SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ASA 100 EG 100 mg maagsapresistente tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 100 mg acetylsalicylzuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet

100 mg: ronde, witte, biconvexe, filmomhulde tabletten, met een diameter van 7,2 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

ASA 100 EG wordt niet aanbevolen bij spoedgevallen. Het gebruik ervan is beperkt tot secundaire preventie met chronische behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen
Secundaire preventie van myocardinfarct:
De aanbevolen dosis is 100 mg eenmaal daags.

Preventie van cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten die lijden aan stabiele angina pectoris:
De aanbevolen dosis is 100 mg eenmaal daags.

Voorgeschiedenis van onstabiele angina pectoris, behalve tijdens de acute fase:
De aanbevolen dosis is 100 mg eenmaal daags.

Preventie van occlusie van de bypass na aorta-coronaire bypass (Coronary Artery Bypass Grafting - CABG):
De aanbevolen dosis is 100 mg eenmaal daags.

Coronaire angioplastiek, behalve tijdens de acute fase:
De aanbevolen dosis is 100 mg eenmaal daags.

Secundaire preventie van transiënte ischemische aanvallen (TIA) en ischemische cerebrovasculaire accidenten (CVA), op voorwaarde dat intracerebrale bloedingen zijn uitgesloten:
De aanbevolen dosis is 100 mg eenmaal daags.

De gebruikelijke dosering op lange termijn is 100 mg eenmaal daags. ASA 100 EG mag niet aan hogere doses gebruikt worden tenzij de arts dit heeft geadviseerd, en de voorgeschreven dosis mag niet meer dan 300 mg bedragen.

Speciale populaties
Ouderen
In het algemeen zou acetylsalicylzuur met voorzichtigheid moeten worden gebruikt bij oudere patiënten die meer vatbaar zijn voor bijwerkingen. De gebruikelijke dosis voor volwassenen wordt aanbevolen bij ouderen zonder ernstige nier- of leveraandoeningen (zie rubrieken 4.3 en 4.4). De behandeling dient regelmatig te worden herbekeken.

Pediatrische populatie
Acetylsalicylzuur mag niet worden toegediend aan kinderen en adolescenten onder de 16 jaar, tenzij op medisch advies waarbij het voordeel opweegt tegen de risico's (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.
De tabletten dienen in hun geheel ingenomen te worden met voldoende water (1/2 glas water). Door het maagsapresistent omhulsel dienen de tabletten niet verbrijzeld, gebroken of gekauwd te worden omdat het omhulsel voorkomt dat de darmen worden geïrriteerd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, salicylzuurverbindingen of prostaglandine syntheseremmers (vb. bepaalde astmapatiënten kunnen een aanval krijgen of flauwvallen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Actieve of voorgeschiedenis van recurrente peptische ulcus en/of gastrische/intestinale bloeding, of andere soorten bloedingen zoals cerebrovasculaire bloedingen
- Hemorragische diathese; coagulatiestoornissen zoals hemofilie en trombocytopenie
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Ernstige nierinsufficiëntie
- Ernstig hartfalen
- Doseringen >100 mg/dag tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Methotrexaat gebruikt bij doseringen >15 mg/week (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

ASA 100 EG is niet geschikt voor gebruik als anti-ontstekings-/pijnstillend/koortswerend middel.

Aanbevolen voor gebruik bij volwassenen en adolescenten boven de 16 jaar. Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij adolescenten/kinderen onder de 16 jaar tenzij de verwachte voordelen

opwegen tegen de risico's. Acetylsalicylzuur kan een bijdragende factor zijn in het veroorzaken van het syndroom van Reye bij sommige kinderen.
Er is een verhoogd risico op bloedingen voornamelijk tijdens of na chirurgische ingrepen (zelfs bij kleine ingrepen, vb. tandextractie). Gebruik met voorzichtigheid vóór een chirurgische ingreep, met inbegrip van tandextractie. Tijdelijke onderbreking van de behandeling kan noodzakelijk zijn.

ASA 100 EG wordt niet aanbevolen tijdens de menorragie omdat het de menstruele bloeding kan doen toenemen.

ASA 100 EG dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij hypertensie en wanneer patiënten een voorgeschiedenis van maag- en duodenumzweren of hemorragische episoden hebben of een behandeling met anticoagulantia ondergaan.

