

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Asaflow 80 mg en 160 mg, maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere tablet Asaflow 80 mg – 160 mg bevat respectievelijk 80 mg – 160 mg acetylsalicylzuur (ASA).

Hulpstof met bekend effect:

Asaflow 80 mg – 160 mg bevat respectievelijk 0,82 mg – 1,64 mg propyleenglycol per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Asaflow is aangewezen in de volgende cardiovasculaire aandoeningen:

1. Behandeling: acute behandeling van myocardinfarct, van onstabiele angor, coronaire angioplastie en van coronaire transplantatie
2. Preventie:
Secundaire preventie na myocardinfarct, angor, cerebraal ischemisch accident of andere cerebro-vasculaire accidenten, perifere vasculaire pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Er bestaat enige twijfel wat de meest geschikte dosis en duur betreft in de verschillende indicaties aangezien een aantal studies gebeurden met verschillende dosissen.

1. Behandeling:

De behandeling beginnen met een aanvangsdosis van 320 tot 480 mg Asaflow, gevolgd door 160 tot 320 mg Asaflow gedurende enkele weken. Daarna overgaan naar de secundaire preventie.

2. Preventie:

Secundaire preventie: 80 tot 160 mg Asaflow per dag.

Duur van een preventieve behandeling: onbeperkt.

Een vermindering van de dosis moet overwogen worden in geval van nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratie tussen 10 en 50 ml/min.). Niet toedienen in geval van glomerulaire filtratie beneden 10 ml/min.

Pediatrische patiënten:

Asaflow is niet geïndiceerd bij kinderen.

Wijze van toediening

Asaflow inslikken zonder erop te kauwen.

Om vergetelheid te voorkomen, is het aanbevolen de dagorde, op de keerzijde van de blister gedrukt, te volgen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid ten overstaan van salicylaten, van andere niet steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) en van tartrazine.
- Actieve maag-darmulcus.
- Constitutionele of verworven hemorragische ziekte.
- Klinische toestand met verhoogd risico voor hemorragie (thrombocytopenie, vitamine K deficiëntie, hemofilie).
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie (GFR minder dan 10 ml/min).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gelijktijdige gebruik van acetylsalicylzuur met andere NSAIDs moet vermeden worden wegens het verhoogde risico op bijwerkingen (zie 4.5).

Asaflow met omzichtigheid toedienen in geval van astma of allergische aandoeningen (zie 4.8).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met neiging tot dyspepsie of met antecedenten van maag- of darmulcus (zie 4.8). Nauwgezet de patiënt bewaken die digestieve stoornissen vertoont bij het instellen van de behandeling.

In geval van leverinsufficiëntie, de leverfunctietesten nakijken. Een eventuele overdosering opsporen in geval van lichte of matige nierinsufficiëntie bij bejaarden. Asaflow niet toedienen bij ernstige nierinsufficiëntie.

De beslissing om de secundaire preventie met Asaflow verder te geven of te onderbreken vóór en/of kort na een chirurgische ingreep is afhankelijk van meerdere factoren zoals bloedingrisico van de interventie, ernst van de ingreep, belangrijkheid van de verdere toediening van acetylsalicylzuur enz. De beslissing hangt daarom af van de balans tussen bloedingrisico/risico op trombose na het stoppen van de inname van acetylsalicylzuur.

Acetylsalicylzuur mag niet worden gebruikt bij kinderen onder de 2 jaar tenzij voorgeschreven door een arts.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hieronder wordt het effect beschreven van een gelijktijdige inname van Asaflow met de vermelde geneesmiddelen.

Gastro-intestinale organen en metabolisme

- *Antacida*: Verminderd effect van acetylsalicylzuur.
- *Antidiabetica*: Toegenomen hypoglycemisch effect.

