

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ASA Apotex 500 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 500 mg acetylsalicylzuur

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte tot bijna witte, ronde, platte, niet omhulde tabletten, met een diameter van 13 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van milde tot matige pijn en/of koorts.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Volwassenen

300 – 1.000 mg in één enkele dosis dat om de 4 à 8 uren moet worden herhaald.

Een maximale dagdosis acetylsalicylzuur van 4 grammen mag niet overschreden worden.

Over het algemeen, moet er op worden gewezen dat het het beste is om een interval van ten minste 4 uur te hebben tussen opeenvolgende innames van het geneesmiddel.

Ouderen

Aangezien de systemische blootstelling van acetylsalicylzuur niet significant afwijkt bij ouderen lijkt een aanpassing van de dosering niet nodig. Co-morbiditeit en het gebruik van andere middelen die interactie kunnen geven komen wel meer voor bij ouderen, en bij deze groep dient acetylsalicylzuur voorzichtig te worden gebruikt.

Kinderen

In principe ca. 12mg/kg lichaamsgewicht per dosis, dus:

12 jaar en ouder: 500 mg (1 tablet) per keer, max. 2000 mg (4 tabletten) per dag.

Het toedieningsinterval bij kinderen moet minstens 4 uur bedragen.

Kinderen onder de 12 jaar dienen een toedieningsvorm met een lagere dosering te krijgen.

Frequentie van toediening

Afhankelijk van het weer opkomen van de symptomen (koorts en pijn) is herhaalde toediening toegestaan, maar de maximale dosering (volwassenen: 4000 mg per dag; kinderen: 2000 mg per dag) mag niet worden overschreden.

Duur van het gebruik

Niet langer dan 5 dagen gebruiken zonder overleg met de arts of tandarts.

Wijze van toediening

De tabletten dienen bij voorkeur met een ruime hoeveelheid water na een maaltijd te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor acetylsalicylzuur of andere salicylzuurverbindingen, of één van de andere bestanddelen van het product.
- Een voorgeschiedenis van astma veroorzaakt door toediening van salicylaten of stoffen met een vergelijkbare werking, met name niet-hormonale ontstekingsremmende middelen (NSAID's).
- Laatste trimester van de zwangerschap (zie ook rubriek 4.6).
- Actief ulcus pepticum.
- Hemorragische diathese.
- Ernstig nierfalen.
- Ernstig leverfalen.
- Ernstig hartfalen.
- Gelijktijdig gebruik met methotrexaat in een dosering van meer dan 15 mg per week (zie ook rubriek 4.5).
- Gelijktijdig gebruik met orale antistollingsmiddelen indien salicylaten in hoge doseringen worden gebruikt (zie ook rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Gelijktijdige behandeling met anticoagulantia (zie ook rubriek 4.5).
- Voorgeschiedenis van een maagdarmzweer, waaronder chronisch of terugkerend peptisch lijden, voorgeschiedenis van een maagdarmbloeding of gastritis.
- Verminderde leverfunctie.
- Bij een verminderde nierfunctie of een verminderde cardiovasculaire circulatie (bv. renale vasculaire ziekte, hartfalen geassocieerd met stuwingsverlies aan bloedvolume, grote operatieve ingreep, sepsis of grote bloedingen) is voorzichtigheid geboden aangezien acetylsalicylzuur het risico op een verminderde nierfunctie een acuut nierfalen zou kunnen verhogen.
- Overgevoeligheid voor pijnstillers, ontstekingsremmende middelen of antirheumatica of andere allergenen.

Acetylsalicylzuurbevattende producten mogen bij kinderen en jongeren niet zonder tussenkomst van een arts gebruikt worden virusinfecties met of zonder koorts. Bij bepaalde virusziekten, in het bijzonder influenza A, influenza B en waterpokken, bestaat het gevaar van het optreden van het syndroom van Reye, een zeer zeldzaam voorkomende, maar mogelijk levensgevaarlijke ziekte, die onmiddellijk ingrijpen door een arts vereist. Het risico hierop kan groter zijn wanneer acetylsalicylzuur tezelfdertijd gegeven is; er is echter geen causaal verband aangetoond. Mocht aanhoudend overgeven optreden bij een dergelijke ziekte, kan dit duiden op het syndroom van Reye.

