

Gerenvoieerde versie

**Acetylsalicylzuur neuro ratiopharm 30 mg
dispergeerbare tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 januari 2020
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acetylsalicylzuur neuro ratiopharm 30 mg, dispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Acetylsalicylzuur ratiopharm neuro 30 mg bevat 30 mg acetylsalicylzuur per dispergeerbare tablet.
Hulpstof(fen) met bekend effect:
Lactose (50,7 mg)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Secundaire preventie van transient ischaemic attacks (TIA) en ischemisch cerebrovasculair accident (CVA), mits intracerebrale bloedingen zijn uitgesloten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

120 mg op de eerste dag, daarna 30 mg per dag.

Er bestaat nog onzekerheid over de duur van de toediening; er dient evenwel als regel te worden uitgegaan van een langdurige behandeling.

De tabletten zijn voorbehouden voor volwassenen.

Wijze van innemen

Tabletten in een ruime hoeveelheid water uiteen laten vallen, goed omroeren en opdrinken.

Indien een snel effect gewenst is, verdient toediening op de nuchtere maag of ten minste een half uur voor de maaltijd de voorkeur.

Bij chronisch gebruik van hoge doseringen of wanneer maagdarmklachten optreden, kan de inname geschieden tijdens of vlak na de maaltijd.

Gerenvoieerde versie

Acetylsalicylzuur neuro ratiopharm 30 mg dispergeerbare tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 januari 2020
Bladzijde : 2

4.3 Contra-indicaties

Acetylsalicylzuur dient niet te worden gebruikt bij:

- maagpatiënten die bij eerder gebruik maagpijn kregen
- ulcus pepticum
- maag/darmbloedingen
- overgevoeligheid voor salicylzuurverbindingen of prostaglandinesynthetaseremmers (bijv. bij sommige astmapatiënten; zij kunnen een aanval krijgen of flauwvallen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstige leverinsufficiëntie
- ernstige nierinsufficiëntie
- patiënten met hemorragische diathese of stollingsstoornissen, zoals hemofilie, hypotrombinemie
- haemorrhagisch cerebrovasculair accident in de voorgeschiedenis.
- ernstig hartfalen.

Doseringen hoger dan 100 mg per dag mogen niet worden gebruikt tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor operatieve ingrepen, zoals het trekken van tanden en/of kiezen, dient men, in verband met het risico op een verlengde bloedingstijd, de therapie met acetylsalicylzuur tijdelijk te staken. De duur van de therapie-onderbreking zal doorgaans één week bedragen.

Kort voor of tegelijk met het innemen van de tabletten dient geen alcohol te worden gebruikt.

Bronchospasme kan zich voordoen bij patiënten die lijden of hebben geleden aan astma of allergische aandoeningen.

Voorzichtigheid is geboden bij een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3). Ook bij patiënten met 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 en acuut nierfalen zou kunnen verhogen.

Het gebruik van acetylsalicylzuur kan aanleiding geven tot maagdarmklachten (zie rubriek 4.8). Combinatietherapie met protonpompremmers dient in overweging te worden genomen bij deze patiënten.

Gelijktijdige behandeling met Acetylsalicylzuur neuro ratiopharm 30 mg en andere medicijnen die de hemostase wijzigen (zoals anticoagulantia, trombolitica en niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs) wordt niet aanbevolen, tenzij strikt geïndiceerd omdat ze het risico op bloedingen kunnen verhogen (zie rubriek 4.5 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie'). Wanneer de combinatie niet vermeden kan worden,

Gerenvoieerde versie

Acetylsalicylzuur neuro ratiopharm 30 mg dispergeerbare tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 januari 2020
Bladzijde : 3

moeten patiënten nauwlettend worden gevolgd op het optreden van bloedingen.

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 tegelijkertijd gegeven is; er is echter geen causaal verband aangetoond. Mocht aanhoudend overgeven optreden bij een dergelijke ziekte, dan kan dit duiden op het syndroom van Reye.

Voorzichtigheid is eveneens geboden bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase-deficiëntie of 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.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Versterkt wordt:

- de werking van stollingsremmende geneesmiddelen (bijvoorbeeld coumarinederivaten, heparine en andere bloedplaatjesaggregatieremmers waaronder clopidogrel)
- de risico's op bloedingen, voornamelijk in het maagdakanaal bij combinatie met niet-steroïde anti-ontstekingsmiddelen (NSAIDs), corticosteroiden of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs)
- de werking van bloedsuikerverlagende geneesmiddelen (sulfonylureumderivaten)
- de werking van acetazolamide; zowel toxiciteit van acetazolamide als acetylsalicylzuur kan optreden door verhoging van de salicylaatconcentratie in de weefsels door acetazolamide
- de bijwerkingen van methotrexaat.

Verminderd wordt:

- de werking van spironolacton, furosemide, uricosurica.

Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd acetylsalicylzuur op de trombocytenuaggregatie kan remmen wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend. Echter, op basis van de beperking van de gegevens en de onzekerheid bij het extrapoleren van ex vivo gegevens naar de klinische situatie, kan dit niet met zekerheid worden geconcludeerd over het regelmatige gebruik van ibuprofen. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen is een klinisch relevant effect onwaarschijnlijk. (zie rubriek 5.1)

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 hartbescherming.

Gerenvoieerde versie

Acetylsalicylzuur neuro ratiopharm 30 mg dispergeerbare tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 januari 2020
Bladzijde : 4

Acetylsalicylzuur neuro ratiopharm 30 mg mag derhalve alleen samen met één der bovengenoemde middelen worden toegepast na een zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's voor de individuele patiënt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lage doseringen (tot 100 mg/dag):

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

Doseringen van 100-500 mg/dag:

Er is onvoldoende klinische ervaring betreffende het gebruik van doseringen boven 100 mg/dag tot 500 mg/dag. Daarom zijn de aanbevelingen hieronder voor doseringen van 500 mg/dag en hoger ook van toepassing voor dit doseringsbereik.

Doseringen van 500 mg/dag en hoger:

Remming van de prostaglandine synthese kan de zwangerschap en/of de embryo/foetus ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskraam en op cardiale malformaties en gastroschisis na gebruik van een prostaglandine syntheseremmer in het begin 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 de duur van de behandeling. Bij dieren resulteerde de toediening van een prostaglandine syntheseremmer in een verhoogde pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetus letaliteit. Bovendien werden verhoogde gevallen van verscheidene malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandine syntheseremmer ontvingen gedurende de periode van organogenese. Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, mag acetylsalicylzuur niet gegeven worden tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Als acetylsalicylzuur gebruikt wordt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag mogelijk en de duur van de behandeling zo kort mogelijk gehouden worden.

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

- cardiopulmonaire toxiciteit (met vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
 - nierstoornis, wat zich kan ontwikkelen tot nierfalen met oligo-hydroamniosis;
- De moeder en de pasgeborene, aan het einde van de zwangerschap, aan:
- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie effect dat zelfs bij zeer lage dosis kan voorkomen;
 - remming van baarmoedercontracties resulterend in vertraagde of verlengde bevalling.
- Als gevolg hiervan is acetylsalicylzuur in doseringen van 100 mg/dag en hoger gecontra-

Gerenvoieerde versie

Acetylsalicylzuur neuro ratiopharm 30 mg dispergeerbare tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 januari 2020
Bladzijde : 5

indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Salicylaten en de metabolieten worden afgescheiden in kleine hoeveelheden in de moedermelk. Omdat tot op heden geen schadelijke effecten op de pasgeborene zijn aangetoond na incidenteel gebruik, is het niet nodig borstvoeding te onderbreken na een eenmalig gebruik. Bij regelmatig gebruik of inname van hoge doseringen moet borstvoeding stopgezet worden.

Vruchtbaarheid

In dierstudies is gevonden dat acetylsalicylzuur een nadelige invloed kan hebben op de vrouwelijke vruchtbaarheid. Klinisch is er enige aanwijzing dat geneesmiddelen die de cyclo-oxygenase/prostaglandine synthese hinderen, verlaging van de vrouwelijke vruchtbaarheid kunnen veroorzaken. Dit is omkeerbaar na staken van de behandeling.

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

Invloed op de rijvaardigheid valt in het algemeen niet te verwachten. Indien zich echter in incidentele gevallen duizeligheid voordoet, dient hiermee rekening gehouden te worden.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen, maagklachten en verhoogde kans op maagbloedingen, zijn dosisafhankelijk. Verhoogde kans op maagbloedingen is zelden symptomatisch.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

*Ze*er vaak ($\geq 1/10$)

*Va*ak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

*Ze*er zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

*Va*ak

Verlenging van de bloedingstijd.

*Ze*er zelden

Bloedafwijkingen zoals trombocytopenie, aplastische anemie, agranulocytose en pancytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

*Va*ak

Overgevoeligheidsverschijnselen (urticaria, huiduitslag, angio-oedeem, rhinitis, bronchospasmen en anafylactische shock) bij patiënten met astma of allergische voorgeschiedenis.

Gerenvoieerde versie

**Acetylsalicylzuur neuro ratiopharm 30 mg
dispergeerbare tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 januari 2020
Bladzijde : 6

Zelden

Overgevoeligheidsverschijnselen bij overige patiënten.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden

Ziekte van Reye bij volwassenen.

Oogaandoeningen

Zeer zelden

Cataract.

Evenwichtsoorgaan- en ooraandoeningen

Onbekend

Tinnitus

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden

Hersenbloeding.

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms

Maagklachten.

Zelden

Bloedverlies in het maagdarkanaal (meestal occult); bij langdurig of veelvuldig gebruik kan dit leiden tot bloedarmoede.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Bij een matige intoxicatie treden op: duizeligheid, hoofdpijn, oorsuizen, verwardheid en gastrointestinale symptomen (misselijkheid, braken en maagpijn).