Bloed en bloedvormende organen

Verhoogd bloedingrisico met

- *Orale anticoagulantia*: vitamine K antagonisten, bv. warfarine, fenprocoumon, acenocoumarol.
- *Antagonisten van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren*: abciximab, eptifibatide, tirofiban.
- *ADP-inhibitoren*: thiënoopyridines, bv. ticlopidine, clopidogrel.
- *Heparine*

Hart en circulatie

- *ACE-inhibitoren, Diurectica (bv. furosemide, spironolactone)*: Verminderde werking van deze geneesmiddelen.
- *Quinidine*: Bijkomend antiaggregerend effect.
- *Acetazolamide*:

Verhoogde concentratie van acetazolamide en verplaatsing van salicylaten van plasma naar het weefsel. Dit kan leiden tot salicylaatotoxiciteit (braken, tachycardie, hyperpnoea, mentale verwardheid) of acetazolamidetoxiciteit (vermoeidheid, lethargie, slaperigheid, confusie, hyperchloremische metabole acidose).

Hormonen voor systemisch gebruik

- *Corticosteroiden*:

Verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie en subtherapeutische serumconcentraties aan acetylsalicylzuur bij gelijktijdig gebruik met corticosteroiden.

Spielen, gewrichten en beenderen

- *NSAIDs en COX-2-inhibitoren (celecoxib)*: Toegenomen risico op gastro-intestinale bloeding.
- *Ibuprofen*:

Experimentele gegevens wijzen erop dat ibuprofen het effect van laaggedoseerde aspirine op bloedplaatjesaggregatie kan doen afnemen bij gelijktijdig gebruik. Echter, de beperkingen van deze gegevens en de onduidelijkheid aangaande de extrapolatie van *ex vivo* data naar de klinische situatie impliceren dat er geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken voor regelmatig gebruik van ibuprofen, en een klinisch relevant effect als weinig waarschijnlijk beschouwd wordt bij occasioneel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 5.1).

- *Uricosurica (bv. probenecid, sulfinpyrazon)*:

Hoge dosissen salicylaten en probenecid kunnen elk het uricosurisch effect van de ander blokkeren, leidend tot een verminderde excretie van urinezuur.

- *Methotrexaat*:

Toegenomen hematologische toxiciteit (leukopenie, trombocytopenie, anemie, nefrotoxiciteit, zweren) van methotrexaat.

Centraal zenuwstelsel

- *Valproïnezuur*:

Gelijktijdig gebruik wijzigt de proteïnebinding en het metabolisme van valproïnezuur. Dit kan leiden tot valproïnezuurintoxicatie (depressie van het centrale zenuwstelsel, gastro-intestinale stoornissen).

Sensoriële organen

- *Selectieve serotonine heropnameremmers (SSRIs)*: Verhoogd risico op maagdarmbloeding.

Pijn en koorts

- *Metamizol*:

Wanneer samen gebruikt, kan metamizol het effect van acetylsalicylzuur (Aspirine) op plaatjesaggregatie verminderen. Daarom moet deze combinatie met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die lage doses Aspirine nemen voor cardioprotectie.

Andere

- *Varicella vaccin*: Verhoogde kans op ontwikkelen van het syndroom van Reye.
- *Gingko Biloba*: Verhoogd bloedingsrisico door bijkomende antiaggregerende werking.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Asaflow is af te raden bij de zwangere vrouw. Het gebruik van NSAIDs suggereert een verhoogd risico op miskraam, cardiale misvormingen en gastroschisis. Op het einde van de zwangerschap toegediend, kan Asaflow de barensweeën verlengen, de bevalling vertragen en bij de foetus een voortijdige afsluiting van de ductus arteriosus veroorzaken. Des te meer kan het bloedingsrisico na de

bevalling vergroot zijn.

Acetylsalicylzuur dient bij zwangere vrouwen gegeven te worden aan de kleinste effectieve dosis en de dosis mag in het derde trimester niet hoger zijn dan 100 mg per dag.

Borstvoeding

De toediening van Asaflow vermijden in geval van borstvoeding.

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

Asaflow heeft geen of geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen (2-6%) zijn gastro-intestinale symptomen. De frequentie hangt af van de dosering en de duur van de behandeling. Asaflow leidt tot minder occulte maagbloedingen dan gewone tabletten of bruistabletten met acetylsalicylzuur. Ieder risico van een gastro-intestinaal letsel kan evenwel niet uitgesloten worden.

