

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN 8 PAGINA'S
--

1. Naam van het geneesmiddel
Acetylsalicylzuur ratiopharm 80 mg cardio, dispergeerbare tabletten.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling
Per dispergeerbare tablet: 80 mg acetylsalicylzuur.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm
Dispergeerbare tabletten.

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

- secundaire preventie van het myocardinfarct
- instabiele angina pectoris ter preventie van een myocardinfarct
- verlaging van het risico van occlusie van de bypass bij patiënten die een bypass operatie ondergaan hebben
- preventie van cardiovasculaire morbiditeit in patiënten met stabiele angina pectoris.

4.2 Dosering en wijze van toediening

- Bij secundaire preventie van het myocardinfarct:
160 mg (2 tabletten) op de eerste dag, daarna 80 mg per dag.
- Bij behandeling van instabiele angina pectoris:
160 mg (2 tabletten) op de eerste dag, daarna 80 mg per dag.
- Bij patiënten die een bypass-operatie hebben ondergaan:
160 mg (2 tabletten) op de eerste dag, daarna 80 mg per dag.
- Bij behandeling van stabiele angina pectoris:
80 mg per dag.

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

De dispergeerbare tabletten zijn voorbehouden aan volwassenen.

Wijze van innemen:

De dispergeerbare tabletten in een ruime hoeveelheid water uiteen laten vallen, goed

omroeren en opdrinken.

4.3 Contra-indicaties

Acetylsalicylzuur dient niet te worden gebruikt bij:

- maagpatiënten die bij eerder gebruik maagpijn kregen
- ulcus pepticum
- maag/darmbloedingen en andere bloedingen zoals cerebrovasculaire bloedingen
- overgevoeligheid voor acetylsalicylzuur, voor één van de hulpstoffen, voor salicylzuurverbindingen of voor prostaglandinesynthetase remmers (bijv. bij sommige astmapatiënten; deze kunnen een aanval krijgen of flauwvallen)
- leverinsufficiëntie
- levercirrose
- ernstige nierinsufficiëntie
- patiënten met hemorragische diathese of stollingsstoornissen, zoals hemofilie, hypotrombinemie
- patiënten die met antistollingsmiddelen worden behandeld
- een voorgeschiedenis van astma of angioneurotisch oedeem veroorzaakt door acetylsalicylzuur of andere ontstekingsremmende middelen
- trombocytopenie
- ernstige hartinsufficiëntie
- haemorrhagisch cerebrovasculair accident in de voorgeschiedenis
- dagelijkse dosis van meer dan 100 mg tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Acetylsalicylzuurbevattende producten mogen bij kinderen die symptomen vertonen van griep of waterpokken alleen op advies van de arts en slechts dan worden toegediend wanneer andere maatregelen tekort schieten. Mocht er in het verloop van deze aandoeningen sprake zijn van langdurig overgeven, bewustzijnsverlaging of gedragsstoornissen, dan kan dit duiden op het syndroom van Reye, een zeer zeldzaam voorkomende, maar onder bepaalde omstandigheden levensgevaarlijke, ziekte die onmiddellijk ingrijpen door een arts noodzakelijk maakt.

Deze tabletten mogen niet gebruikt worden kort voor of kort na het trekken van tanden en kiezen. In verband met het risico op een verlengde bloedingstijd, dient per individu te worden nagegaan of de therapie met acetylsalicylzuur tijdelijk moet worden gestaakt. De duur van de therapie-onderbreking wordt individueel bepaald, deze zal doorgaans één week bedragen.

De tabletten mogen niet kort voor of tegelijkertijd met alcohol worden ingenomen, omdat er dan een toegenomen kans op maagklachten bestaat.

