

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aspirine 100, 100 mg tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Aspirine 100 bevat 100 mg acetylsalicylzuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aspirine 100 is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen in de volgende cardio- en cerebrovasculaire indicaties :

Behandeling

Acute behandeling bij myocardinfarct, instabiele angina pectoris, aorto-coronaire bypass, coronaire angioplastie en dialyse-shunt.

Preventie

- Secundaire preventie na myocardinfarct, na een transient ischemic attack (TIA) of een ander cerebro-vasculair accident (CVA), evenals bij Kawasaki-syndroom.
- Bij de behandeling van coronaire risicofactoren, moet Aspirine 100 als additief en niet als alternatief geneesmiddel voor de behandeling beschouwd worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Acetylsalicylzuur mag niet langer dan 3- 5 dagen worden ingenomen zonder een arts te raadplegen.

Cardio- en cerebrovasculaire indicatiegebieden :

Er bestaat nog veel onzekerheid over de optimale posologie en behandelingsduur.

- bij behandeling van myocardinfarct en instabiele angina pectoris :

een eerste dosis van 300 mg tot 600 mg wordt aanbevolen (3 tot 6 tabletten), zo snel mogelijk toe te dienen, indien mogelijk binnen de 24 uur. De eerste dosis moet worden geplet of gekauwd en dan worden ingeslikt. Na deze eerste dosis kan op een lagere posologie worden overgeschakeld, nl. deze aanbevolen voor secundaire preventie (zie verder).

- als secundaire preventie van myocardinfarct (preventie van recidiverend myocardinfarct), na TIA of een ander CVA :

1 - 2 tabletten per dag of 3 tabletten om de 2 dagen.

- bij Kawasaki-syndroom (zuigelingen en kleuters) wordt een eenmalige dosis van ½ tablet en een dagdosis van 1½ tablet aanbevolen.

Pediatische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van Aspirine 100 bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom wordt Aspirine 100 niet aanbevolen voor gebruik bij pediatische patiënten jonger dan 18 jaar, tenzij op medisch advies waarbij het voordeel opweegt tegen de risico's (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Aspirine 100 is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig leverfalen (zie rubriek "Contra-indicaties"). Bijzonder voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Aspirine 100 bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Patiënten met nierinsufficiëntie

Aspirine 100 is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig nierfalen (zie rubriek "Contra-indicaties"). Bijzonder voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Aspirine 100 bij patiënten met een verminderde nierfunctie omdat acetylsalicylzuur het risico op nierinsufficiëntie en acuut nierfalen nog kan doen toenemen (zie rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Wijze van toediening :

Voor oraal gebruik.

De tabletten moeten bij voorkeur na de maaltijden worden ingenomen met veel water. Voor kleine kinderen is het aangeraden de tabletten op te lossen in een theelepel of met het eten te mengen. Nadien, een vierde van een glas water uitdrinken.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere salicylaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Maag- en duodenumulceraties of voorgeschiedenis ervan.
- Klinische toestanden met risico op hemorragie.
- Gelijktijdige therapie met stollingsremmende geneesmiddelen (bv. cumarinederivaten, heparine).
- Een geschiedenis van astma veroorzaakt door de toediening van salicylaten of stoffen met een vergelijkbare werking, met name niet-steroïde anti-inflammatoire middelen.
- Ernstig verminderde nierfunctie.
- Dosissen boven 100 mg/dag tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Combinatie van Aspirine met methotrexaat (in geval van gebruik van dosissen van 15 mg of meer van methotrexaat per week, zie rubriek 4.5 "Interacties").