Frequentie	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000), incl. geïsoleerde gevallen)
Orgaansysteem				
Maagdarmstelselaandoeningen	Erytheem en erosie van het bovenste maagdkanaal, misselijkheid, dyspepsie, braken en diarree	Zweer en bloedingen ter hoogte van het bovenste maagdkanaal inclusief haematemesis en melaena	Ernstige hemorragie van het bovenste maagdkanaal, perforatie	Stomatitis, oesofagitis, toxiciteit ter hoogte van het onderste maagdkanaal met zweervorming, stricturen, colitis of een verergering van inflammatory bowel disease (IBD)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Bloedingen zoals epistaxis, tandvlesbloedingen of een toename van het bloedverlies tijdens de maandstonden, hematoma's (verlengde bloedingstijd)	Subklinische gastro-intestinale bloeding, occult bloedverlies	Anemie bij langdurig gebruik. Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase deficiëntie (G6PD)	Thrombocytopenie, neutropenie, eosinofilie, agranulocytose en aplastische anemie, hypoprothrombinemie met hoge doses
Immuunsysteem-aandoeningen		Anafylactische reacties		
Endocriene aandoeningen			Hypoglycemie	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, slaperigheid	Vertigo, slaperigheid	Intracerebrale bloeding	
Evenwichtsorgaan – en ooraandoeningen		Tinnitus, hypoacousis (zijn weinig waarschijnlijk gezien de lage dagdosis)	Dosis-gerelateerd gehoorverlies en doofheid met lagere salicylaatplasmaconcentraties	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastimum-aandoeningen	Bronchospasme bij astmatische patiënten (zie 4.3 en 4.4)			
Lever- en galaandoeningen			Verhoogde transaminase-	Dosisgerelateerde, milde reversiebele

			waarden	toxische hepatitis, gedurende bepaalde virale ziekten, in het bijzonder influenza A, influenza B en varicella. syndroom van Reye weinig waarschijnlijk (Asaflow is niet geïndiceerd bij jonge kinderen).
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Overgevoelighedsreacties (urticaria en angio-oedeem) treden op bij allergische personen. Kruisovergevoeligheid voor andere niet-steroïde anti-inflammatoire middelen.		Purpura, hemorragische vasculitis, erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom en syndroom van Lyell.

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:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Milde intoxicatie gebeurt gewoonlijk na herhaalde toediening van hoge dosissen. Deze symptomen omvatten koorts, tachypnea, tinnitus, respiratoire alkalose, metabole acidose, lethargie, milde dehydratatie, misselijkheid en braken.

Symptomen van ernstige intoxicatie of van acute vergiftiging na een overdosis omvatten hypoglycemie (in het bijzonder bij kinderen), encephalopathie, coma, hypotensie, pulmonair oedeem, stuipen, coagulopathie, cerebraal oedeem en dysaritmieën.

De toxiciteit is over het algemeen ernstiger bij patiënten met chronische overdosis, ouderen, personen met onderliggende medische problemen en baby's.

Bij kinderen kan een acute intoxicatie met acetylsalicylzuur optreden vanaf een enkelvoudige dosis van 150 mg/kg of meer dan 100 mg/kg/dag gedurende meer dan 2 dagen.

Bij volwassenen treedt significante intoxicatie op vanaf dosissen hoger dan 300 mg/kg.

Behandeling

Bij een acute orale overdosis met salicylaten moet een maagspoeling worden uitgevoerd. Oraal kunnen herhaaldelijke dosissen actieve kool worden toegediend als inname van meer dan 120 mg/kg wordt vermoed.

Het salicylaat in het serum moet minstens om de 2 uur na inname worden gemeten en dit totdat de salicylaatwaarden consistent zakken en zuurbasis abnormaliteiten verbeteren.

PT (Protrombinetijd) en/of INR (International Normalized Ratio) moet gecontroleerd worden, in het bijzonder als actieve bloedingen worden vermoed.

Vocht- en electrolytenbalans moeten worden bekeken.

Alkalische diurese en hemodialyse zijn effectieve methoden voor het verwijderen van salicylaat uit het plasma.

Hemodialyse versnelt salicylaatkleding en corrigeert zuurbase-, vocht- en electrolytenstoornissen en moet overwogen worden bij ernstige intoxicatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antithrombotica, bloedplaatjesaggregatie-inhibitoren excl. heparine.