Acetylsalicylzuur kan bronchospasmen, astma-aanvallen of andere overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Risicofactoren zijn aanwezige bronchiale astma, hooikoorts, neuspoliepen en chronische respiratoire aandoeningen. Dit geldt ook voor patiënten met allergische reacties (bijv. huidreacties, jeuk, huiduitslag) op andere stoffen.

Ten gevolge van het plaatjesaggregatieremmende effect van acetylsalicylzuur, dat tot enkele dagen na toediening aanhoudt, kan er een verhoogde bloedingneiging zijn gedurende en na chirurgische ingrepen (waaronder kleinere ingrepen zoals het trekken van tanden of kiezen). Voorzichtigheid is eveneens geboden bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie van glutathionperoxidase in erythrocyten in verband met het risico op iatrogene hemolyse. Factoren die het risico op hemolyse verhogen zijn bv. een hoge dosis, koorts of acute infecties.

In lage dosering vermindert acetylsalicylzuur de uitscheiding van urinezuur. Dit kan jicht uitlokken bij patiënten die aanleg hebben tot lage urinezuurexcretie.

Langdurig gebruik van analgetica kan hoofdpijn veroorzaken; dit kan leiden tot herhaald gebruik en daarmee tot het voortduren van de hoofdpijn.

Door regelmatig gebruik van analgetica (vooral de combinatie van verschillende analgetica) kunnen de nieren irreversibel beschadigd worden (analgetische nefropathie).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde interacties

Methotrexaat in een dosering van 15 mg/week of meer

Toename van de hematologische toxiciteit van methotrexaat (vermindering van de nierklaring van methotrexaat door anti-inflammatoire middelen in het algemeen en verdringing van methotrexaat van de binding met plasma-eiwitten door salicylaten) (zie rubriek 4.3).

Orale anticoagulantia

Indien salicylaten in hoge doseringen in combinatie met orale anticoagulantia worden gegeven, is het bloedingsrisico verhoogd.

Combinaties die voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

Methotrexaat in een dosering van minder dan 15 mg/week

Toename van de hematologische toxiciteit van methotrexaat (vermindering van de nierklaring van methotrexaat door anti-inflammatoire middelen in het algemeen en verdringing van methotrexaat van de binding met plasma-eiwitten door salicylaten).

Overige niet-hormonale anti-inflammatoire middelen en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs)

Bij een hoge dosering salicylaten (> 3 g/dag): verhoogde kans op het ontstaan van een ulcus en gastro-intestinale bloeding door een synergetisch effect.

Uricosurica zoals benzbromaron, probenecide

Vermindering van het uricosurisch effect (competitie van de eliminatie van urinezuur ter hoogte van de niertubuli).

Digoxine

De plasmaconcentratie van digoxine is verhoogd door een afname in de excretie via de nieren.

Antidiabetica, zoals insuline, sulfonyleureumverbindingen

De bloedsuikerverlagende werking wordt versterkt door een hoge dosering acetylsalicylzuur, middels de bloedsuikerverlagende werking van acetylsalicylzuur en verdringing van de sulfonyleureumverbinding van de binding met plasma-eiwitten.

Trombolytica/andere antithrombotica

Verhoging van het bloedingrisico.

Diuretica

Bij salicylaten in hoge dosering (> 3g/dag): vermindering van de glomerulaire filtratiesnelheid door vermindering van de prostaglandinesynthese door de nier.

Systemisch toegepaste glucocorticosteroiden, met uitzondering van hydrocortison wanneer dat gebruikt wordt als substitutietherapie bij de ziekte van Addison

Verlaging van de salicylaatplasmaconcentratie gedurende de behandeling met corticosteroiden en risico van overdosering met salicylaten na het stoppen ervan, door toegenomen uitscheiding van salicylaten door corticosteroiden.

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) remmers in combinatie met hogere doses acetylsalicylzuur

Vermindering van de glomerulaire filtratie door remming van vaatverwijdende prostaglandines. Verder een vermindering van de bloeddrukverlagende werking.

Valproïnezuur

Toeneming van de toxiciteit van valproïnezuur ten gevolge van verdringing van eiwit.