- Ernstig hartfalen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Acetylsalicylzuur moet met voorzichtigheid worden gebruikt in onderstaande gevallen:

- Patiënten die lijden aan allergische aandoeningen (bv. hooikoorts, neuspolyposis, urticaria) of chronische infecties van de luchtwegen en patiënten met overgevoeligheid aan niet-steroïdale anti-inflammatoire (NSAI) farmaca kunnen gevaar lopen voor astma-aanvallen (zogenaamde analgetica-intolerantie/analgetica-astma). In deze gevallen dient de behandeling onderbroken te worden. Bekende overgevoeligheid aan NSAI farmaca is een absolute contra-indicatie (zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties").
- Acetylsalicylzuur mag nooit samen met anticoagulantia worden ingenomen zonder toezicht van een arts. Zeer zelden zijn gevallen van ernstige bloeding (bijv. intracerebrale bloeding) gerapporteerd (zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties" en rubriek 4.5 "Interacties").
- Gastro-intestinaal bloedverlies, maagdarmszweren of perforaties kunnen optreden tijdens elke behandeling met acetylsalicylzuur, ook bij patiënten zonder voorgeschiedenis hiervan (zie rubriek 4.5 "Interacties" en rubriek 4.8 "Bijwerkingen").
- De klassieke risicogroepen (bejaarden, patiënten met laag lichaamsgewicht) en patiënten onder gelijktijdige behandeling met anticoagulantia en anti-aggregantia verdienen bijzondere aandacht (zie rubriek 4.5 "Interacties"). In elk geval dient de behandeling gestopt te worden indien een gastro-intestinale bloeding optreedt.
- Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie, uitdroging, jicht, ongecontroleerde hypertensie, glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie, diabetes mellitus en patiënten die diuretica gebruiken (zie rubriek 4.5 "Interacties").
- Patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten met een verminderde cardiovasculaire circulatie (bv. renale vasculaire ziekte, congestief hartfalen, volumedepletie, een grote operatie, sepsis of hemorrhagische problemen), aangezien acetylsalicylzuur het risico kan verhogen op nierinsufficiëntie en nierfalen.
- Langdurig gebruik van hogere dagdoses dan deze aanbevolen voor de vermelde cardio- en cerebrovasculaire indicaties is af te raden, o.a. omdat een eventuele rol van hoge doses salicylaten in het ontstaan van chronische nefropathie nooit met zekerheid werd uitgesloten.
- Salicylisme:
De individuele gevoeligheid is sterk uiteenlopend. Oudere personen zijn méér gevoelig dan jonge volwassenen (zie rubriek 4.8 "Bijwerkingen").
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met menorrhagie of metrorragie (risico van overvloedige en verlengde menstruaties) en bij patiënten met IUD (intra-uterien contraceptief device) (zie rubriek 4.5 "Interacties").
- Vrouwelijke patiënten moeten onmiddellijk een arts raadplegen in geval van zwangerschap.

- Dit geneesmiddel kan een verhoogde tendens tot bloedingen veroorzaken tijdens en na heelkundige operaties (met inbegrip van kleine operaties, bijv. tandextracties) aangezien acetylsalicylzuur de plaatjesaggregatie remt en die werking meerdere dagen na toediening aanhoudt.
- Kort voor of kort na alcoholgebruik geen acetylsalicylzuur innemen.
- Sommige NSAID's zoals ibuprofen en naproxen kunnen het plaatjesaggregatieremmende effect van acetylsalicylzuur afzwakken. Het wordt aangeraden dat de patiënten met hun arts spreken als ze een behandeling met acetylsalicylzuur krijgen en van plan zijn om een NSAID in te nemen (zie rubriek "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").
- Na het gebruik van salicylaten bij infecties met het in de natuur voorkomende varicella virus werd het syndroom van Reye gerapporteerd (zie rubriek 4.8 "Bijwerkingen"). Daarom moeten patiënten die gevaccineerd worden met het varicella vaccin gedurende 6 weken na de vaccinatie het gebruik van salicylaten vermijden.
- Producten die de synthese van cyclo-oxygenase/prostaglandine afremmen, zouden de vruchtbaarheid van de vrouw kunnen verlagen. Dit effect is omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling. Dergelijke gevallen werden echter niet gerapporteerd voor acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.6 "Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding").