Patiënten dienen elke ongewone bloeding te melden aan hun arts. Als er een maagdarmbloeding- of zweer optreedt, dan dient de behandeling te worden stopgezet.

Acetylsalicylzuur dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met verstoorde nier- of leverfunctie (gecontraïndiceerd indien ernstig), of bij patiënten die gedehydrateerd zijn aangezien het gebruik van NSAID's de nierfunctie kan verstoren. Leverfunctietesten dienen regelmatig uitgevoerd te worden bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie.

Acetylsalicylzuur kan bronchospasmen en astma-aanvallen of andere overgevoeligheidsreacties bevorderen. Risicofactoren zijn bestaande astma, hooikoorts, neuspoliepen of chronische ademhalingsziekten. Hetzelfde geldt voor patiënten die ook allergisch reageren op andere stoffen (vb. met huidreacties, jeuk of urticaria).

Ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson syndroom, werden zelden vermeld in verband met het gebruik van acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.8). Het gebruik van ASA 100 EG dient gestaakt te worden vanaf het eerste optreden van huiduitslag, mucosale letsels, of enig ander teken van overgevoeligheid.

Oudere patiënten zijn vooral gevoelig voor de bijwerkingen van NSAID's, waaronder voornamelijk gastrointestinale bloeding en perforatie dat fataal kan zijn (zie rubriek 4.2). Als verlengde behandeling vereist is, dan moeten de patiënten regelmatig opgevolgd worden.

Gelijktijdige behandeling met ASA 100 EG en andere geneesmiddelen die de hemostase wijzigen (i.e. anticoagulantia zoals warfarine, thrombolytische en antibloedplaatjesmiddelen, anti-ontstekingsmiddelen en selectieve serotonineheropnameremmers) wordt niet aanbevolen, tenzij strikt voorgeschreven, omdat ze het risico op bloedingen kunnen verhogen (zie rubriek 4.5). Wanneer de combinatie niet vermeden kan worden, wordt een nauwe observatie naar tekenen van bloedingen aanbevolen.

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen omdat het risico op zweervorming zou kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, selectieve serotonineheropnameinhibitoren en deferasirox (zie rubriek 4.5).

Acetylsalicylzuur in lage doseringen vermindert de uitscheiding van urinezuur. Hierdoor kunnen jichtaanvallen voorkomen bij patiënten die een verminderde uitscheiding van urinezuur hebben (zie rubriek 4.5).

Het risico op hypoglycemisch effect met sulfonylurea en insuline kan verhoogd worden met overdosering van ASA 100 EG (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maagsapresistente tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontraïndiceerde combinaties
Methotrexaat (gebruikt bij doseringen >15 mg/week):
De gecombineerde geneesmiddelen, methotrexaat en acetylsalicylzuur, bevorderen de hematologische toxiciteit van methotrexaat door de verminderde renale klaring van methotrexaat door acetylsalicylzuur. Daarom is het gelijktijdig gebruik van methotrexaat (bij doseringen > 15 mg/week) met ASA 100 EG gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen combinaties
Uricosurica, vb. probenecide
Salicylaten keren het effect van probenecide om. De combinatie zou vermeden moeten worden.

Combinaties die voorzichtig gebruikt dienen te worden
Anticoagulantia vb. coumarine, heparine, warfarine
Verhoogd risico op bloeding door geremde trombocytenfunctie, beschadiging van de duodenale mucosa en verdringing van orale anticoagulantia van hun bindingsplaats op de plasmaproteïnen. De bloedingstijd dient opgevolgd te worden (zie rubriek 4.4).

Bloedplaatjesaggregatieremmers (vb. clopidogrel en dipyridamole) en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs; zoals sertraline of paroxetine)
Verhoogd risico op gastrointestinale bloeding (zie rubriek 4.4).

Antidiabetica, vb. sulfonylurea
Salicylaten kunnen het hypoglycemisch effect van sulfonylurea verhogen.

Digoxine en lithium
Acetylsalicylzuur verstoort de renale uitscheiding van digoxine en lithium wat resulteert in verhoogde plasmaconcentraties. Het wordt aanbevolen de plasmaconcentraties van digoxine en lithium op te volgen bij de start en het einde van de behandeling met acetylsalicylzuur. Dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn.

