

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aspirine Cafeine 650 mg / 65 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Acetylsalicylzuur 650 mg, cafeïne 65 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van koorts en pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Volwassenen en kinderen van 12 jaar of ouder:

650 mg acetylsalicylzuur in één dosis en 65 mg cafeïne in één dosis, te herhalen om de 4-8 uur. Een maximumdosering van 4 gram acetylsalicylzuur per dag mag niet worden overschreden.

Bejaarde patiënten:

650 mg acetylsalicylzuur in één dosis en 65 mg cafeïne in één dosis, te herhalen om de 4-8 uur. Bejaarde patiënten mogen slechts een maximum van 3 tabletten Aspirine Cafeine per dag gebruiken.

Pediatrische patiënten

Kinderen jonger dan 12 jaar:

Aspirine Cafeine is niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten moeten bij voorkeur worden ingenomen na maaltijden, met veel vloeistof.

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 (vb. cumarinederivaten, heparine).
- Astma of bekende overgevoeligheid aan salicylaten, kruisallergie met andere niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen en tartrazine.
- Ernstig verminderde nierfunctie.
- Tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Combinatie van Aspirine Cafeine 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 (vb. 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, maagdarmzweren 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 (vb. renale vasculaire ziekte, congestief hartfalen, volumedepletie, een grote operatie, sepsis of hemorragische problemen), aangezien acetylsalicylzuur het risico kan verhogen op nierinsufficiëntie en nierfalen.
- Langdurig gebruik van hoge dagdoses 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.
- 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").
- Patiënten met hartaritmieën, zoals sinustachycardie/extrasystolen (gevaar voor verergeren), patiënten met levercirrose (gevaar voor cafeïneaccumulatie) of met verhoogde schildklierwerking (gevaar voor verergeren van cafeïnenevenwerkingen) en patiënten met angstsyndromen (gevaar voor verergeren) mogen wegens de dosis cafeïne slechts maximaal 2 tabletten Aspirine Cafeine (overeenkomend met 130 mg cafeïne) in eenmaal nemen.

- Het zou verondersteld kunnen worden dat de aanwezigheid van cafeïne in dit combinatiepreparaat langdurig gebruik in de hand zou kunnen werken.
- Gelijktijdig gebruik van grote hoeveelheden cafeïne bevattende dranken (zoals thee, koffie, cola, energiedranken) en Aspirine Cafeine is afgeraden.

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").

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontraïndiceerde combinaties

- Methotrexaat bij doseringen hoger dan 15 mg/week en minder dan 15mg/week: verhoogde hematologische toxiciteit (algemeen verminderde renale klaring van methotrexaat door anti-inflammatoire stoffen en verplaatsing van methotrexaat van zijn plasmaproteïnen bindingsplaatsen door salicylaten) (zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties").
- Anticoagulatia, (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

- Andere niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (met inbegrip van pyrazolonen) in combinatie met hogere doseringen aan 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 (zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen").
- Digoxine- of barbituraten: de digoxine- of barbituraat plasmaconcentraties zijn verhoogd te wijten aan een verminderde renale excretie.
- Lithium: verhoging van de lithiumplasma'spiegels.
- Antidiabetische middelen (vb. insuline, hypoglycemiërende sulfamiden): verhoogd hypoglycemiërend effect in combinatie met hoge 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: 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 glucocorticoiden 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. Gelijktijdige behandeling met glucocorticoiden verhoogt risico op gastro-intestinale hemorragie.
- Antihypertensiva (Angiotensine Converting Enzyme (ACE) inhibitoren, angiotensine II receptor antagonisten, calcium antagonisten) in combinatie met acetylsalicylzuur in hogere doseringen: verminderde glomerulaire filtratie via de inhibitie van vasodilaterende 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 calciumzouten, 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.
- Experimentele gegevens wijzen erop dat ibuprofen het effect van laaggedoseerde acetylsalicylzuur 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 "Farmacologische eigenschappen").
- Cafeïne is een antagonist van de sedatieve werking van vele substanties, bvb. barbituraten en antihistaminica.
- Caffeïne zorgt voor een verhoging van het tachycardiserend effect van bvb. sympathomimetica en thyroxine. De interacties met andere geneesmiddelen (vb. diazepines) kunnen individueel verschillend zijn.
- De degradatie van cafeïne in de lever wordt vertraagd door orale contraceptiva, cimetidine en disulfiram en versneld door barbituraten en roken. Cafeïne verlaagt de excretie van theofylline en verhoogt de afhankelijkheid van geneesmiddelen van het efedrinetype.
- Cytochroom P450 1A2 (CYP1A2) is het belangrijkste enzym dat betrokken is bij het metabolisme van cafeïne. Daarom is het mogelijk dat cafeïne kan interageren met producten die een substraat zijn van CYP1A2 (vb. sommige tricyclische antidepressiva, warfarine).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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 Cafeïne gedurende enkele dagen vanaf de 20e week van de zwangerschap. Het gebruik van Aspirine Cafeïne moet worden gestaakt als oligohydramnion of constrictie van de ductus arteriosus 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 boven).