Pediatrische patiënten

- Bij kinderen jonger dan 12 jaar met koorts van vermoedelijk virale oorsprong (voornamelijk varicella, influenza A, influenza B), is het gebruik van acetylsalicylzuur slechts geïndiceerd, indien andere geneesmiddelen niet of onvoldoende effectief bleken. Indien er bewustzijnsverlies of persisterend braken optreden tijdens een behandeling met acetylsalicylzuur, dient men bedacht te zijn op het syndroom van Reye, een zeer zeldzame maar soms fatale aandoening, waarvoor een onmiddellijke behandeling vereist is. Een direct causaal verband met de inname van geneesmiddelen op basis van acetylsalicylzuur is tot op heden niet met zekerheid aangetoond. In elk geval is het noodzakelijk bij deze en eerder genoemde nevenverschijnselen de behandeling te onderbreken (zie rubriek 4.8 "Bijwerkingen").

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontraïndiceerde combinaties

- Methotrexaat bij doseringen hoger dan of gelijk aan 15 mg/week: verhoogde hematologische toxiciteit (algemeen verminderde renale klaring van methotrexaat door anti-inflammatoire stoffen en verplaatsing van methotrexaat van zijn plasma-proteïnen bindingsplaatsen door salicylaten) (zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties").
- Anticoagulantia (bv. cumarinederivaten, heparine), thrombolytica, andere inhibitoren van de plaatjesaggregatie/hemostasis, ticlopidine, pentoxifylline: verhoogd risico op bloedingen wanneer deze middelen worden ingenomen in combinatie met acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties" en rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen").

Niet aanbevolen combinaties

- Uricosurica (zoals benzbromarone, probenecid): vermindering van de werking van deze middelen.

Combinaties die voorzichtig gebruikt dienen te worden

- Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (met inbegrip van pyrazolonen) in combinatie met salicylaten: verhoogd risico op ulcera en gastro-intestinale bloedingen te wijten aan een synergetisch effect (zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen").
- Selectieve serotonine reuptake inhibitoren (SSRI's): verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen te wijten aan een synergetisch effect .
- Digoxine- of barbituraten: de digoxine- of barbituraat plasmaconcentraties zijn verhoogd te wijten aan een verminderde renale excretie.
- Lithium: verhoging van de lithiumplasmaspiegels.
- Antidiabetische middelen (vb. insuline, hypoglycemiërende sulfamiden) in combinatie met hogere doseringen aan acetylsalicylzuur dan aanbevolen in rubriek 4.2: verhoogd hypoglycemiërend effect in combinatie met hogere doseringen acetylsalicylzuur door een hypoglycemiërende actie van acetylsalicylzuur en verplaatsing van hypoglycemiërende sulfamiden van zijn plasmaproteïne bindingsplaats.
- Diuretica (spironolactone alsook alle andere aldosterone-antagonisten; furosemide alsook alle andere lisdiuretica) in combinatie met hogere doseringen acetylsalicylzuur dan aanbevolen in rubriek 4.2: verminderde glomerulaire filtratie via een verminderde renale prostaglandine synthese. Als een diureticum tegelijk met acetylsalicylzuur wordt toegediend, moet ervoor worden gezorgd dat de patiënt voldoende vocht krijgt en moeten de nierfunctie en de bloeddruk worden gevolgd, vooral bij het starten van de behandeling met het diureticum.
- Systemische glucocorticoïden met uitzondering van hydrocortisone gebruikt als substitutie-therapie bij de ziekte van Addison: verminderde salicylconcentraties in het bloed tijdens de corticosteroïd behandeling en risico op salicylaat-overdosering na deze behandeling wordt gestopt via verhoogde eliminatie van salicylaten door corticosteroïden. Gelijktijdig gebruik kan de incidentie van gastro-intestinale bloeding en ucleratie verhogen.
- Antihypertensiva (Angiotensine Converting Enzyme (ACE) inhibitoren, angiotensine II receptor antagonist, calcium antagonist) in combinatie met acetylsalicylzuur in hogere doseringen: verminderde glomerulaire filtratie via de inhibitie van vasodilerende prostaglandines. Bijkomend is er ook een verminderd antihypertensief effect. Het wordt aanbevolen om de bloeddruk en de nierfunctie goed te controleren bij het starten van de behandeling en de patiënt moet regelmatig vocht krijgen.
- Valproïnezuur: verhoogde toxiciteit van valproïnezuur te wijten aan een verplaatsing van valproïnezuur van zijn proteïne-bindingsplaats.

