dient vaker plaats te vinden, alsmede verhoogde controle van de bloedingstijd.

Gelijktijdig gebruik waar rekening mee gehouden moet worden:

IUD (spiraaltje):

Er bestaat een controverse over vermindering van de werkzaamheid van het spiraaltje.

Thrombolytica:

Toename van het bloedingsrisico.

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

11 pagina's

Antacida: magnesium-, aluminium- en calciumzouten, oxiden en hydroxiden:
Toename van de renale uitscheiding van salicylaten door alkalisering van de urine.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

In dierproeven is aangetoond dat acetylsalicylzuur teratogeen is.

Tot en met de 24^{ste} zwangerschapsweek:

- prospectieve onderzoeken hebben geen verhoogd risico op malformatie bij de mens aangetoond. In enkele casus controle studies, sommige verricht zonder nauwkeurige methodologie, was het risico op een zeldzame malformatie (gastroschisis) licht verhoogd. Het verband tussen dit effect en de dagelijkse dosis of de duur van de behandeling is niet onderzocht en de rol van de onderliggende ziekte (in het bijzonder virale infectie) dient te worden opgehelderd. Er is dus geen causaal verband vastgesteld tussen gastroschisis en het gebruik van acetylsalicylzuur. Deze bevindingen vereisen verder onderzoek en rechtvaardigen geen bijzondere bezorgdheid.

Concluderend:

- acetylsalicylzuur kan in lage doseringen worden voorgeschreven in beperkte gevallen (bijv. cardiologische, neurologische, obstetrische indicaties)
- acetylsalicylzuur kan uit voorzorg beter niet worden gebruikt in andere situaties.

Vanaf de 25^{ste} zwangerschapsweek:

Acetylsalicylzuur in een dosering van ≥ 500 mg per dosis en per dag, evenals andere prostaglandinesynthetase-remmers, kan de foetus en pasgeborene blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit; intra-uteriene constrictie van de ductus arteriosus, volledige sluiting van de ductus arteriosus met mogelijk intra-uteriene dood, pulmonale hypertensie en neonataal rechter hartfalen
- nierinsufficiëntie: oligoamnios, anamnios, neonataal nierfalen.

Acetylsalicylzuur in een dosering van ≥ 500 mg per dosis en per dag, evenals andere prostaglandinesynthetase-remmers, kan moeder en kind blootstellen aan:

- een mogelijke verlenging van de bloedingstijd op het eind van de zwangerschap. Dit aggregatieremmend effect kan reeds bij zeer lage doses optreden.

Concluderend:

Afgezien van zeer beperkte gevallen (cardiologische, neurologische, obstetrische indicaties) die een medisch advies en een specialistische controle vereisen, is elk acetylsalicylzuur bevattend geneesmiddel gecontra-indiceerd vanaf de 25^{ste} zwangerschapsweek (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Borstvoeding:

Aangezien acetylsalicylzuur overgaat in de moedermelk wordt gebruik tijdens lactatie

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

11 pagina's

ontraden.

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

Er zijn geen effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen waargenomen.

4.8 **Bijwerkingen**

Maag-darmstelselaandoeningen:

- abdominale pijn
- openlijke (hematemesis, melaena) of occulte maag-darmbloedingen, die een ferripriev anemie veroorzaken. Deze bloedingen treden vaker op naarmate de dosering hoger is
- maag-darmzweer en perforatie

Zenuwstelselaandoeningen:

- hoofdpijn, duizeligheid
- gevoel van gehoorverlies
- oorsuizen

kunnen voorkomen en zijn in het algemeen tekenen van overdosering

Bloedaandoeningen:

- hemorrhagische syndromen (epistaxis, tandvleesbloedingen, purpura enz.) met een toename van de bloedingstijd. Deze werking blijft 4 tot 8 dagen na het staken van acetylsalicylzuur bestaan. Dit kan leiden tot de kans op bloedingen gedurende operaties

Huid- en onderhuidaandoeningen:

- urticaria, huidreacties, anafylactische reacties, Quincke oedeem

Ademhalingsstelselaandoeningen:

- astma

Aandoeningen van de lever/zenuwstelsel:

- Syndroom van Reye (zie ook rubriek 4.4).