Alcohol

Toegenomen beschadiging van het maagdarmslijmvlies en verlenging van de bloedingstijd ten gevolge van additieve effecten van acetylsalicylzuur en alcohol.

Metramizol

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 doseringen (tot maximaal 100 mg per dag):

Klinische studies hebben uitgewezen dat doseringen tot 100 mg per dag voor verloskundige toepassing onder specialistische controle veilig blijken.

Doseringen van 100-500 mg per dag:

Er is onvoldoende klinische ervaring wat betreft het gebruik van doseringen boven 100 mg per dag tot een maximum van 500 mg per dag. De aanbevelingen hier onder voor de doseringen van 500 mg per dag en hoger, gelden daarom ook voor dit doseringsbereik.

Doseringen van 500 mg per dag en hoger:

Remming van prostaglandine syntheses kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandine synthese remmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1.5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandine synthese remmers in dieren, resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandine synthese remmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap moet acetylsalicylzuur niet worden gebruikt tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als acetylsalicylzuur wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosering zo laag mogelijk gehouden te worden en de behandeling dient zo kort mogelijk te duren.

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

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot renaal falen met oligohydroamniose.

de moeder en neonaat, aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:

- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen;
- remming van de concentratie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Ten gevolge hiervan is acetylsalicylzuur van doseringen van 100 mg per dag of hoger gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Salicylaten en de metabolieten daarvan gaan in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Aangezien tot dusver na incidenteel gebruik geen schadelijke effecten bij de nakomeling waargenomen zijn, is na eenmalig gebruik onderbreking van de borstvoeding niet nodig. Bij regelmatig gebruik of inname van hoge doses dient de borstvoeding te worden gestaakt.

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

Er zijn geen effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen waargenomen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen gedurende de behandeling met acetylsalicylzuur met de volgende frequentie: zeer vaak ($\geq 10\%$), vaak ($\geq 1\%$, $< 10\%$), soms ($\geq 0.1\%$, $< 1\%$), zeer zelden ($< 0.01\%$), inclusief geïsoleerde gevallen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Bloedingen, zoals tandvlesbloedingen, bloeduitstortingen, perioperatieve bloedingen en urogenitale bloedingen, mogelijk met verlenging van de bloedingstijd zijn waargenomen. Deze werking blijft 4 tot 8 dagen bestaan na het staken van acetylsalicylzuur.

Bij patiënten met een ernstige variant van glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie zijn hemolyse en hemolytische anemie gerapporteerd.

Zelden tot zeer zelden

Ernstige bloedingen, zoals hersenbloedingen (in het bijzonder bij patiënten waarbij hypertensie niet onder controle is en/of die behandeld worden met antistollingsmiddelen) welke op zichzelf mogelijk levensbedreigend kunnen zijn.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden

Overgevoelighedsreacties mogelijk leidend tot bloeddrukverlaging, ademhalingsproblemen en anafylactische shock.

Zenuwstelselaandoeningen

Duizeligheid en tinnitus zijn gemeld hetgeen op overdosering kan wijzen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak

Maagdarmklachten, zoals dyspepsie, maagpijn, misselijkheid en braken.

Zelden

Maagdarmbloeding eventueel leidend tot anaemia. Maagdarmzweer soms met perforatie.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden

Verhoogde leverwaardes zijn gerapporteerd.

Nier- en urinewegaandoeningen

Verminderde nierfunctie en acuut nierfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms

Overgevoelighedsreacties van de huid, zoals huiduitslag, urticaria, oedeem en pruritus.

Zelden

Overgevoelighedsreacties, zoals ernstige huidreacties (uiteenlopend tot erythema exsudativum multiforme).

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 het nationale meldsysteem:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bij ouderen en vooral bij jonge kinderen (therapeutische en frequentie accidentele overdosering) moet men bedacht zijn op intoxicaties die dodelijk kunnen zijn.

Symptomen

- *Matige intoxicatie*: oorsuizen, indruk van gehoorverlies, hoofdpijn, duizeligheid en mentale verwardheid zijn tekenen van een overdosering en deze kunnen worden verminderd door een dosisverlaging.
- *Ernstige intoxicatie*: koorts, hyperventilatie, ketose, respiratoire alkalose, metabole acidose, coma, cardiovasculaire shock, respiratoire insufficiëntie, ernstige hypoglycemie.