- Alcohol: verhoogde schade aan de gastro-intestinale mucosa en verlengde bloedingstijd te wijten aan de additieve effecten van acetylsalicylzuur en alcohol.
- Sulfamiden (anti-infectieus middel): verhoging van het effect van deze middelen.
- Magnesium, aluminium en calcium zouten, oxides en hydroxides: verhoging van de renale excretie van salicylaten (omwille van alkalinisatie van de urine) in geval van gelijktijdige toediening.
- Alfa-interferon: risico van inhibitie van de werking.
- IUD: betwistbaar risico van verminderde effectiviteit van het intra-uterien spiraaltje.
- Gelijktijdige (zelfde dag) toediening van bepaalde NSAID's zoals ibuprofen en naproxen kan het irreversibele plaatjesremmende effect van acetylsalicylzuur afzwakken. De klinische relevantie van die interacties is niet bekend. Behandeling met bepaalde NSAID's zoals ibuprofen en naproxen bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico kan de cardiovasculaire bescherming van acetylsalicylzuur tegengaan (zie rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").
- Metamizol kan het effect van acetylsalicylzuur op de plaatjesaggregatie verminderen bij gelijktijdig gebruik. Daarom moet deze combinatie met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een lage dosis aspirine gebruiken voor cardioprotectie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lage dosissen (tot en met 100 mg/dag)

Klinische studies hebben uitgewezen dat dosissen tot 100 mg/dag voor beperkt verloskundig gebruik, waarvoor gespecialiseerde monitoring vereist is, veilig lijken.

Dosissen boven 100 mg/dag tot 500 mg/dag

Er is onvoldoende klinische ervaring met betrekking tot het gebruik van dosissen boven 100 mg/dag tot 500 mg/dag. Daarom zijn de aanbevelingen hieronder voor dosissen van 500 mg/dag en hoger ook van toepassing op deze dosisrange.

Dosissen vanaf 500 mg/dag en hoger:

Inhibitie van prostaglandine synthese kan de zwangerschap en / of de embryo- / foetusontwikkeling negatief beïnvloeden. Op basis van gegevens uit epidemiologische studies zou vermoed kunnen worden dat er een verhoogd risico op een miskraam en malformaties bestaat na het gebruik van prostaglandine-synthese inhibitoren in het begin van de zwangerschap. Het risico zou toenemen in functie van de duur en de dosis van de therapie.

De beschikbare gegevens bevestigen het verband tussen inname van acetylsalicylzuur en een verhoogd risico op miskramen niet. Voor acetylsalicylzuur zijn de beschikbare epidemiologische gegevens betreffende malformaties niet consistent maar een verhoogd risico op gastroschisis kon

niet worden uitgesloten. Een prospectieve studie met blootstelling in het begin van de zwangerschap (1^e – 4^e maand) met ongeveer 14800 moeder-kind paren heeft geen enkel verband met een verhoogd aantal malformaties aangetoond.

Dierstudies hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3 “Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek”).

Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van acetylsalicylzuur oligohydramnion veroorzaken als gevolg van nierfalen bij de foetus. Dit kan zich kort na aanvang van de behandeling voordoen en is gewoonlijk omkeerbaar wanneer met de behandeling wordt gestopt. Verder is er melding gemaakt van constrictie van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, wat meestal verdween na stopzetting van de behandeling. Daarom mag acetylsalicylzuur tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit strikt noodzakelijk zou zijn. Indien acetylsalicylzuur bevattende geneesmiddelen gebruikt worden door vrouwen die zwanger wensen te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, dient de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk te worden gehouden. Prenatale monitoring op oligohydramnion en constrictie van de ductus arteriosus moet worden overwogen na blootstelling aan Aspirine 100 gedurende enkele dagen vanaf de 20e week van de zwangerschap. Het gebruik van Aspirine 100 moet worden gestaakt als oligohydramnion of constrictie van de ductus aeteriosus wordt geconstateerd.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandine synthese inhibitoren de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (premature constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie).
- renale dysfunctie die kan evolueren tot nierfalen met oligo-hydroamniosis (zie hierboven).

de moeder en het kind (op het einde van de zwangerschap) blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie effect dat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen
- inhibitie van uteriene contracties die kunnen leiden tot vertraagde of verlengde arbeid bij de bevalling.