ATC code: B01A C06

Asaflow is een bloedplaatjesaggregatieremmer waarvan de werking meestal toegeschreven wordt aan een irreversibele acetylatie van de cyclo-oxygenase, wat leidt tot de inhibitie van de synthese van het thromboxaan A₂ der bloedplaatjes. Zoals iedere bereiding op basis van acetylsalicylzuur oefent Asaflow eveneens analgetische, antipyretische en anti-inflammatoire werkingen uit maar bij hogere dosissen dan deze hier aanbevolen.

Het aggregatieremmend effect van Asaflow blijft tot 4 à 6 dagen na het stoppen van de behandeling voortduren.

Experimentele gegevens wijzen erop dat ibuprofen het effect van laaggedoseerde aspirine op bloedplaatjesaggregatie kan doen afnemen bij gelijktijdig gebruik. Echter, de beperkingen van deze gegevens en de onduidelijkheid aangaande de extrapolatie van ex vivo data naar de klinische situatie impliceren dat er geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken voor regelmatig gebruik van ibuprofen, en een klinisch relevant effect als weinig waarschijnlijk beschouwd wordt bij occasioneel gebruik van ibuprofen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Asaflow wordt geleidelijk ter hoogte van het duodenum en van de dunne darm geresorbeerd. Zijn zuurbestendige omhulling voorkomt het contact van het acetylsalicylzuur met de maagmucoosa. De plasmaconcentraties beginnen 1,5 tot 3 uur na toediening te stijgen en bereiken hun maximale piek na 8 tot 10 uur.

Biotransformatie en eliminatie

Asaflow wordt gedeseacetyleerd in salicylzuur, dat voor 80 tot 90 % gebonden wordt aan de plasmaproteïnen. De halfwaardetijd van dit deseacetylatieproces is ongeveer 15 minuten.

De halfwaardetijd van acetylsalicylzuur zelf is afhankelijk van de dosis en bedraagt 2-3 uur voor doses van 0,25-0,50 g. Acetylzuur wordt gemetaboliseerd in de lever door conjugatie met glycine, met dewelke het salicylurinezuur vormt, en met glucuronzuur. Asaflow wordt voor ongeveer 10 % in ongewijzigde vorm langs de urine uitgescheiden, waar het voor ongeveer 75 % onder de vorm van salicylurinezuur en voor 15 % in glucuroconjugatievorm tevoorschijn komt.

Kleine hoeveelheden gentsinezuur en andere oxidatieproducten worden ook in de urine teruggevonden. Acetylsalicylzuur en salicylzuur gaan in de moedermelk over en gaan doorheen de placenta.

Door zijn resorptie ter hoogte van de darm kan Asaflow een presystemische deseacetylatie in het portaal stelsel en in de lever ondergaan. Dit kan resulteren in een vermindering van de inhiberende werking van het acetylsalicylzuur op de productie van de prostacyclines in de wanden van de perifere vaten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens bezorgd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

maïszetmeel

Omhulling:

copolymeer van methylacrylaatzuur en ethylacrylaat (1:1) 30% dispersie – propyleenglycol – talk – simethicone emulsie (polymethylsiloxane – methylcellulose – sorbinezuur).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar (blisterverpakking)

2 jaar (tablettencorainer)

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Asaflow 80 mg en Asaflow 160 mg zijn beschikbaar in een (kalender)blisterverpakking van 28, 56, 84, 112 en 168 maagsapresistente tabletten in PVC/Alu blisterverpakkingen en unit-dose strips van 28, 56, 84, 112 en 168 maagsapresistente tabletten.

Asaflow 80 mg is eveneens beschikbaar in plastic tablettencontainers met 168, 250 en 500 maagsapresistente tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Denemarken

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

Asaflow 80 mg (blisterverpakking): BE187512

Asaflow 80 mg (tablettencontainer): BE429457
Asaflow 160 mg (blisterverpakking): BE152695

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24/11/1997 (Asaflow 80 mg) / 24/09/1990 (Asaflow 160 mg)
Datum van laatste verlenging: 18/11/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de laatste herziening van de SKP: 11/2021
Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 12/2021