Indien de klachten aanhouden, veranderen of terugkeren, de arts raadplegen.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactos malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Versterkt wordt:

- de werking van stollingsremmende middelen (bijvoorbeeld coumarinederivaten en heparine)
- het risico van een maagdarmbloeding bij gelijktijdige behandeling met corticosteroïden
- de werking en bijwerkingen van alle niet-steroïdale antirheumatica
- de werking van bloedsuikerverlagende middelen (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 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)

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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 prostaglandinesynthese 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 prostaglandinesynthaseremmers 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

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN 8 PAGINA'S
--

prostaglandinesyntheseremmers 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 prostaglandinesyntheseremmer 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 zo kort mogelijk te duren.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap, alle prostaglandinesyntheseremmers kunnen 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 neonaat, aan het eind van de zwangerschap aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect wat 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 van doseringen van 100 mg per dag of hoger gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Acetylsalicylzuur gaat over in de moedermelk, bij het gebruik van dagelijkse dosis van minder dan 300 mg zijn er effecten op het kind onwaarschijnlijk. 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

Invloed op de rijvaardigheid valt in het algemeen niet te verwachten. Indien zich echter in incidentele gevallen duizeligheid voordoet, dient hiermee rekening gehouden te worden.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen, maagklachten en verhoogde kans op maagbloedingen, zijn dosisafhankelijk. Verhoogde kans op maagbloedingen is zelden symptomatisch.

Vaak: > 1/100

Soms: > 1/1000 to <1/100

Zelden: < 1/1000

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN 8 PAGINA'S
--

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: toename van de bloedingstijd

Zelden: intracraniale haemorrhage, thrombocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: dyspepsie

Zelden: ernstige gastrointestinale bloeding, misselijkheid en braken. Maag- of darmzweer die tot perforatie in zeer zeldzame gevallen kan leiden. Bloedverlies in het maagdarmkanaal (meestal occult); bij langdurig of veelvuldig gebruik kan dit leiden tot bloedarmoede.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: urticaria

Zelden: Stevens-Johnson syndroom, Lyell syndroom, purpura, erythema nodosum, erythema multiforme

Ademhalingsstelselaandoeningen

Soms: rhinitis, kortademigheid

Zelden: bronchospasmen, astma-aanval

Overgevoeligheidsverschijnselen zoals angio-oedeem en anafylactische shock komen ook voor.

Bloedvataandoeningen

Zelden: hemorragische vasculitis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: jicht.

4.9 Overdosering

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

Bij een ernstige intoxicatie met acetylsalicylzuur vinden sterke verstoringen van het zuurbase-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. Na de inname van de letale dosis verschijnt een onzichtbare periode van enkele uren voordat

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN 8 PAGINA'S
--

symptomen verschijnen. Bij ernstige intoxicatie kan tien uur duren voordat de maximale plasmaconcentratie van het geneesmiddel bereikt is. De letale dosis van acetylsalicylzuur is 25-30 gram. Plasmasalicylaatconcentraties boven 300 mg/l duiden op een intoxicatie.

Er bestaat geen specifiek antidoot. De behandeling van intoxicatie is afhankelijk van de hoeveelheid van ingenomen geneesmiddel, toestand van de patiënt en klinische symptomen. Indien een toxische dosis is ingenomen is opname noodzakelijk. Bij een matige intoxicatie kan geprobeerd worden om de patiënt te laten braken; lukt dit niet, dan moet de maag worden gespoeld. Daarna wordt geactiveerde kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans) toegediend. Alkaliseren van de urine (250 mmol NaHCO₃ 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

ATC codes: B01AC06 (trombocytenaggregatieremmers)
N02BA01 (salicylzuur en derivaten)

Acetylsalicylzuur is een prostaglandinesynthetaseremmer en heeft analgetische, antipyretische en antiflogistische eigenschappen. Het remt bovendien de trombocytenaggregatie. Dit effect wordt teweeggebracht via de irreversibele remming van het enzym cyclooxygenase waardoor de tromboxaan A₂ plaatjesfunctie geremd wordt.

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.

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 maagwand 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 plasmaeiwitten, 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 omzetting capaciteit 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.

UITSCHIEDING

De uitscheiding vindt 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.

5.2 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel, microkristallijne cellulose, lactose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 30, 60 of 90 tabletten in PVC/PVdC/Alu blisters.

Doos met 50 tabletten in EAV-verpakking.

Polypropyleen pot met polyethyleen deksel met 500 of 1000 tabletten.

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN
8 PAGINA'S

- 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen
Geen bijzonderheden.
7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
ratiopharm Nederland bv, Florapark 4, 2012 HK Haarlem, Nederland
8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
RVG 26196.
9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING
15 januari 2002
10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST
Gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.3, 4.4, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 6.3: 26 februari 2009
Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: 11 augustus 2010