Bijgevolg is acetylsalicylzuur in dosissen hoger dan 100 mg/dag gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties”). Dosissen tot en met 100 mg/dag mogen enkel onder strikt verloskundig toezicht worden gebruikt.

Borstvoeding

Salicylaten en hun metabolieten gaan in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Vermits tot nog toe geen neveneffecten werden vastgesteld bij pasgeborenen na occasioneel gebruik, is onderbreking van de borstvoeding gewoonlijk niet noodzakelijk. Toch dient de borstvoeding vroegtijdig onderbroken te worden bij regelmatig gebruik of bij gebruik van hoge doseringen.

Vruchtbaarheid

Er is beperkt bewijs dat producten die de synthese van cyclo-oxygenase/prostaglandine afremmen de vruchtbaarheid van de vrouw kunnen aantasten door een effect op de ovulatie. Dit effect is omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling. Er werden echter geen dergelijke gevallen gerapporteerd voor acetylsalicylzuur, zowel bij frequente als infrequente inname (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen”). Een beperkt aantal gepubliceerde studies bij mensen toonde geen

consistent effect van acetylsalicylzuur op verminderde vruchtbaarheid. Er is geen sluitend bewijs van dieronderzoek.

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

Aspirine 100 heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De hieronder vermelde ongewenste effecten zijn gebaseerd op spontane postmarketing rapporten en klinische studies met alle Aspirine formuleringen. De frequentieberekening is gebaseerd op gegevens van de 100 mg aspirine-arm van de ARRIVE-studie*.

De frequenties van de in de klinische studies waargenomen bijwerkingen worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak (> 1/10); vaak ($\geq 1/100$, <1/10); soms ($\geq 1/1.000$; <1/100), zelden ($\geq 1/10.000$, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld bij de ARRIVE* studie of gedurende post-marketing-surveillance bij patiënten behandeld met Aspirine 100

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Ijzerdeficiëntieanemie ^a	Hemorragische anemie	Hemolyse ^b Hemolytische anemie ^b
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid Geneesmiddelenovergevoeligheid Allergisch oedeem en angio-oedeem	Anafylactische reactie	Anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Cerebrale en intracraniale hemorragie ^c		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorsuizen			
Hartaandoeningen				Cardio-respiratoire nood ^d
Bloedvataandoeningen		Hematoom	Hemorragie Spierhemorragie	Procedurele hemorragie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis Rhinitis	Nasale congestie		Door aspirine verergerde ademhalings-aandoening

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Dyspepsie Gastro-intestinale en abdominale pijn Gastro-intestinale inflammatie Gastro-intestinale tractushemorragie ^c	Gingivale bloeding Gastro-intestinale erosie en ulcus	Maagdarmsstelsel-ulcusperforatie	Intestinale diafragmaziekte
Lever- en galaandoeningen		Hepatische stoornissen	Transaminasen verhoogd	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag Pruritus	Urticaria		
Nier- en urinewegaandoeningen	Urogenitale tractushemorragie		Nierfunctiestoornis ^e Acute nierschade ^e	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Spierbloeding	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zie sectie '4.9 Overdosering'			

* ARRIVE is een door Bayer gesponsorde klinische studie met 6270 proefpersonen in de aspirine 100 mg arm en 6276 proefpersonen in de placebo-arm. De mediane duur van blootstelling aan aspirine was 5,0 jaar met een variatie van 0 tot 7 jaar.

