

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acetylsalicylzuur Panmedica 500 mg/5ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per flacon poeder: lysine-acetylsalicylaat 900 mg overeenkomend met acetylsalicylzuur 500 mg.

Per ampul: 5 ml water voor injectie.

Hulpstof(fen): voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Voor intramusculair en intraveneus gebruik.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Reumatische aandoeningen, lumbago, acuut en chronisch gewrichtsreuma, neuralgie, hyperthermie.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Volwassenen: 1 à 2 flacons per keer, diep intramusculair of intraveneus; deze dosis kan tot viermaal per 24 uur toegediend worden.

Bij zeer hevige pijnen wordt aangeraden Acetylsalicylzuur Panmedica 500 mg/5ml intraveneus toe te dienen en wel 2 flacons tegelijk, opgelost in 10 ml water voor injectie.

Kinderen: 5 tot 25 mg/kg lichaamsgewicht per etmaal, uitgedrukt in acetylsalicylzuur

#### Wijze van toediening

Onmiddellijk voor het gebruik wordt de inhoud van een flacon opgelost in 5 ml water voor injectie.

Inspuiten na volledige oplossing van het poeder.

Uitsluitend heldere, kristalvrije en kleurloze oplossingen gebruiken.

Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.4).

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor acetylsalicylzuur, voor de hulpstof(fen) of voor andere niet-steroidale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) (kruisovergevoeligheid).
- Een voorgeschiedenis van astma veroorzaakt door toediening van salicylaten of stoffen met een vergelijkbare werking, met name niet-steroidale ontstekingsremmende middelen (NSAID's).
- Patiënten met een reeds bestaande mastocytosis, waarbij het gebruik van acetylsalicylzuur kan leiden tot ernstige overgevoelighedsreacties.
- Maagpatiënten en bij patiënten die bij eerder gebruik maagpijn kregen.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie.

- Ernstig hartfalen.
- Het eerder optreden van gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van NSAID gebruik.
- Actieve, chronische of recidiverende gastro-duodenale ulcera, voorgeschiedenis van maagbloeding of -perforatie na behandeling met acetylsalicylzuur of andere NSAID's.
- Hemorragische diathese.
- Gelijktijdig gebruik van antistollingsmiddelen, indien acetylsalicylzuur in anti-inflammatoire of analgetische of antipyretische doseringen wordt toegediend en bij patiënten met maag-darmzweren in de anamnese (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van meer dan 15 mg/week methotrexaat indien acetylsalicylzuur in anti-inflammatoire of analgetische of antipyretische doseringen wordt toegediend (zie rubriek 4.5).
- Vanaf het derde trimester (na 24 weken) van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De dosering moet zo worden gekozen dat verschijnselen van salicylisme zoals oorsuizingen, misselijkheid, braken, zweten en doofheid, worden vermeden.

Indien gebruik wordt gemaakt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.2 en cardiovasculaire en gastro-intestinale risico's hieronder).

In geval van gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen dient te worden gecontroleerd dat de andere geneesmiddelen geen acetylsalicylzuur bevatten om overdosering te voorkomen.

Bij kinderen en adolescenten met symptomen van virale infecties (met name varicella en griepachtige episodes) die acetylsalicylzuur gebruikten, is melding gemaakt van het optreden van het zeer zeldzame en levensbedreigende syndroom van Reye. Acetylsalicylzuur dient in deze situatie dan ook alleen aan kinderen en adolescenten te worden toegediend op medisch advies en als alle andere maatregelen hebben gefaald. In geval van aanhoudend braken, bewustzijnsverlagingen of abnormaal gedrag dient de behandeling met acetylsalicylzuur te worden gestaakt.

Toediening van acetylsalicylzuur aan kinderen jonger dan 1 maand is alleen gerechtvaardigd in specifieke situaties en op medisch voorschrift.

In geval van langdurige toediening van analgetica in een hoge dosering mag het optreden van hoofdpijn niet worden behandeld met een hogere dosering.