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 gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties").

Studies hebben geen associatie aangetoond tussen aangeboren afwijkingen en de maternale consumptie van cafeïne bij mensen.

Borstvoeding

Cafeïne en zijn metabolieten gaan over in de moedermelk.

Tijdens de borstvoeding kan de gezondheidstoestand en het gedrag van de baby beïnvloed worden door de cafeïne die geabsorbeerd werd in de moedermelk. 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").

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

Er werden geen effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen vastgesteld.

4.8 Bijwerkingen

De hieronder vermelde ongewenste effecten zijn gebaseerd op spontane postmarketing rapporten met Aspirine Cafeine (korte- en lange termijn orale behandelingen). Dit maakt een opsomming volgens CIOMS III frequentie-categorieën niet pertinent

Tabel 1: Alle tijdens de behandeling met Aspirine Cafeine opgetreden bijwerkingen.

Frequentie: niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)
Maagdarmstelselaandoeningen:
<i>Te wijten aan acetylsalicylzuur</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Stoornissen van het bovenste en onderste gastro-intestinale stelsel zoals: <ul style="list-style-type: none"> ○ algemene tekens en symptomen van dyspepsie ○ gastro-intestinale en abdominale pijn ○ zelden gastro-intestinale inflammatie ○ gastro-intestinaal ulcus, potentieel maar zeer zelden leidend tot gastro-intestinale ulcusbloeding en perforatie, met de respectievelijke laboratorium en klinische tekens en symptomen.
<i>Te wijten aan cafeïne</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Bij therapeutische doses kan cafeïne maagklachten veroorzaken
Bloedvataandoeningen:
<i>Te wijten aan acetylsalicylzuur</i>

Frequentie: niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)
<ul style="list-style-type: none"> • Door zijn inhiberend effect op bloedplaatjes, kan acetylsalicylzuur geassocieerd worden met een verhoogd risico op bloedingen. Bloedingen zoals: <ul style="list-style-type: none"> ○ perioperatieve hemorragie ○ hematomas ○ epistaxis ○ urogenitale bloedingen ○ gingivale bloedingen, zijn waargenomen ○ Zelden tot zeer zelden zijn ernstige bloedingen, zoals gastro-intestinale hemorragie, cerebrale hemorragie (in het bijzonder bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie en / of bij concomitant gebruik van antihemostatische middelen), die in geïsoleerde gevallen potentieel levensbedreigend kunnen zijn, gerapporteerd.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:
<i>Te wijten aan acetylsalicylzuur</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragie kan resulteren in acute en chronische posthemorragische anemie/ijzerdeficiëntie anemia (te wijten aan o.a. occulte microbloedingen) met respectievelijke laboratorium en klinische tekens en symptomen, zoals asthenie, pallor, hypoperfusie. • Hemolyse en hemolytische anemie bij patiënten met ernstige vormen van glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiëntie zijn gerapporteerd. • Geïsoleerde gevallen van thrombopenie werden beschreven.
Hartaandoeningen
<i>Te wijten aan cafeïne</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Cafeïne in hoge doses kan leiden tot cardiale effecten zoals hartkloppingen, blozen, aritmieën, hypertensie en tachycardie.
Nier – en urinewegaandoeningen:
<i>Te wijten aan acetylsalicylzuur</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Renale stoornissen en acuut renaal falen zijn gerapporteerd. • De urinezuuruitscheiding wordt beïnvloed door salicylaten die aan 1 - 2 g/dag zijn tubulaire secretie remmen en aan 5 - 6 g/dag zijn tubulaire resorptie inhiberen.
Immuunsysteem aandoeningen:
<i>Te wijten aan acetylsalicylzuur</i>

