

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ascal Cardio, poeder voor drank 100 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per sachet: carbasalaatcalcium 100 mg.

Hulpstof met bekend effect: Een sachet bevat 200 mg lactose.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor drank.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ascal Cardio komt als trombocytenuitremmer in aanmerking bij:

- secundaire preventie van het myocardinfarct;
- primaire preventie van cardiovasculaire voorvallen bij patiënten waarvan verwacht wordt dat ze een hoge kans op een eerste cardiovasculaire gebeurtenis hebben op basis van de huidige behandelrichtlijnen, als aanvulling op correctie van andere risicofactoren;
- secundaire preventie van transiënte ischemische aanvallen (TIA) en ischemische cerebrovasculaire accidenten (CVA), mits intracerebrale bloedingen zijn uitgesloten;
- behandeling van stabiele en instabiele angina pectoris;
- preventie van graft-occlusie na aorto-coronaire bypass (CABG), preventie van trombose van shunt voor nierdialyse.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Dosering

Voor de remming van de trombocytenuitremming bij volwassenen gelden in het algemeen de volgende doseringsrichtlijnen (gebaseerd op gemiddelden uit studies met zowel hogere als lagere doses dan hier gespecificeerd):

Secundaire en primaire preventie van het myocardinfarct
100 mg per dag.

Secundaire preventie van TIA en CVA
100 mg per dag.

Behandeling van stabiele en instabiele angina pectoris
100 mg per dag (alleen op de eerste dag 200 mg).

Preventie van graft-occlusie na aorto-coronaire bypass (CABG)

100 mg per dag (alleen op de eerste dag 200 mg).

Preventie van trombose van shunt voor nierdialyse

100 mg per dag gedurende de periode waarin de patiënt van de nierfunctie-vervangende behandeling afhankelijk is (alleen op de eerste dag 200 mg).

Ascal Cardio dient in opgeloste vorm te worden ingenomen. De inhoud van een sachet in een glas doen, vloeistof (bij voorkeur water) tot een half glas toevoegen, poeder oplossen door te roeren.

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

4.3 Contra-indicaties

Carbasalaatcalcium 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 één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1);
- ernstige leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie;
- patiënten met hemorragische diathese of stollingsstoornissen, zoals hemofilie, hypotrombinemie;
- hemorragisch 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 carbasalaatcalcium tijdelijk te staken. De duur van de therapie-onderbreking zal doorgaans één week bedragen.

Kort voor of tegelijk met het innemen van het poeder voor drank 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 stuwings, verlies aan bloedvolume, grote operatieve ingreep, sepsis of grote bloedingen) is voorzichtigheid geboden aangezien acetylsalicylzuur het risico op een verminderde nierfunctie and 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 Ascal Cardio en andere medicijnen die de hemostase wijzigen (zoals anticoagulantia, trombolytica en niet-steroïdale 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, 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 tezelfdertijd 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.

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 (bijv. coumarinederivaten, heparine en andere bloedplaatjesaggregatieremmers);
- de risico's op bloedingen, voornamelijk in het maagdarmlkanaal bij combinatie met niet-steroïde anti-ontstekingsmiddelen (NSAIDs), corticosteroiden of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs);
- de werking van bloedsuikerverlagende geneesmiddelen (sulfonylureumderivaten);
- 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 trombocytenaggregatie 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).

Ascal Cardio 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 bleedingstijd, 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-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Salicylaten en de metaboliëten 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 in incidentele gevallen duizeligheid voordoet, dient hiermede rekening te worden gehouden.

4.8 Bijwerkingen

Maagklachten (gastritis en zuurbranden), bloedverlies in het maagdarmkanaal (meestal occult). Bij langdurig of veelvuldig gebruik kan dit leiden tot bloedarmoede. Overgevoeligheidsverschijnselen waaronder urticaria, huiduitslag, angio-oedeem, rhinitis, bronchospasmen en anafylactische shock. Verlenging van de bleedingstijd. Tinnitus. Zelden jicht.

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 gastro-intestinale 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 collaps en ademstilstand. De letale dosis van acetylsalicylzuur is 25-30 gram. 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 geniet hemodialyse de voorkeur. Andere symptomen symptomatisch behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antithrombotica, trombocytenuitstroomremmers excl. heparine.

ATC code: B01AC08

Ascal Cardio bevat het calciumzout van acetylsalicylzuur dat volledig oplosbaar is in een weinig water.

Ascal Cardio is een trombocytenuitstroomremmer. De antithrombotische werking berust op acetylering van het enzym cyclo-oxygenase in de trombocyt, waardoor de vorming van het prostaglandine thromboxaan A₂ wordt geremd. De invloed op de trombocytenuitstroom treedt reeds bij lage doseringen op en duurt voort tot 4 à 6 dagen na het stoppen van de behandeling. De bloedingstijd kan verlengd worden.

Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd acetylsalicylzuur op de trombocytenuitstroom 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 thromboxaan of de trombocytenuitstroom 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.

Maagklachten komen minder frequent voor dan bij preparaten die vrij acetylsalicylzuur bevatten. De hoeveelheid ureum is zo gering (13,1%) dat het zelfs bij hoge dosering een fractie uitmaakt van de als metaboliet bij het normale eiwitmetabolisme ontstane hoeveelheid.

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.

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 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 eliminatie-halfwaardetijd 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

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachetmateriaal:

50 g/m² papier / 12 g/m² PE / 9 µm Alu / 33 g/m² PE

Doosje met 30 sachets.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

RVG 16831

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 1993
Datum van laatste verlenging: 28 mei 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 7 februari 2019.