Diuretica en antihypertensiva
NSAID's kunnen de antihypertensieve effecten van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Net zoals voor andere NSAID's verhoogt gelijktijdige toediening met ACE-inhibitoren het risico op acute nierinsufficiëntie.

Diuretica
Risico op acuut nierfalen door de verminderde glomerulaire filtratie via verminderde renale prostaglandinesynthese. Het wordt aanbevolen om de patiënt te hydrateren en de nierfunctie op te volgen bij de start van de behandeling.

Koolzuur anhydrase inhibitoren (acetazolamide)
Kan resulteren in ernstige acidose en verhoogde toxiciteit van het centraal zenuwstelsel.

Systemische corticosteroïden
Het risico op maagdarmzweren en bloeding kan verhoogd worden wanneer acetylsalicylzuur en corticosteroïden samen gelijktijdig worden ingenomen (zie rubriek 4.4).

Methotrexaat (gebruikt bij doseringen <15 mg/week):
De gecombineerde geneesmiddelen, methotrexaat en acetylsalicylzuur, kunnen de hematologische toxiciteit van methotrexaat verhogen dankzij verminderde renale klaring van methotrexaat door acetylsalicylzuur. Tijdens de eerste weken van de combinatie dienen er wekelijkse analyses van het bloedbeeld te gebeuren. Er dient een verbeterde opvolging te gebeuren bij zelfs matig verstoorde nierfunctie alsook bij ouderen.

Andere NSAID's
Verhoogd risico op zweren en maagdarmbloeding dankzij synergistische effecten.

Ibuprofen
Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd acetylsalicylzuur op de bloedplaatjesaggregatie kan remmen wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend. Echter op basis van de beperking van deze 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).

Metamizole
Metamizole kan het effect van acetylsalicylzuur (ASA) op de plaatjesaggregatie verminderen bij gelijktijdig gebruik. Daarom moet deze combinatie met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een lage dosis acetylsalicylzuur gebruiken voor cardioprotectie.

Ciclosporine, tacrolimus
Gelijktijdig gebruik van NSAID's en ciclosporine of tacrolimus kunnen het nefrotisch effect van ciclosporine en tacrolimus verhogen. De nierfunctie dient opgevolgd te worden bij gelijktijdig gebruik van deze middelen en acetylsalicylzuur.

Valproaat
Er werd gemeld dat acetylsalicylzuur de binding van valproaat aan serumalbumine vermindert, waarbij zijn vrije plasmaconcentraties bij steady-state worden verhoogd.

Fenytoïne
Salicylaat vermindert de binding van fenytoïne aan plasma albumine. Dit kan leiden tot verminderd totaal van fenytoïneconcentraties in plasma, maar verhoogde vrije fractie van fenytoïne. De ongebonden concentratie, en daarmee het therapeutisch effect, lijkt niet aanzienlijk veranderd te zijn.

Alcohol
Gelijktijdig gebruik van alcohol en acetylsalicylzuur verhoogt het risico op gastro-intestinale bloeding.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Lage doseringen (tot en met100 mg/dag):
Klinische studies hebben uitgewezen dat doseringen tot 100 mg/dag voor verloskundige toepassing onder specialistische controle veilig blijken.

Doseringen van meer dan 100 mg/day tot 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 epidemiologisch 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. Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van acetylsalicylzuur oligohydramnion veroorzaken als gevolg van renale disfunctie bij de foetus. Dit kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is meestal omkeerbaar bij stopzetting. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling.
Daarom mag acetylsalicylzuur tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend, 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.
Prenatale monitoring op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus moet worden overwogen na blootstelling aan acetylsalicylzuur gedurende meerdere dagen vanaf de 20e zwangerschapsweek. Acetylsalicylzuur moet worden gestaakt als oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap, kunnen alle prostaglandine syntheseremmers de foetus blootstellen aan:
- cardiopulmonaire toxiciteit (vroegtijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- nierdisfunctie (zie boven)

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 hoger dan 100 mg/dag en gecontraïndiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Doses tot en met 100 mg/dag mogen alleen worden gebruikt onder strikte verloskundige controle.