^a In de context van bloedingen

^b In de context van ernstige vormen van glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD) deficiëntie

^c Dodelijke/fatale gevallen zijn bij acetylsalicylzuur en bij placebo met dezelfde frequentie gemeld, <0,1%

^d In de context van ernstige allergische reacties

^e Bij patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie of een verminderde cardiovasculaire circulatie

Pediatrische patiënten

Het syndroom van Reye is een zeer zeldzame maar soms fatale aandoening die kan voorkomen bij een kind jonger dan 12 jaar met koorts van vermoedelijk virale oorsprong dat behandeld wordt met acetylsalicylzuur. Het wordt gekenmerkt door de volgende symptomen:

- bewustzijnsverlies
- persisterend braken

Het is noodzakelijk de behandeling te onderbreken wanneer deze nevenverschijnselen zich voordoen. Een onmiddellijke behandeling van het syndroom van Reye is vereist (zie ook rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen").

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

4.9 Overdosering

Salicylaat toxiciteit (> 100 mg/kg/dag gedurende 2 dagen kan toxiciteit veroorzaken) kan voortkomen uit chronische, therapeutische intoxicaties, en uit potentieel levensbedreigende, acute intoxicaties (overdosering), gaande van een accidentele ingestie bij kinderen tot incidentele intoxicaties.

Chronische salicylaat intoxicatie kan verraderlijk zijn vermits tekens en symptomen niet specifiek zijn. Milde chronische salicylaat intoxicatie, of salicylisme, komt gewoonlijk enkel voor na herhaaldelijk inname van hoge doseringen. Symptomen zijn onder andere duizeligheid, vertigo, tinnitus, doofheid, transpiratie, nausea en braken, hoofdpijn en verwarring, en kan worden gecontroleerd door de dosis te reduceren. Tinnitus kan voorkomen bij plasma concentraties van 150 tot 300 microgram/ml. Ernstigere nevenwerkingen komen voor bij concentraties boven 300 microgram/ml.

Het voornaamste kenmerk van een **acute intoxicatie** is een ernstige verstoring van het zuurbase evenwicht, dat kan variëren met de leeftijd en afhankelijk is van de ernst van de intoxicatie. De ernst van de intoxicatie kan niet enkel worden afgeleid van de plasma-concentratie alleen. De absorptie van acetylsalicylzuur kan worden vertraagd door een verminderde gastrische lediging, vorming van concreties in de maag, of als gevolg van ingestie van maagsapresistente formuleringen. Het beheersen van een acetylsalicylzuur intoxicatie wordt bepaald door de omvang ervan, het stadium en de klinische symptomen en volgens standaard intoxicatie beheersingstechnieken. Predominante maatregelen zouden een versnelde excretie van het geneesmiddel alsook het herstel van het elektrolyten en zuur-base metabolisme moeten inhouden.

De mogelijke letale dosis van acetylsalicylzuur is 0,150 g acetylsalicylzuur/kg.

Bij volwassenen: acute intoxicatie bij absorptie vanaf meer dan 16 g acetylsalicylaat.

Door de complexe pathofysiologische effecten van een salicylaat intoxicatie, kunnen volgende tekens en symptomen/onderzoekresultaten voorkomen:

Tabel 2: Symptomen, onderzoeksresultaten en therapeutische maatregelen bij overdosering

Tekens en symptomen	Onderzoekresultaten	Therapeutische maatregelen
Milde tot matige intoxicatie		<ul style="list-style-type: none">• Maagspoeling*• Herhaaldelijke toediening van geactiveerde

		kool** • Geforceerde alkalische diurese
Tachypnee, hyperventilatie, respiratoire alkalose	Alkalemie, alkalurie	Vocht en elektrolyten management***
Diaforese		
Nausea, braken		
Matige tot ernstige intoxicatie		• Maagspoeling* • herhaaldelijke toediening van geactiveerde kool** • Geforceerde alkalische diurese • hemodialyse in ernstige gevallen
Respiratoire alkalose met compenserende metabole acidose	Acidemie, acidurie	Vocht en elektrolyten management***
Hyperpyrexie		Vocht en elektrolyten management***
Respiratoir: gaande van hyperventilatie, noncardiogeen pulmonair oedeem tot respiratoir arrest, asfyxie		
Cardiovasculair: gaande van dysritmie, hypotensie tot cardiovasculair arrest	vb. bloeddruk, gewijzigd ECG	
Vocht en elektrolyten verlies: dehydratatie, oligurie tot nierfalen	vb. hypokaliëmie, hypernatremia, hyponatriëmie, gewijzigde nierfunctie	Vocht en elektrolyten management***
Verstoord glucose metabolisme, ketose	Hyperglycemie, hypoglycemie (in het bijzonder bij kinderen) Verhoogde keton waarden	
Tinnitus, doofheid		
Gastro-intestinaal: GI bloeding		
Hematologisch: gaande van plaatjes inhibitie tot coagulopathie	vb. PT verlenging, hypoprothrombinemie	
Neurologisch: Toxische encephalopathie en CNS depressie met volgende tekens: gaande van lethargie,		