Bij een ernstige intoxicatie vinden sterke verstoringen van het zuurbase-evenwicht plaats. In eerste instantie treedt hyperventilatie op, leidend tot respiratoire alkalose. Later ontstaat ten gevolge van een onderdrukkend effect op het ademcentrum een respiratoire acidose. Daarnaast ontstaat ook een metabole acidose als gevolg van de aanwezigheid van salicylaat. Aangezien jonge kinderen vaak pas in een laat stadium van de intoxicatie worden gezien, verkeren zij meestal in het stadium van acidose. Verder kunnen optreden: hyperthermie en transpireren, leidend tot dehydratie; onrust, convulsies, hallucinaties en hypoglykemie. Depressie van het zenuwstelsel kan leiden tot coma, cardiovasculaire

Gerenvoieerde versie

Acetylsalicylzuur neuro ratiopharm 30 mg dispergeerbare tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 januari 2020
Bladzijde : 7

collaps en ademstilstand.

Plasmasalicylaatconcentraties boven 300 mg/l duiden op een intoxicatie.

Indien een toxische dosis is ingenomen, is opname noodzakelijk. Bij een matige intoxicatie kan geprobeerd worden om de patiënt te laten braken; lukt dit niet, dan moet de maag worden gespoeld. Daarna wordt geactiveerde kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans) toegediend. Alkaliseren van de urine (250 mmol NaHCO₃ gedurende 3 uur) onder controle van de pH van de urine. Bij een ernstige intoxicatie kan hemodialyse worden toegepast. Andere symptomen symptomatisch behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: plaatjesaggregatieremmer; analgetica en antipyretica.
ATC-code: B01A C06; N02B A01.

Werkingsmechanisme

Acetylsalicylzuur is een prostaglandinesynthetaseremmer en heeft analgetische, antipyretische en antiflogistische eigenschappen. Het remt bovendien de trombocytenuitstrooming. Dit effect wordt teweeggebracht via de irreversibele remming van het enzym cyclo-oxygenase in de trombocyt waardoor productie van de tromboxaan A₂, een stimulator van de plaatjes aggregatie en een vasoconstrictieve stof, geremd wordt.

Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstrooming kan remmen wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend. In een studie, waarin een eenmalige dosis van 400 mg ibuprofen 8 uur vóór of 30 minuten na een snel oplosbare vorm van acetylsalicylzuur (81 mg) werd ingenomen, trad een verminderd effect op de vorming van tromboxaan of de trombocytenuitstrooming op. Echter, op basis van de beperking van de gegevens en de onzekerheid bij het extrapoleren van ex vivo gegevens naar de klinische situatie, kan dit niet met zekerheid worden geconcludeerd over het regelmatige gebruik van ibuprofen. Bij incidenteel gebruik van ibuprofen is een klinisch relevant effect onwaarschijnlijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt acetylsalicylzuur snel geabsorbeerd in het proximale deel van de dunne darm. De maximale plasmaconcentratie wordt na 0,5 tot 2 uur bereikt. Een aanmerkelijk deel van de dosis wordt echter tijdens de absorptie reeds in de darmwand gehydrolyseerd. Gelijktijdige inname van voedsel vertraagt de opname van acetylsalicylzuur (lagere plasmaconcentraties), maar vermindert deze niet.

Distributie

Het verdeelvolumen van acetylsalicylzuur bedraagt ca. 0,16 l/kg lichaamsgewicht. Het als eerste omzettingsproduct uit acetylsalicylzuur gevormde, anti-inflammatoir werkzame salicylzuur is voor meer dan

Gerenvoieerde versie

Acetylsalicylzuur neuro ratiopharm 30 mg dispergeerbare tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 januari 2020
Bladzijde : 8

90% aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine, gebonden.
Salicylzuur diffundeert langzaam naar de synovia en het synoviaalvocht. Het passeert de placenta en gaat over in 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 omzetting capaciteit 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 uitscheiding vindt 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Aardappelzetmeel, microkristallijne cellulose (E460), lactose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Acetylsalicylzuur neuro ratiopharm 30 mg is verpakt in PVC/PVDC/Al blisterverpakkingen à 30

Gerenvoioeerde versie

**Acetylsalicylzuur neuro ratiopharm 30 mg
dispergeerbare tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 23 januari 2020
Bladzijde : 9

dispergeerbare tabletten, in polyethyleen tablettencontainers à 100 of 1000 dispergeerbare tabletten, in polypropyleen tablettencontainers à 90 dispergeerbare tabletten en in PVC/PVDC/Al eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 (50x1) dispergeerbare tabletten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzonderheden.

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

Ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str.3
89079 Ulm
Duitsland

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

RVG 102652

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 augustus 2008.
Datum van laatste hernieuwing: 6 augustus 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.5: 28 januari 2020

0120.5v.FN