Borstvoeding
Salicylaten en de metabolieten worden afgescheiden in kleine hoeveelheden in de moedermelk. Aangezien tot op heden geen schadelijke effecten op de pasgeborene zijn aangetoond, is het niet nodig bij een kortdurend gebruik van de aanbevolen dosis de borstvoeding stop te zetten. Bij regelmatig gebruik of inname van hoge doseringen moet borstvoeding stopgezet worden.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd met ASA 100 EG over de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Op basis van de farmacodynamische eigenschappen en de bijwerkingen van acetylsalicylzuur wordt er niet verwacht dat er enige beïnvloeding is op de reactiviteit en het vermogen om te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden gegroepeerd op basis van de systeemorgaanklasse. Binnen elke systeemorgaanklasse worden de bijwerkingen geclassificeerd volgens de frequentie van waarneming, gebruikmakende van de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10), 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) en niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Bloed- en lymfesysteemaandoeningen	*Vaak:* Verhoogde neiging tot bloeding *Zelden:* Trombocytopenie, granulocytose, aplastische anemie *Niet bekend:* Gevallen van bloeding met verlengde bloedingstijd zoals epistaxis, gingivale bloeding. Symptomen kunnen 4-8 dagen aanhouden na het stoppen met acetylsalicylzuur. Hierdoor kan er een verhoogd risico op bloeding zijn tijdens chirurgische ingrepen. Bestaande (hematemesis, melaena) of occulte gastro-intestinale bloeding, dat kan leiden tot ijzer-deficiëntie anemie (vaker bij hogere doseringen).
Immuunsysteemaandoeningen	*Zelden:* Overgevoeligheidsreacties, angio-oedeem, allergisch oedeem, anafylactische reacties waaronder shock
Metabolisme en voedingsgerelateerde aandoeningen	*Niet bekend:* Hyperuricemie
Zenuwstelselaandoeningen	*Zelden:* Intracraniale bloeding *Niet bekend:* Hoofdpijn, vertigo
Oor- en evenwichtsaandoeningen	*Niet bekend:* Verminderd hoorvermogen; tinnitus
Bloedvataandoeningen	*Zelden:* Hemorragische vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	*Soms:* Rinitis, dyspneu *Zelden:* Bronchospasmen, astma-aanvallen
Voortplantingssysteem- en borstaandoeningen	*Zelden:* Menorragie
Maagdarmstelselaandoeningen	*Vaak:* Dyspepsie *Zelden:* Ernstige gastro-intestinale bloeding, misselijkheid, braken

	Niet bekend: Maag- of duodenumzweren en perforatie
Hepatobiliaire aandoeningen	*Niet bekend:* Leverinsufficiëntie
Huid- en onderhuidaandoeningen	*Soms:* Urticaria *Zelden:* Stevens-Johnson syndroom, syndroom van Lyell, purpura, erythema nodosum, erythema multiforme
Aandoeningen van nieren en urinewegen	*Niet bekend:* Verstoorde nierfunctie

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 - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.
Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

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. Plasmasalicylaatconcentraties boven 300 mg/l duiden op een vergiftiging. Plasmaconcentraties boven 500 mg/l bij volwassenen en 300 mg/l bij kinderen zijn meestal zeer toxisch.
Overdosering kan schadelijk zijn voor oudere patiënten en voornamelijk voor kleine kinderen (therapeutische overdosering of frequente accidentele intoxicaties kunnen fataal zijn).

Symptomen van matige intoxicatie
Oorsuizen, gehoorstoornissen, hoofdpijn, vertigo, verwarring en maagdarmsymptomen (misselijkheid, braken en buikpijn).

Symptomen van ernstige intoxicatie
Symptomen zijn gerelateerd aan ernstige verstoring van het zuur-base evenwicht. In eerste instantie treedt hyperventilatie op, 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.