verwardheid tot coma en epileptische aanvallen		
--	--	--

* Aangezien absorptie dikwijls vertraagd wordt door pylorusspasme kan een maagspoeling uitgevoerd worden, zelfs als er geruime tijd verstreken is sinds de inname.

*** Afhankelijk van de metabole toestand, dient een infuus van natriumwaterstofcarbonaat, natriumcitraat of lactaatoplossing toegediend te worden. Het normaliseren van de zuur-baseverhouding doet de alkalireserve toenemen; salicylzuur wordt uitgescheiden. Voldoende drinken om dehydratatie te vermijden en uitscheiding van salicylaten te vergemakkelijken.

Andere bijzondere mogelijkheden voor behandeling van intoxicatie zijn diurese therapie, trisbuffer, hemodialyse, artificiële ventilatie / spierrelaxatie.

Pediatrische patiënten

Het meest voorkomende teken van overdosering bij kinderen is metabole acidosis. Kinderen zijn gevoeliger voor een overdosering dan volwassenen. Een acute intoxicatie kan voorkomen vanaf 0,100g acetylsalicylaat/kg.

** Bij kinderen wordt als therapeutische maatregel actieve kool (20g/100ml) in suspensie gebracht in een 70% sorbitoloplossing. Deze suspensie dient ingenomen te worden.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: zenuwstelsel, andere pijnstillers en antipyretica.- bloedplaatjesaggregatie – inhibitoren, ATC-code: N02BA01 – B01AC06

Analgetische, antiflogistische en antipyretische werking

Acetylsalicylzuur behoort tot de groep van zure niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen met pijnstillende, koortswerende en ontstekingsremmende eigenschappen. Acetylsalicylzuur werkt vooral perifeer en verhindert het vrijmaken van kinines resp. pijn veroorzakende stoffen.

De aangetoonde irreversibele remming van cyclo-oxygenase-enzymen, die een rol spelen bij de synthese van prostaglandines door acetylsalicylzuur verklaart de antiflogistische en antipyretische werking.

De antiflogistische werking wordt echter slechts bereikt bij toediening in doses van meer dan 3 – 4 g/dag, waarvoor Aspirine 100 niet geschikt is.

In lage doses verminderen salicylaten de excretie van urinezuur.

Acetylsalicylzuur in een orale dosering van doorgaans 0,3 tot 1,0 g wordt gebruikt om pijn te verlichten en bij lichte koortstoestanden zoals verkoudheid of griep om de temperatuur te verlagen en gewrichts- en spierpijn te verlichten.

Het wordt ook gebruikt bij acute en chronische inflammatoire aandoeningen zoals reumatoïde artritis, artrose en ankyloserende spondylitis.

Thrombocytenaggregatieremmer

Acetylsalicylzuur inhibeert de bloedplaatjesaggregatie door de thromboxaan-A₂-synthese in de plaatjes te blokkeren.

De invloed op de plaatjesaggregatie treedt reeds op bij lage doses en duurt tot 4 à 6 dagen na het stopzetten van de behandeling voort. Het wordt dan ook gebruikt in allerlei vasculaire indicaties in een dosering van doorgaans 75 tot 300 mg per dag.

