ASPIRINE 500 mg®

Deel I B 1: Samenvatting van de kenmerken van het product

1. Naam van het geneesmiddel

ASPIRINE 500 mg, tabletten 500 mg

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Per tablet 500 mg acetylsalicylzuur
Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1

3. Farmaceutische vorm

tablet
De tabletten zijn wit en aan de ene kant voorzien van het BAYER-kruis en aan de andere kant van de opdruk ASPIRIN 0,5.

4. Klinische gegevens

4.1 *Therapeutische indicaties*

- koorts en pijn bij griep en verkoudheid
- koorts en pijn na vaccinatie
- hoofdpijn
- kiespijn
- zenuwpijn
- spit
- spierpijn
- menstruatiepijn
- reumatische pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen
500-1000 mg per keer, maximaal 4000 mg per 24 uur, verdeeld over 4 of meer giften.

Ouderen
Aangezien de systemische blootstelling van ASPIRINE 500 mg 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. 12 mg/kg lichaamsgewicht per gift, 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 (ASPIRINE 100 met 100 mg acetylsalicylzuur per tablet) 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 stuwing, verlies aan bloedvolume, grote operatieve ingreep, sepsis of grote bloedingen) is voorzichtigheid geboden aangezien acetylsalicylzuur het risico op een verminderde nierfunctie en 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 bij 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.

Er zijn zeldzame gevallen van acute myocardiale ischemie met of zonder myocardinfarct als onderdeel van een overgevoeligheidsreactie (Kounis-syndroom) gemeld bij patiënten die behandeld werden met acetylsalicylzuur. In het geval van bevestigd Kounis-syndroom door acetylsalicylzuur, moet Aspirine 500 onmiddellijk worden stopgezet.

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 of deficiëntie van gluthathionperoxidase in erytrocyten 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) met salicylaten:
Een verhoogde kans op het ontstaan van een ulcus en gastroïntestinale 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, sulfonylureumverbindingen:
De bloedsuikerverlagende werking wordt versterkt door een hoge dosering acetylsalicylzuur, middels de bloedsuikerverlagende werking van acetylsalicylzuur en verdringing van de sulfonylureumverbinding van de binding met plasma-eiwitten.

Thrombolytica/andere antithrombotica
Verhoging van het bloedingrisico.

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

Systemisch toegepaste glucocorticosteroïden, met uitzondering van hydrocortison wanneer dat gebruikt wordt als substitutietherapie bij de ziekte van Addison:
Verlaging van de salicylaatplasmaconcentratie gedurende de behandeling met corticosteroïden en risico van overdosering met salicylaten na het stoppen ervan, door toegenomen uitscheiding van salicylaten door corticosteroïden.

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.

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 synthese 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.

Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van acetylsalicylzuur oligohydramnion veroorzaken als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, meestal verdwenen die na stopzetting van de behandeling. Daarom mag acetylsalicylzuur in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap 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. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan acetylsalicylzuur worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De

behandeling met acetylsalicylzuur moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap, kunnen alle prostaglandine synthese remmers de foetus blootstellen aan:
- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en
  pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven).
  de moeder en neonaat, aan het eind van de zwangerschap aan:
- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen;
- remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Ten gevolge hiervan is acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

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.

Vruchtbaarheid
Klinisch zijn er aanwijzingen dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandine synthese hinderen, de vruchtbaarheid van vrouwen kunnen verminderen door een effect op de ovulatie. Dit is omkeerbaar na staken van de behandeling.

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

4.8 Bijwerkingen
De volgende bijwerkingen zijn waargenomen gedurende de behandeling met Aspirine 500 mg met de volgende frequentie: Zeer vaak (≥10%), vaak (≥1%, <10%), soms (≥0.1%, <1%), zelden (≥0.01%, <0.1%), zeer zelden (<0.01%), inclusief geïsoleerde gevallen, niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) .
.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:
Bloedingen, zoals tandvleesbloedingen, 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 Aspirine 500 mg.

Bij patiënten met een ernstige variant van glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie 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:
Overgevoeligheidsreacties mogelijk leidend tot bloeddrukverlaging, ademhalingsproblemen en anafylactische shock.
Zenuwstelselaandoeningen:
Duizeligheid en tinnitus zijn gemeld hetgeen op overdosering kan wijzen.

Hartaandoeningen:
Niet bekend:
Kounis-syndroom (acute myocardiale ischemie met of zonder myocardinfarct als onderdeel van een overgevoeligheidsreactie, zie rubriek 4.4).

Maagdarmstelselaandoeningen:
Vaak:
Maagdarmklachten, zoals dyspepsie, maagpijn, misselijkheid en braken.
Zelden:
Maagdarmbloeding eventueel leidend tot anaemie. Maagdarmzweer soms met perforatie.
Niet bekend:
Membraanvormige darmobstructie met onbekende frequentie (vooral bij langdurige behandeling).

Lever- en galaandoeningen:
Zeer zelden:
Verhoogde leverwaardes zijn gerapporteerd.
Nier- en urinewegaandoeningen:Verminderde nierfunctie en acuut nierfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen:
Soms:
Overgevoeligheidsreacties van de huid, zoals huiduitslag, urticaria, oedeem en pruritus.
Zelden:
Overgevoeligheidsreacties, zoals ernstige huidreacties (uiteenlopend tot erythema exsudativum multiforme).

4.9 Overdosering

Bij ouderen en vooral bij jonge kinderen (therapeutische en frequente 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 electrolytenbalans en het zuur-base evenwicht
- Symptomatische behandeling.

5. Farmacologische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: overige analgetica en antipyretica.
ATC code: N02BA01

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Acetylsalicylzuur behoort tot de groep van NSAID's met analgetische, antipyretische en ontstekingsremmende 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 gegevens

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.

Verdeling
Het verdelingsvolume 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 omzettingscapaciteit 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.

Uitscheiding
De uitscheiding 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 fetotoxiche effecten en vermindering van het leervermogen bij het nageslacht zijn beschreven na prenatale blootstelling.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen
cellulosepoeder
maïszetmeel

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid
Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid
4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren
Bewaren beneden 25ºC. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking
ASPIRINE 500 mg is verkrijgbaar in tabletten met 500 mg acetylsalicylzuur per tablet in een kartonnen vouwdoosje met 20 tabletten (2 doordrukstrips à 10 tabletten).
De doordrukstrips bestaan uit polypropyleenfolie en aluminiumfolie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen
Geen bijzondere vereisten.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer B.V., Siriusdreef 36, 2132 WT Hoofddorp.

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

RVG 00613

9. Datum van eerste vergunning/hernieuwing van de vergunning

2 oktober 1986

10. Datum van herziening van de tekst

Laatste volledige herziening: 12 oktober 2009.
Laatste gedeeltelijke herziening betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 26 maart 2026