Frequentie: niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)
<ul style="list-style-type: none"> Hypersensibiliteitsreacties met respectievelijke laboratorium en klinische tekens bestaan onder andere uit astma syndroom, milde tot matige reacties die potentieel de huid, de ademhalingswegen, het gastro-intestinaal stelsel en het cardiovasculair systeem kunnen aantasten, daarbij inbegrepen symptomen zoals huiduitslag, urticaria, oedeem, pruritus, rhinitis, nasale congestie, cardiorespiratoire dyspnee, en zeer zelden ernstige reacties met inbegrip van anafylactische shock.
Huid- en onderhuidaandoeningen:
<i>Te wijten aan acetylsalicylzuur</i>
<ul style="list-style-type: none"> Geïsoleerde gevallen van ernstige huidreacties werden beschreven.
Voedings- en stofwisselingsaandoeningen:
<i>Te wijten aan acetylsalicylzuur</i>
<ul style="list-style-type: none"> Geïsoleerde gevallen van hypoglycemie werden beschreven.
Lever- en galaandoeningen:
<i>Te wijten aan acetylsalicylzuur</i>
<ul style="list-style-type: none"> Voorbijgaande hepatische stoornissen met een toename aan levertransaminases is zeer zelden gerapporteerd.
Zenuwstelselaandoeningen / Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:
<i>Te wijten aan acetylsalicylzuur</i>
<ul style="list-style-type: none"> Bij langdurig toedienen van hoge dosissen, kan salicylisme optreden: <ul style="list-style-type: none"> oorsuizen (veelal het eerste teken) hardhorigheid vermoeidheid dorst hyperventilatie braken <p>De individuele gevoeligheid is sterk uiteenlopend. Oudere personen zijn méér gevoelig dan jonge volwassenen. Bij oorsuizen is het aangeraden de behandeling, eventueel tijdelijk, te stoppen.</p>
<i>Te wijten aan cafeïne</i>
<ul style="list-style-type: none"> hoofdpijn insomnia innerlijke rusteloosheid

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

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel, Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

crpv@chru-nancy.fr ; Tel. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87

of

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments

pharmacovigilance@ms.etat.lu ; Tel. : (+352) 247-85592

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 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 zuurbasis 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

plasmaconcentratie 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 enterisch omhulde 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 acetylsalicylzuur/kg.
 Bij volwassenen: acute intoxicatie bij absorptie vanaf meer dan 16 g acetylsalicylaat.

Door de complexe pathofysiologische effecten van een salicylaatintoxicatie, kunnen onderstaande tekens en symptomen/onderzoekresultaten voorkomen, weergegeven in tabel 2.

Tabel 2 geeft eveneens de tekens/symptomen en therapeutische maatregelen weer bij een cafeïne intoxicatie.

Tabel 2: Symptomen, onderzoeksresultaten en therapeutische maatregelen bij overdosering

Tekens en symptomen	Onderzoeksresultaten	Therapeutische maatregelen
Salicylaat intoxicatie		
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		<ul style="list-style-type: none"> • 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, non-cardiogeen pulmonair oedeem tot respiratoir arrest, asfyxie		
Cardiovasculair: gaande van dysritmie, hypotensie tot cardiovasculair arrest	vb. bloeddruk, gewijzigd ECG	
Vocht en elektrolyten verlies: dehydratie, 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		
Cafeïne intoxicatie		
Bij inname van 1 g cafeïne of meer in een korte tijdspanne kunnen centraal nerveuze vergiftigingssymptomen en krampaanvallen optreden		<ul style="list-style-type: none"> • Opwekken van braken • Maagspoeling* • Toediening van actieve kool** • Symptomen van het centraal zenuwstelsel en convulsies kunnen

		gecontroleerd worden door i.v. benzodiazepines en supraventriculaire tachycardie door i.v. propranolol toe te dienen
--	--	--

* 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 dehydratie 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.

Bij kinderen kan een acute intoxicatie voorkomen vanaf 0,100 g acetylsalicylaat/kg.

** Bij kinderen wordt als therapeutische maatregel actieve kool (20 g/100 ml) 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.

ATC-Code: N02BA01 acetylsalicylzuur

ATC-Code: N06BC01: cafeïne

Acetylsalicylzuur

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.

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 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 tot 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").

Cafeïne

Cafeïne is een xanthinederivaat, dat in therapeutische dosering vooral werkt als adenosinereceptorantagonist. Daardoor neemt de remmende werking van adenosine op het CZS af.

Op korte termijn verlicht cafeïne symptomen van vermoeidheid en verhoogt cafeïne de psychologische capaciteit om te werken. Directe effecten van cafeïne zijn toe te schrijven aan een

verhoogde tonus en resistentie van hersenbloedvaten, wat bij bepaalde types van hoofdpijn kan

helpen om de pijn te verlichten.

Het is niet bewezen dat cafeïne de kans op afhankelijkheid van analgetica kan verhogen.