Experimentele gegevens wijzen erop dat ibuprofen het bloedplaatjesremmende effect van laaggedoseerde acetylsalicylzuur kan remmen bij gelijktijdig gebruik. In één onderzoek, wanneer een enkele dosis ibuprofen 400 mg werd ingenomen binnen 8 uur voor of binnen 30 minuten na een dosis aspirine met directe afgifte (81 mg), werd een dalend effect van ASA op de vorming van tromboxane of plaatjesaggregatie vastgesteld. Echter, de beperkingen van deze gegevens en de onduidelijkheid aangaande de extrapolering van ex vivo data naar de klinische situatie impliceren dat er geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken voor regelmatig gebruik voor ibuprofen, en een klinisch relevant effect als weinig waarschijnlijk beschouwd wordt voor occasioneel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.5 "Interacties").

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt acetylsalicylzuur snel en volledig in het maag-darmkanaal geabsorbeerd. Tijdens en na absorptie wordt acetylsalicylzuur omgezet in zijn belangrijkste actieve metaboliet, salicylzuur. Met Aspirine 100 mg tabletten wordt de C_{max} bereikt na respectievelijk ongeveer 30 minuten voor acetylsalicylzuur en na 1,5 uur voor salicylzuur, wanneer de tablet in nuchtere toestand wordt toegediend. Inname met voedsel leidt tot vergelijkbare C_{max} en AUC, maar de tijd tot C_{max} wordt verlengd met gemiddeld ongeveer een factor 2,7 als Aspirine tabletten samen met voedsel worden ingenomen. Gezien de mechanistische relatie tussen de totale plasmablootstelling van acetylsalicylzuur en zijn remmende effect op de plaatjesaggregatie, wordt het verschil in absorptiesnelheid van acetylsalicylzuur echter niet relevant geacht bij chronische behandeling met Aspirine in lage dosering om een toereikende remming van de plaatjesaggregatie te verkrijgen.

Distributie

Zowel acetylsalicylzuur als salicylzuur bindt zich sterk aan plasmaproteïnen en wordt snel over het hele lichaam verspreid. Salicylzuur gaat over in de moedermelk en gaat door de placenta (zie rubriek "Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding").

Metabolisme / Biotransformatie

De moederverbinding acetylsalicylzuur wordt omgezet in zijn belangrijkste metaboliet, salicylzuur. De acetylgroep van acetylsalicylzuur begint al hydrolytisch af te splitsen tijdens de passage door het darmslijmvlies, maar dit proces vindt voornamelijk plaats in de lever. Salicylzuur wordt overwegend geëlimineerd door levermetabolisme. De metabolieten zijn salicylzuur, salicylfenolglucuronide, salicylacylglucuronide, gentisinezuur en gentisuurzuur.

Eliminatie / Excretie / Lineariteit

De eliminatiekinetiek van salicylzuur is dosisafhankelijk omdat het metabolisme beperkt wordt door de capaciteit van de leverenzymen. De eliminatiehalfwaardetijd varieert dan ook van 2 tot 3 uur na lage doseringen tot ongeveer 15 uur na hoge doseringen. Salicylzuur en zijn

metaboliëten worden hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden. De beschikbare farmacokinetische gegevens over acetylsalicylzuur wijzen niet op een klinisch betekenisvolle afwijking van de dosisevenredigheid binnen het doseringsbereik van 100 mg tot 500 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het preklinische veiligheidsprofiel van acetylsalicylzuur is goed gedocumenteerd.

In dierstudies veroorzaakten salicylaten nierschade bij hoge doseringen maar verder geen andere orgaanschade.

Acetylsalicylzuur is uitgebreid in vitro en in vivo bestudeerd voor mutageniciteit. Er is geen relevante evidentie van een mutageen potentieel gevonden. Dezelfde bevindingen zijn van toepassing voor carcinogeniciteitsstudies.

Voor salicylaten zijn teratogene effecten aangetoond in dierstudies en in een aantal verschillende species.

Implantatie-stoornissen, embryotoxische en foetotoxische effecten en stoornissen in de leer capaciteiten van de nakomelingen na prenatale blootstelling zijn beschreven.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel - Cellulosepoeder.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30, 60 en 100 tabletten verpakt in aluminium/PP doorzichtige blisterverpakking.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)
Tel.: 02 / 535 63 11

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

BE163581

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30.08.1993

Datum van laatste verlenging: 13.09.2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2026