Behandeling van overdosering

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 $NaHCO_3$, 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: antitromboticum, bloedplaatjesaggregatie remming, heparine uitgesloten, ATC-code: B01AC06

Acetylsalicylzuur remt de bloedplaatjesactivering: blokkering van het bloedplaatjes cyclooxygenase door acetylering, het remt thromboxaan A2 synthese, een fysiologische activeringssubstantie vrijgegeven door de bloedplaatjes en die een rol zouden spelen in de verwikkelingen van de atheromateuze letsels.
Inhibitie van TXA2-synthese is onomkeerbaar, omdat trombocyten, die geen celkern hebben, niet in staat zijn (door gebrek aan vermogen tot proteïnesynthese) om nieuw cyclooxygenase, dat werd geacetyleerd door acetylsalicylzuur, te synthetiseren.

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.
Acetylsalicylzuur 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 bloedplaatjesaggregatie 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 dosis acetylsalicylzuur (81 mg) met onmiddellijke vrijgave werd ingenomen, trad een verminderd effect van acetylsalicylzuur op de vorming van tromboxaan of bloedplaatjesaggregatie 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

<u>Absorptie</u>
Na orale toediening wordt acetylsalicylzuur snel en volledig geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal. 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 wordt bepaald door de absorptiesnelheid.
Na inname van ASA 100 EG maagsapresistente tabletten worden de maximum plasmaconcentraties van acetylsalicylzuur en salicylzuur bereikt na ongeveer 5 uur en 6 uur, respectievelijk, na toediening in

nuchtere toestand. Als de tabletten met voedsel worden ingenomen, dan worden de maximum plasmaconcentraties ongeveer 3 uur later dan in de nuchtere toestand bereikt.

Distributie
Acetylsalicylzuur alsook de voornaamste metaboliet salicylzuur, worden uitgebreid gebonden aan plasmaproteïnen, voornamelijk albumine, en worden snel verdeeld naar alle lichaamsdelen. De graad van proteïnebinding van salicylzuur is sterk afhankelijk van zowel het salicylzuur als de albumineconcentratie. Het distributievolume van acetylsalicylzuur is ca. 0,16 l/kg lichaamsgewicht. Salicylzuur diffundeert langzaam naar het synoviaal vocht. Het passeert de placenta en gaat over in de moedermelk.

Biotransformatie
Acetylsalicylzuur wordt snel gemetaboliseerd tot salicylzuur, met een halfwaardetijd van 15-30 minuten. Salicylzuur wordt vervolgens hoofdzakelijk omgezet in glycine en glucuronzuurconjugaten, en sporen van gentisinezuur.
De eliminatiekinetiek van salicylzuur is dosisafhankelijk, omdat het metabolisme beperkt is door de leverenzymecapaciteit. Daarom varieert de eliminatiehalfwaardetijd en bedraagt deze 2 - 3 uur na lage doseringen, 12 uur na typisch analgetische doseringen en 15 - 30 uur na hoge therapeutische doseringen of intoxicatie.

Excretie
Salicylzuur en haar metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het preklinisch veiligheidsonderzoek van acetylsalicylzuur is goed gedocumenteerd.
In experimentele dierenstudies hebben salicylaten geen ander orgaanletsel dan nierschade aangetoond.
In een studie met ratten werden foetotoxiciteit en teratogene effecten waargenomen met acetylsalicylzuur in maternotoxische 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.
Acetylsalicylzuur werd uitvoerig onderzocht met betrekking tot mutagene en carcinogene effecten. In het algemeen vertonen de resultaten geen relevante tekenen voor enige mutagene of carcinogene effecten bij studies met ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Stearinezuur

Filmomhulling:
Methacrylzuur - ethylacrylaat copolymeer (1:1)
Polysorbaat 80
Natriumlaurylsulfaat
Triethylcitraat
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar**.**

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Blisterverpakkingen: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Tablettencontainer: De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (PVC/ PVDC/Aluminium)
Tablettencontainer (HDPE) met plastic cap (LDPE)
Tablettencontainer (LDPE) met plastic cap (PP)

Verpakkingsgrootten:
Blisterverpakkingen: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 168, 266 maagsapresistente tabletten
Tablettencontainers: 10, 30, 50, 100, 500 maagsapresistente tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere handelingen

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Blisterverpakking (PVC/ PVDC/Aluminium)	BE426474
Tablettencontainer (HDPE) met plastic cap (LDPE)	BE426483
Tablettencontainer (LDPE) met plastic cap (PP)	BE426492

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30/08/2012
Datum van laatste verlenging: 07/09/2016

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2026.