Het regelmatige gebruik van analgetica, met name een combinatie van analgetica, kan leiden tot blijvende nierbeschadigingen met een risico op nierinsufficiëntie.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met milde of matige leverfunctiestoornissen.

Bij sommige ernstige vormen van G6PD-deficiëntie kunnen hoge doses acetylsalicylzuur hemolyse veroorzaken. In geval van G6PD-deficiëntie moet acetylsalicylzuur onder medisch toezicht worden toegediend.

Extra controle van de behandeling is vereist in de volgende gevallen:

- bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera in de maag en twaalfvingerige darm, gastro-intestinale bloedingen of in geval van gastritis
- bij patiënten met nierinsufficiëntie
- bij patiënten met leverinsufficiëntie
- bij patiënten met astma: bij sommige patiënten kan het optreden van astma-aanvallen samenhangen met een allergie voor niet-steroïdale ontstekingsremmers of acetylsalicylzuur; in dat geval is dit geneesmiddel gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

- bij patiënten met metrorragie of menorrhagie (risico op toename van de hevigheid en duur van de menstruatie)

Bij patiënten die gelijktijdig nicorandil en NSAID's krijgen, waaronder acetylsalicylzuur, is er een verhoogd risico op ernstige complicaties zoals zweren, perforaties en gastro-intestinale bloedingen. Daarom is voorzichtigheid geboden als acetylsalicylzuur of NSAID's tegelijk met nicorandil worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

In verband met het remmende effect van acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstrooming, dat zelfs bij zeer lage doseringen optreedt en meerdere dagen aanhoudt, dient de patiënt te worden gewaarschuwd voor het risico op bloedingen in geval van chirurgische ingrepen, zelfs kleine (bijvoorbeeld tandextractie).

Alcohol kan het risico op gastro-intestinale schade verhogen en de bloedingstijd verlengen wanneer het samen met acetylsalicylzuur wordt ingenomen. Daarom moeten patiënten met voorzichtigheid alcoholische dranken consumeren tijdens het gebruik van acetylsalicylzuur en gedurende 36 uur daarna.

Gelijktijdige behandeling met levothyroxine en salicylaten moet worden vermeden. Salicylaten kunnen de binding van schildklierhormonen aan transporteiwitten remmen en zo leiden tot een tijdelijke initiële toename van vrije schildklierhormonen, gevolgd door een algehele afname van de totale schildklierhormoonspiegels. Daarom moeten, als levothyroxine en salicylaten gelijktijdig worden gebruikt, de schildklierhormoonspiegels worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

In analgetische of antipyretische doseringen remt acetylsalicylzuur de uitscheiding van urinezuur; in doseringen zoals toegepast in de reumatologie (ontstekingsremmende doses) heeft acetylsalicylzuur een uricosurisch effect.

Bij hoge doseringen zoals toegepast in de reumatologie (ontstekingsremmende doseringen) dienen patiënten te worden gecontroleerd op het mogelijk optreden van verschijnselen van een overdosis. In geval van een zoemend geluid in de oren, verminderd gehoor of duizeligheid dient de behandeling opnieuw te worden beoordeeld. Bij kinderen wordt aanbevolen om te controleren op salicylisme, met name aan het begin van de behandeling.

Het gebruik van dit geneesmiddel wordt niet aangeraden tijdens het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.6).

### **Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten**

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hypertensie en/of hartfalen in de anamnese omdat vochtretentie en oedeemvorming zijn gemeld in samenhang met NSAID therapie.

Patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of milde of gematigde vorm van congestief hartfalen zullen nauwlettend gecontroleerd en geadviseerd moeten worden aangezien vochtretentie en oedeemvorming is gerapporteerd in associatie met een therapie met NSAIDs.

Gegevens uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAIDs (in het bijzonder bij hoge doseringen en bij langdurig gebruik) geassocieerd kan worden met een klein toegenomen risico op trombose in de arteriën (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het risico hierop uit te sluiten voor lysine-acetylsalicylaat.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere ziekte van de arteriën, en/of cerebrovasculaire ziekte dienen alleen behandeld te worden met lysine-acetylsalicylaat na zorgvuldige overweging. Dezelfde overweging dient gemaakt te worden voordat een langdurige behandeling wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus en roken).