Behandeling bij spoedgevallen

- Onmiddellijke opname in het ziekenhuis.
- Darmdecontaminatie en toedienen van actieve kool, controle van het zuur/base evenwicht.
- Handhaven van een adequate diurese. Alkaliniseren van de urine door toediening van bicarbonaat onder controle van de pH van plasma en urine.
- Bij ernstige intoxicaties (salicylaatconcentraties > 600-800 mg/l) kan hemodialyse toegepast worden. Dit dient tevens ter correctie van stoornissen in de vocht- en elektrolytenbalans en het zuur-base eventwicht.
- Symptomatische behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige analgetica en antipyretica, ATC-code: N02BA01

Acetylsalicylzuur behoort tot de groep van NSAID's met analgetische, antipyretische en onstekingsremmende eigenschappen. Het werkingsmechanisme is gebaseerd op irreversibele remming van cyclo-oxygenasen, enzymen die betrokken zijn bij de synthese van prostaglandines. Acetylsalicylzuur remt bovendien de plaatjesaggregatie door de synthese van tromboxaan A₂ in de bloedplaatjes te blokkeren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt acetylsalicylzuur snel en volledig geabsorbeerd in het proximale deel van de dunne darm. De maximale plasmaconcentratie wordt na 10-20 minuten voor acetylsalicylzuur bereikt en na 0,3 tot 2 uur voor salicylzuur. Een aanmerkelijk deel van de dosis wordt echter tijdens de absorptie reeds in de darmwand gehydrolyseerd. De biologische beschikbaarheid van acetylsalicylzuur is ongeveer 60% na orale toediening als gewone tablet.

Gelijktijdige inname van voedsel vertraagt de opname van acetylsalicylzuur (lagere plasmaconcentraties) maar vermindert deze niet.

Bij ouderen is geen significante accumulatie van acetylsalicylzuur bloedspiegels gevonden.

Distributie

Het distributievolume van acetylsalicylzuur bedraagt ca. 0,16 l/kg lichaamsgewicht. Het als eerste omzettingsproduct uit acetylsalicylzuur gevormde, anti-inflammatoir werkzame salicylzuur is voor meer dan 90% aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine, gebonden.

Salicylzuur diffundeert langzaam naar de synovia en het synoviaalvocht. Het passeert de placenta en gaat over in de moedermelk.

Biotransformatie

Acetylsalicylzuur wordt primair door hydrolyse omgezet in salicylzuur. De halfwaardetijd van acetylsalicylzuur is kort, ca. 15-20 minuten.

Salicylzuur wordt vervolgens omgezet in glycine-en glucuronzuurconjugaten en sporen gentisinezuur. Bij hogere therapeutische doses wordt de omzettingcapaciteit van salicylzuur reeds overschreden en is de farmacokinetiek niet-lineair. Dit resulteert in een verlenging van de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van salicylzuur: van enige uren tot ca. een etmaal.

Eliminatie

De eliminatie heeft voornamelijk via de nieren plaats. De tubulaire reabsorptie van acetylsalicylzuur is pH-afhankelijk. Door alkaliseren van de urine kan het aandeel van onveranderd acetylsalicylzuur in de uitscheiding van ca. 10% tot ca. 80% toenemen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierexperimenteel onderzoek veroorzaakten salicylaten nierbeschadiging. Acetylsalicylzuur is afdoende onderzocht op mutageniteit en carcinogeniteit; er zijn geen relevante bewijzen gevonden voor mutagene of carcinogene potentie.

Salicylaten hebben teratogene effecten laten zien in dierstudies bij verscheidene diersoorten. Innestelingsstoornissen, embryotoxische en fetotoxische effecten en vermindering van het leervermogen bij het nageslacht zijn beschreven na prenatale blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel
Cellulosepoeder

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aluminiumfolie blisterverpakkingen.
Verpakkingsgrootten van 10, 20, 30 of 60 tabletten in blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Geen bijzondere vereisten.

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

Apotex Europe B.V
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE532960

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14/08/2018
Datum van laatste verlenging: 22/05/2023 (CRD)

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2020
Goedkeuringsdatum: 03/2020