4.9 **Overdosering**

Bij ouderen en vooral bij jonge kinderen (therapeutische en frequente accidentele overdosering) moet men bedacht zijn op intoxicaties, die dodelijk kunnen zijn.

Symptomen:

- matige intoxicatie: oorsuizen, indruk van gehoorverlies, hoofdpijn, vertigo zijn

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

11 pagina's

tekenen van een overdosering en deze kunnen verminderd worden door een dosisverlaging

- ernstige intoxicatie:

Bij kinderen kan een enkele dosis vanaf 100 mg/kg dodelijk zijn. De symptomen zijn: koorts, hyperventilatie, ketose, respiratoire alkalose, metabole acidose, coma, cardiovasculaire shock, respiratoire insufficiëntie, ernstige hypoglykemie.

Behandeling bij spoedgevallen:

- onmiddellijke opname in een gespecialiseerd ziekenhuis
- darmdecontaminatie en toedienen van actieve kool
- controle van het zuur/base-evenwicht
- bereiken van een alkalische diurese, met een urine-pH tussen de 7,5 en 8, mogelijkheid van hemodialyse bij ernstige intoxicaties
- symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: zenuwstelsel, andere analgetica en antipyretica.
ATC code: N02BA01.

Acetylsalicylzuur behoort tot de groep van niet-hormonale ontstekingsremmende geneesmiddelen met analgetische, antipyretische en antiflogistische eigenschappen. Het werkingsmechanisme is gebaseerd op irreversibele remming van cyclo-oxygenase enzymen die zijn betrokken bij de prostaglandine synthese.

Acetylsalicylzuur remt bovendien de trombocytenuitstrooming door blokkering van thromboxaan A₂ synthese in bloedplaatjes.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Acetylsalicylzuur wordt na inname per os snel en vrijwel volledig geabsorbeerd. De maximale plasmaspiegeling wordt na 25 tot 60 minuten bereikt.

De biologische beschikbaarheid is dosis-afhankelijk: ongeveer 60% voor doses minder dan 500 mg en 90% voor doses groter dan 1 g door verzadiging van de hydrolyse door de lever. Acetylsalicylzuur ondergaat een snelle hydrolyse, waarbij salicylzuur ontstaat (een actieve metaboliet).

Verdeling

Acetylsalicylzuur en salicylzuur worden snel over alle weefsels verdeeld. Ze passeren de

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

11 pagina's

placenta en gaan over in de moedermelk. Salicylzuur is grotendeels gebonden aan plasma-eiwitten (voor 90%). De plasma-halfwaardetijd bedraagt 15 tot 20 minuten voor acetylsalicylzuur en 2 tot 4 uur voor salicylzuur.

Metabolisme-uitscheiding

Acetylsalicylzuur wordt in de lever uitgebreid gemetaboliseerd. Het wordt voornamelijk uitgescheiden met de urine als salicylzuur en glucuronideconjugaat en ook als salicyluurzuur en gentisinezuur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

- mutageniteit en carcinogeniteit: acetylsalicylzuur is uitgebreid in-vitro en in-vivo onderzocht betreffende de mutagene werking. De gezamenlijke onderzoeksresultaten geven geen aanleiding tot een vermoeden van een mutageen effect. Lange termijn studies van acetylsalicylzuur in muizen en ratten gaven geen aanwijzing voor een carcinogene werking van acetylsalicylzuur.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maiszetmeel, microkristallijne cellulose en cellulosepoeder (E460).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10, 20, 30, 50, 60 en 100 tabletten in doordrukstrips (PVC/Aluminium).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

11 pagina's

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Duitsland

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

RVG 25494 – Acetylsalicylzuur-ratiopharm 500 mg, tabletten

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

11 juni 2001 / 13 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 2, 3, 6.4, 6.5., 6.6
Goedgekeurd: 13 april 2009