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Verscheidende stoffen veroorzaken interacties als gevolg van hun trombocytenuitremmende eigenschappen:

abciximab, acetylsalicylzuur, clopidogrel, epoprostenol, eptifibatide, iloprost en iloprost trometamol, ticlopidine en tirofiban. Het risico op bloedingen neemt toe door het gelijktijdige gebruik van meerdere trombocytenuitremmers of andere geneesmiddelen met risico op bloeding zoals heparine of soortgelijke moleculen, orale anticoagulantia of andere trombolitica. Om deze reden dienen regelmatig klinische controles uitgevoerd te worden.

*Niet gelijktijdig gebruiken met:*

- Methotrexaat in een dosering van meer dan 15 mg/week in combinatie met acetylsalicylzuur in een ontstekingsremmende dosering of analgetische of antipyretische dosering: toename van de toxiciteit van methotrexaat, met name de hematologische toxiciteit (als gevolg van de verminderde nierklaring van methotrexaat door acetylsalicylzuur).
- Orale anticoagulantia in combinatie met acetylsalicylzuur in een ontstekingsremmende dosering of analgetische of antipyretische dosering en bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera in de maag en twaalfvingerige darm: toename van het risico op bloedingen.

*Gelijktijdig gebruik afgeraden:*

- Orale anticoagulantia in combinatie met acetylsalicylzuur in een analgetische of antipyretische dosering en bij patiënten die geen voorgeschiedenis van ulcera in de maag en twaalfvingerige darm hebben: toename van het risico op bloedingen.
- Orale anticoagulantia in combinatie met acetylsalicylzuur in een dosering voor de remming van de trombocytenuitremming en bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera in de maag en twaalfvingerige darm: toename van het risico op bloedingen.
- Andere niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's) in combinatie met acetylsalicylzuur in een ontstekingsremmende dosering of analgetische of antipyretische dosering: toename van het risico op ulcera en bloedingen in het maag-darmstelsel.
- Laag moleculair gewicht heparines (en soortgelijke moleculen) en ongefractioneerde heparines in een curatieve dosering, of bij oudere patiënten (>65 jaar), ongeacht de dosering heparine, in combinatie met acetylsalicylzuur in een ontstekingsremmende dosering of analgetische of antipyretische dosering: toename van het risico op bloedingen (remming van de trombocytenuitremming en aantasting van de slijmvliezen van maag en twaalfvingerige darm door acetylsalicylzuur). In dit geval dient een ander ontstekingsremmend geneesmiddel of een ander analgeticum of antipyreticum te worden gebruikt.
- Clopidogrel (met uitzondering van de goedgekeurde indicaties voor deze combinatie bij patiënten met acuut coronair syndroom): toename van het risico op bloedingen. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt aangeraden de patiënt klinisch te controleren.
- Uricosurica (benzbromaron, probenecide): vermindering van het uricosurische effect als gevolg van de competitie voor de eliminatie van urinezuur in de niertubuli.
- Ticlopidine: toename van het risico op bloedingen. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt klinische controle aangeraden.
- Glucocorticoiden (met uitzondering van cortisolvervangende middelen) in combinatie met acetylsalicylzuur in een ontstekingsremmende dosering: toename van het risico op bloedingen.
- Pemetrexed: gelijktijdige toediening van NSAID's en pemetrexed kan de klaring van pemetrexed verminderen. Wees voorzichtig wanneer acetylsalicylzuur (in ontstekingsremmende doses) en pemetrexed gelijktijdig worden toegediend bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 45 en 80 ml/min). De toxiciteit van pemetrexed moet worden gecontroleerd.
- Levothyroxine: salicylaten, vooral bij een dosering hoger dan 2,0 g/dag, kunnen de binding van schildklierhormonen aan transporteiwitten remmen, wat kan leiden tot een initiële tijdelijke toename van vrij schildklierhormoon, gevolgd door een algemene afname van de totale schildklier-hormoonspiegels. Schildklier-hormoonspiegels dienen daarom gecontroleerd te worden. (zie rubriek 4.4.)