Combinatie acetylsalicylzuur - cafeïne

Toediening van acetylsalicylzuur in combinatie met cafeïne maakt het mogelijk de dosis acetylsalicylzuur te verlagen terwijl dezelfde analgetische werking behouden wordt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Acetylsalicylzuur

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. De maximale plasmaconcentraties van acetylsalicylzuur en salicylzuur worden bereikt na respectievelijk 10-20 minuten en 0,3-2 uur.

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.

Biotransformatie en eliminatie

Salicylzuur wordt overwegend geëlimineerd door levermetabolisme. De metabolieten zijn salicylzuurzuur, salicylfenolglucuronide, salicylacylglucuronide, gentisinezuur en gentisuurzuur.

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 metabolieten worden hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden.

Cafeïne

Absorptie

De absorptiehalfwaardetijd van cafeïne ligt tussen 2 en 13 minuten en na orale toediening wordt cafeïne bijna volledig geabsorbeerd. Na toediening van een dosis van 5 mg/kg lichaamsgewicht worden C_{max}-waarden van 9-10 µg/ml bereikt binnen 30-40 minuten. De biologische beschikbaarheid van per os toegediende cafeïne is bijna volledig. De plasma-eiwitbinding varieert van 30 tot 40% en het distributievolume is 0,52-1,06 l/kg.

Distributie

Cafeïne wordt verspreid over alle compartimenten, gaat snel door de bloed-hersenbarrière en door de placentabarrière en wordt uitgescheiden in moedermelk (zie ook rubriek 4.6 "Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding").

Biotransformatie en eliminatie

De plasmahalfwaardetijd van cafeïne varieert van 4,1 tot 5,7 uur. Er zijn evenwel intra- en interindividuele variaties waarbij er ook waarden van 9 tot 10 uur kunnen optreden.

Cafeïne en zijn

metabolieten worden hoofdzakelijk geëlimineerd via de nieren. Tot 86% van de toegediende dosis

werd binnen 48 uur in de urine teruggevonden; slechts hooguit 1,8% in de vorm van ongewijzigde

cafeïne. 1-methylurzuur (12 - 38%), 1-methylxanthine (8 - 19%) en 5-acetylamino-6-amino-3-

methyluracil (15%) zijn de belangrijkste metabolieten. De feces bevat slechts 2-5% van de dosis. De

belangrijkste metaboliet is 1,7-dimethylurinezuur, dat goed is voor 44% van de totale hoeveelheid.

De plasmahalfwaardetijden van cafeïne bij baby's en kleine kinderen liggen uitgesproken hoger dan bij volwassenen.

Dit komt omdat eliminatie van cafeïne langzamer verloopt dan bij volwassenen omwille van de immaturiteit van het leverenzymstelsel.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acetylsalicylzuur

Het preklinische veiligheidsprofiel van acetylsalicylzuur is goed gedocumenteerd.

In dierstudies veroorzaakten salicylaten nierbeschadiging in hoge doseringen, maar geen andere

organische letsels. Acetylsalicylzuur werd uitgebreid in vitro en in vivo onderzocht op

mutageniciteit; er waren geen relevante aanwijzingen van een mutageen potentieel.

Hetzelfde geldt voor carcinogeniteitsstudies.

Salicylaten vertonen teratogene effecten in dierstudies en bij een aantal verschillende species.

Implantatiestoornissen, embryotoxische en foetotoxische effecten en stoornissen van het leervermogen bij het nageslacht na prenatale blootstelling zijn beschreven.

Cafeïne

Het preklinische veiligheidsprofiel van cafeïne is goed gedocumenteerd. De acute orale LD50 van

cafeïne is hoger dan 200 mg/kg bij ratten, 230 mg/kg bij hamsters en cavia's, 246 mg/kg bij konijnen en 127 mg/kg bij muizen. De gevoeligheid voor letale effecten van cafeïne neemt toe met de leeftijd en er wordt een hogere toxiciteit waargenomen bij mannetjes- dan bij wijfjesratten.

Het teratogene profiel van cafeïne is goed bekend. Foetale blootstelling tijdens de zwangerschap is

goed beschreven bij de mens. In één studie werden allerhande teratogene effecten, resorptie van

foetussen en een daling van het gewicht van de foetussen en de placenta waargenomen bij drachtige ratten die werden blootgesteld aan cafeïne. In latere studies bij de mens werd

echter geen verband waargenomen tussen aangeboren misvormingen en cafeïneconsumptie door de moeder.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel - cellulosepoeder.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15 -25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 10, 20 en 30 tabletten in Al/PVC blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Bayer SA-NV
Jan Mommaertslaan 14
1831 Diegem (Machelen)
Tel.: 02 / 535 63 11

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

BE216535

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04.09.2000
Datum van laatste verlenging: 19.01.2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2023