*Bij gelijktijdig gebruik zijn voorzorgsmaatregelen zoals controles en dosisaanpassingen geboden:*

- Antidiabetica (vooral sulfonylureumderivaten) en insuline: er is een versterking van het hypoglykemisch effect bij gelijktijdige toediening met acetylsalicylzuur.
- Diuretica, angiotensine-converterende enzymremmers (ACE) en angiotensine II-receptorantagonisten in combinatie met acetylsalicylzuur in een ontstekingsremmende dosering of analgetische of antipyretische dosering: bij uitgedroogde patiënten kan acuut nierfalen optreden als gevolg van een afgenomen glomerulaire filtratiesnelheid veroorzaakt door een afgenomen synthese van renale prostaglandinen. Bovendien kan het bloeddrukverlagende effect afnemen. Zorg ervoor dat de patiënt voldoende vocht binnenkrijgt en de nierfunctie aan het begin van de behandeling wordt gecontroleerd.
- Methotrexaat in doses  $\leq 15$  mg/week in combinatie met acetylsalicylzuur in een ontstekingsremmende dosering of analgetische en antipyretische dosering: toename van de toxiciteit van methotrexaat, met name de hematologische toxiciteit (als gevolg van de verminderde nierklaring van methotrexaat door acetylsalicylzuur). De bloedwaarden dienen in de eerste weken van de gelijktijdige toediening wekelijks te worden gecontroleerd. Zorgvuldige controle is vereist bij patiënten met nierfalen (zelfs als dit mild is) en bij oudere patiënten.
- Methotrexaat in doses van meer dan 15 mg in combinatie met acetylsalicylzuur in een dosering voor trombocytenuitremming: toename van de toxiciteit van methotrexaat, met name de hematologische toxiciteit (als gevolg van de verminderde nierklaring van methotrexaat door acetylsalicylzuur). De bloedwaarden dienen in de eerste weken van de gelijktijdige toediening wekelijks te worden gecontroleerd. Zorgvuldige controle is vereist bij patiënten met nierfalen (zelfs als dit mild is) en bij oudere patiënten.
- Clopidogrel (bij de goedgekeurde indicaties voor deze combinatie bij patiënten met acuut coronair syndroom): toename van het risico op bloedingen. Klinische controle wordt aangeraden.
- Gastro-intestinale topische middelen, antacida en kool: toename van de renale excretie van acetylsalicylzuur als gevolg van de alkalisering van urine. Het wordt aanbevolen om gastro-intestinale topische middelen en antacida ten minste twee uur voor of na acetylsalicylzuur in te nemen.
- Laag moleculair gewicht heparines (en soortgelijke moleculen) en ongefractioneerde heparines in preventieve doseringen bij patiënten jonger dan 65 jaar: gelijktijdige toediening die effect heeft op verschillende mechanismen van de hemostase leidt tot een toegenomen risico op bloedingen. Daarom moet bij gelijktijdige toediening van een preventieve dosering heparine (of soortgelijke moleculen) en acetylsalicylzuur aan patiënten jonger dan 65 jaar, ongeacht de dosis, altijd klinische controle worden uitgevoerd, en indien nodig ook laboratoriumcontrole.
- Laag moleculair gewicht heparines (en soortgelijke moleculen) en ongefractioneerde heparines in curatieve doseringen of bij oudere patiënten (>65 jaar), ongeacht de dosis heparine, in combinatie met acetylsalicylzuur in een dosering toegepast voor de remming van de trombocytenuitremming: toename van het risico op bloedingen (remming van de trombocytenuitremming en aantasting van de slijmvliezen van maag en twaalfvingerige darm door acetylsalicylzuur).
- Trombolytica: toename van het risico op bloedingen.
- Orale anticoagulantia in combinatie met een dosering acetylsalicylzuur toegepast voor de remming van trombocytenuitremming: toename van het risico op bloedingen.
- Andere niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) in combinatie met acetylsalicylzuur in een dosering toegepast voor de remming van de trombocytenuitremming: toename van het risico op ulcera en bloedingen in het maag-darmstelsel.
- Glucocorticoiden (met uitzondering van substitutietherapie met hydrocortison) met analgetische en antipyretische doses acetylsalicylzuur ( $\geq 500$  mg per dosis en/of  $< 3$  g per dag): verhoogd risico op bloedingen; verlaagde bloedspiegels van salicylaten tijdens behandeling met corticosteroiden en risico op overdosering met salicylaat na het stoppen ervan.
- Specifieke serotonineheropnameremmer (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline): toename van het risico op bloedingen.

- Experimentele gegevens wijzen erop dat ibuprofen het effect van een lage dosis aspirine op de trombocytenuitstroom remt indien beide geneesmiddelen gelijktijdig gebruikt worden (zie rubriek 5.1). De beperkingen van deze gegevens en de onzekerheden met betrekking tot extrapolatie van *ex vivo*-gegevens naar de klinische situatie suggereren echter dat er geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken voor regelmatig gebruik van ibuprofen, en dat er waarschijnlijk geen klinisch relevant effect optreedt bij incidenteel gebruik van ibuprofen. Pentoxifylline: verhoogd risico op bloedingen. Verhoog het klinisch toezicht en controleer frequenter de bloedingstijd.
- Metamizol kan bij gelijktijdig gebruik het effect van acetylsalicylzuur op bloedplaatjesaggregatie verminderen. Daarom moet deze combinatie met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die lage doses acetylsalicylzuur gebruiken voor cardioprotectie.
- Acetazolamide: voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van salicylaten en acetazolamide vanwege een verhoogd risico op salicylaattoxiciteit (braken, tachycardie, hyperpnoe, geestelijke verwardheid) of acetazolamide-toxiciteit (vermoeidheid, lethargie, slaperigheid, verwardheid, hyperchloremische metabole acidose).
- Valproïnezuur: de gelijktijdige toediening van salicylaten en valproïnezuur kan leiden tot verminderde eiwitbinding van valproïnezuur en remming van het valproïnezuur-metabolisme, wat resulteert in verhoogde serumspiegels van totaal en vrij valproïnezuur. De valproaatpiegels dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden tijdens gelijktijdige toediening.
- Varicella vaccin: het wordt aanbevolen om geen acetylsalicylzuur toe te dienen aan patiënten die het varicella vaccin hebben gekregen tot zes weken na vaccinatie. Er zijn gevallen van het Reye syndroom voorgekomen na het gebruik van acetylsalicylzuur tijdens varicella infecties.
- Tenofovir: de gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxilfumaraat en NSAID's kan het risico op nierfalen verhogen, vooral in patiënten met een verhoogd risico op verminderde nierfunctie. Wanneer tenofovirdisoproxil gelijktijdig wordt toegediend met een NSAID, dient de nierfunctie daarom adequaat te worden gecontroleerd.
- Nicorandil: bij patiënten die gelijktijdig nicorandil en NSAID's met inbegrip van acetylsalicylzuur gebruiken, is er een verhoogd risico op ernstige complicaties, zoals gastro-intestinale ulcera, perforatie en bloedingen (zie rubriek 4.4).

## 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 zeer beperkte 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 hieronder voor 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 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 malformaties werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1.5%. Het risico lijkt toe te nemen met de dosering en de 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:

- cardiopulmonale toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie).
- renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot een renaal falen met oligo-hydroamniose.

Bij de moeder en neonaat aan het eind van de zwangerschap:

- 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.

Tengevolge hiervan is acetylsalicylzuur in doseringen van 100 mg per dag of hoger gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

#### Borstvoeding

Salicylaten en de metabolieten daarvan gaan over in de moedermelk.

Daarom wordt niet aanbevolen om acetylsalicylzuur tijdens de borstvoeding te geven. (zie rubriek 4.4)

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

Acetylsalicylzuur Panmedica 500 mg/5ml heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen kunnen in de volgende frequenties voorkomen: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), 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).

#### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

- Hemorragische syndromen (epitaxis, tandvleesbloedingen, purpura, enzovoort) met een toename van de bloedingstijd.\*
- Hemolytische anemie bij patiënten met G6PD-deficiëntie (zie rubriek 4.4).
- Intracraniale en gastro-intestinale bloedingen kunnen optreden, deze kunnen fataal zijn (zie rubriek 4.4).
- Pancytopenie, bicytopenie, aplastische anemie, beenmergfalen, agranulocytose, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie.

#### **Immuunsysteemaandoeningen**

- Overgevoeligheidsreacties, anafylactische reacties, astma, agio-oedeem.

#### **Psychische stoornissen**

- Agitatie, verwardheid.

#### **Zenuwstelselaandoeningen**

- Hoofdpijn, duizeligheid, gevoel van gehoorverlies, tinnitus kunnen voorkomen en zijn in het algemeen tekenen van overdosering.
- Paresthesie.

#### **Oogaandoeningen**

- Visusstoornissen.
- Papiloedeem.

#### **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

- Gevoel van gehoorverlies en oorsuizen.

### **Hartaandoeningen**

- Tachycardie.
- Oedeem, hypertensie en hartfalen zijn gemeld in samenhang met behandeling met NSAID's.
- Syndroom van Kounis (vasospastische allergische angina pectoris/allergisch myocardinfarct) in de context van een overgevoeligheidsreactie op acetylsalicylzuur.

### **Bloedvataandoeningen**

- Potentieel fatale bloeding, vasculitis inclusief Schönlein-Henoch Purpura.

### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

- Bronchspasme en astma.
- Hyperventilatie in het bijzonder bij jonge kinderen.
- Chronisch gebruik kan niet-cardiogeen longoedeem veroorzaken dat ook kan optreden in de context van een overgevoeligheidsreactie op acetylsalicylzuur.

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

- De meest voorkomende bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard. Maagzweren, perforaties of gastro-intestinale bloedingen (haematemesis, melena etc.) resulterend in bloedarmoede door ijzeregebrek, soms fataal, met name bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Het bloedingsrisico is dosisafhankelijk. Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, bloed in de ontlasting, haematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis werd minder vaak waargenomen. Deze reacties kunnen gepaard gaan met of zonder bloedingen en kunnen optreden bij elke dosis acetylsalicylzuur alsmede bij patiënten met of zonder gastro-intestinale bijwerkingen in de anamnese. Oesofagitis, erosieve duodenitis, erosieve gastritis, oesofageale ulceratie, ulcers, perforaties.
- Het risico op buikpijn en maagdarmsweer zijn flink gereduceerd bij het gebruik van Acetylsalicylzuur Panmedica 500 mg/5ml door de toedieningsweg.

*Niet bekend:*

- Acute pancreatitis vanwege een overgevoeligheidsreactie op acetylsalicylzuur.

### **Lever- en galaandoeningen**

*Zeer zelden:*

- Syndroom van Reye (zie rubriek 4.4).

*Niet bekend:*

- Verhoging van leverenzymen, leverbeschadiging, voornamelijk hepatocellulair, chronische hepatitis.

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

- Urticaria, huidreacties, anafylactische reacties, Quinke oedeem.
- Geneesmiddeleneruptie.

*Niet bekend:*

- Henoch-Schönlein purpura.

### **Nier- en urinewegaandoeningen**

- In zeldzame gevallen nefropathie met papilnecrose.

*Niet bekend:*

- Nierfalen.

### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

- Haematospermie.

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

- Met de mogelijkheid van een acute salicylaatvergiftiging moet rekening worden gehouden.
- Pijn en lokale huidreacties op de toedieningsplek.



\* Deze werking blijft 4 tot 8 dagen na het staken van acetylsalicylzuur bestaan. Dit kan leiden tot de kans op bloedingen gedurende operaties.

#### 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 aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld. Voor acetylsalicylzuur liggen de toxische doses tussen 200 mg/kg en 300 mg/kg na orale toediening.

Het risico op overdosering is belangrijk bij ouderen en vooral bij jonge kinderen (therapeutische overdosering of, vaker, accidentele intoxicatie), waar het fataal kan zijn. Levensbedreigend niet-cardiogeen longoedeem kan optreden bij acute en chronische overdosering met acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.8).

Symptomen:

- Matige intoxicatie: oorsuizen, indruk van gehoorverlies, hoofdpijn, en vertigo zijn tekenen van overdosering en deze kunnen verminderd worden door een dosisverlaging.
- Ernstige intoxicatie: koorts, hyperventilatie, ketose, respiratoire alkalose, metabole acidose, coma, cardiovasculaire shock, respiratoire insufficiëntie, ernstige hypoglykemie, niet-cardiogeen longoedeem. Bij kinderen kan een enkele dosis van 100 mg/kg dodelijk zijn.

Behandeling bij spoedgevallen :

- Onmiddellijke opname in een gespecialiseerd ziekenhuis
- Darmdecontaminatie en toedienen actieve kool
- Controle van het zuur/base evenwicht
- Bereiken van een alkalische diurese, met een urine-pH tussen 7,5 en 8,
- mogelijkheid van hemodialyse bij ernstige intoxicaties
- Symptomatische behandeling

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: zenuwstelsel, andere analgetica en antipyretica,  
ATC-code: N02BA01

Acetylsalicylzuur is een prostaglandinesynthetaseremmer en heeft analgetische, antipyretische en antiflogistische eigenschappen. Het remt bovendien de trombocytenaggregatie. Dit effect wordt teweeggebracht via de irreversibele remming van het enzym cyclo-oxygenase in de trombocyt waardoor productie van de tromboxaan A<sub>2</sub>, een stimulator van de plaatjes aggregatie en een vasoconstrictieve stof, geremd wordt.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Absorptie:

Maximale spiegels van actieve metaboliet salicylzuur werden snel bereikt na intraveneuze toediening van de precursor acetylsalicylzuur (220 mg/l, gemeten 15 minuten na de injectie van 1 gram acetylsalicylzuur) en na een IM injectie (110 mg/l, gemeten 15 minuten na de injectie van 1 gram acetylsalicylzuur). Salicylzuur plasma spiegels bleven lang constant na injectie (120 mg/l na 6 uur).

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. Salicylzuur wordt vervolgens omgezet in glycine- en glucuronzuurconjugaten en sporen gentisinezuur.

De halfwaardetijd van acetylsalicylzuur is kort, ca. 15-20 minuten. 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**

Hoge doseringen van acetylsalicylzuur in knaagdieren veroorzaakt een verhoogde incidentie van aangeboren malformaties, inclusief cardiovasculaire afwijkingen, schedel afwijkingen en neuraalbuis afwijkingen. Tevens is er een verhoogde pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit waargenomen. Verder geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Poeder voor injectie:

Glycine (E640)

Oplosmiddel:

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Het mengen van Acetylsalicylzuur Panmedica 500 mg/5ml voor injectie in dezelfde spuit met andere geneesmiddelen voor injectie moet voorkomen worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

Poeder voor injectie: 30 maanden

Oplosmiddel: 5 jaar

De gereed gemaakte oplossing dient direct te worden gebruikt en mag niet worden bewaard.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Poeder voor injectie: Bewaren beneden 25°C. Niet invriezen. Bewaren in de originele verpakking.

Oplosmiddel: Bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

6 injectieflacons (glas type III, bromobutyl rubber voor de stopper) met 900 mg lysine-acetylsalicylaat (overeenkomend met 500 mg acetylsalicylzuur) en 6 ampullen (glas type I) met 5 ml water voor injectie.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

PANMEDICA  
406 Bureaux de la Colline  
92213 Saint-Cloud Cedex  
France

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

RVG 06305

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 1976 Datum van laatste verlenging: 28 april 2016

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 1 en 7: 16 april 2024