

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ASACARD capsules met verlengde afgifte 162,5 mg.

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 162,5 mg acetylsalicylzuur. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Hardecapsule met verlengde afgifte.

De capsules hebben een wit lichaam en rode kap.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ASACARD 162,5 mg harde capsules zijn geïndiceerd voor secundaire profylaxe na een eerste coronair of cerebrovasculair ischemisch accident:

- Myocardinfarct
- Stabiele en instabiele angina pectoris
- Coronaire angioplastiek
- Voorbijgaande ischemische aanval (TIA)
- Niet-hemorragische beroerte

Asacard reduceert het risico van stenose en occlusie van het transplantaatlumen na CABG (coronary-artery bypass graft)

In situaties waar een snelle inzet van de werking vereist is (zoals acute behandeling van myocardinfarct of instabiele angina pectoris) moet conventionele acetylsalicylzuur (met onmiddellijke afgifte) toegediend worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

ASACARD 162,5 mg capsules mogen niet ingenomen worden zonder voorafgaand medisch advies over de geschiktheid van de behandeling. De behandeling moet

langdurig en onder medisch toezicht worden volgehouden.

Volwassenen:

Eén capsule ASACARD 162,5 mg per dag (162,5 mg). Het is aanbevolen om de capsules elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen, 'bv.'s morgens, ongeveer 15 minuten vóór het ontbijt.

Bejaarden:

De gebruikelijke dosis voor volwassenen is aanbevolen in afwezigheid van ernstige nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten:

ASACARD mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 16 jaar wegens veiligheidsbezwaren (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Slik de capsule door met water.

4.3 *Contra-indicaties*

- Ulcus pepticum en/of gastro-intestinale bloedingen
- Maagpatiënten en patiënten die maagpijn hebben gehad bij eerder gebruik van dit geneesmiddel
- Een anamnese van cerebrovasculair accident
- Overgevoeligheid voor salicylzuurverbindingen, zoals acetylsalicylzuur, of prostaglandinesynthetaseremmers (bv. Bij sommige astmapatiënten, die een astma-aanval kunnen krijgen of flauwvallen), of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige lever- of nierinsufficiëntie
- Hemorragische diathese of stollingsstoornissen, zoals hemofilie en hypoprotrombinemie
- Het derde trimester van de zwangerschap
- Methotrexaat (gebruikt bij doses > 15 mg/week)

4.4 *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*

Aangezien ASACARD een vorm met verlengde afgifte is, is het niet geschikt voor acute situaties (zie rubriek 4.1).

ASACARD is niet geschikt voor gebruik als anti-inflammatoir, analgetisch, antipyretisch middel.

Bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met anticoagulantia is het raadzaam om de INR (International Normalisation Ratio) geregeld te meten. Bij patiënten met lichte of matige stoornissen van de leverfunctie moet deze werking regelmatig gemeten worden. Gelijktijdige behandeling met anticoagulantia (cumarinederivaten, heparine) is niet aanbevolen en moet over het algemeen vermeden worden (zie rubriek 4.5). Als gelijktijdig gebruik niet vermeden kan worden, is een frequente controle van de INR geïndiceerd en patiënten moeten gewaarschuwd worden dat ze

moeten letten op tekenen van bloeding, vooral in het maagdarmsstelsel. Nauwlettend medische toezicht is ook noodzakelijk voor patiënten met asthma bronchiale, allergische rinitis (acetylsalicylzuur (ASA) kan ernstige galbulten, angio-oedeem of bronchospasme veroorzaken). Patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus pepticum moeten gebruik van ASA vermijden (het kan irritatie en bloeding van de maagmucosa veroorzaken).

De gelijktijdige toediening van dit werkzame bestanddeel met uricourische producten zoals benzbromaron, probenecid, sulfinpyrazon, is niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Acetylsalicylzuur moet met voorzichtig gebruik worden bij gevallen van zeer ernstige menstruatiebloeding. Het is beter om te stoppen met het gebruik van acetylsalicylzuur vóór een chirurgische procedure (ook tandextractie) vanwege het risico van een langere bloedingstijd of een verergering van de bloeding. De duur van de onderbreking van de behandeling moet van elk individueel geval afzonderlijk bepaald worden, maar bedraagt gewoonlijk één week.

Er is een mogelijk verband tussen acetylsalicylzuur en syndroom van Reye bij toediening aan kinderen. Syndroom van Reye is een zeer zeldzame aandoening, die de hersenen en de lever treft en dodelijk kan zijn. Om deze reden mag acetylsalicylzuur niet toegediend worden aan kinderen en adolescenten onder 16 jaar, tenzij dit speciaal geïndiceerd is (zie rubriek 4.2).

Dit product moet met voorzichtig worden toegediend aan nierpatiënten.

Patiënten met hypertensie moeten onder nauwlettend toezicht gehouden worden.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, laplactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Bij patiënten met gebrek aan glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie (G6PD) werden een aantal gevallen van hemolytische anemie gemeld bij hoge doses acetylsalicylzuur, dus hoger dan de dagelijks aanbevolen doses.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gebruik van verschillende plaatjesaggregatieremmers, zoals acetylsalicylzuur, NSAID's, ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, verhoogt het risico op bloedingen, en hetzelfde geldt voor de combinatie ervan met heparine en derivaten (hirudine, fondaparinux), orale anticoagulantia (zoals antivitamine K) en trombolytica. De klinische en biologische hemostatische parameters moeten regelmatig gecontroleerd worden.

Er zijn annuïjzingen 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 occasioneel gebruik van ibuprofen een klinisch relevant effect onwaarschijnlijk (zie rubriek 5.1).

Gecontra-indiceerde combinaties

Methotrexaat (gebruikt bij doses van > 15 mg/week):

De geconbinatie van methotrexaat en ASA versterkt de hematologische toxiciteit van methotrexaat door de verminderde nierklaring van methotrexaat door ASA. Daarom is gelijktijdig gebruik van methotrexaat met ASACARD 162,5 mg harde capsules gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen combinaties

Uricosurische producten (benzbromaron, probenecid en sulfinpyrazon): verminderd effect van urinezuuruitscheiding door competitie van renale tubulaire urinezuureliminatie. Daarom is gelijktijdig gebruik van ASACARD 162,5 mg harde capsules met Uricosurische producten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Combinaties die voorzorgen vereisen voor het gebruik

Diuretica:

Risico van acuut nierfalen door verminderde glomerulaire filtratie via een verminderde renale prostaglandinesynthese. Hydratering van de patiënt en controle van de nierfunctie in het begin van de behandeling.

Systemische glucocorticoïden (behalve hydrocortison gebruikt als substitutietherapie bij de ziekte van Addison):

gGelijktijdig gebruik van ASA met glucocorticoïden kan leiden tot een daling van de bloedspiegel van salicylaten tijdens de corticosteroïdebehandeling en een risico van salicylaatoverdosis na de beëindiging van deze behandeling via versterkte eliminatie van salicylaten door corticosteroïden. Deze combinatie vereist voorzorgen. Verder wordt het risico op bloedverlies in het maagdarmsstelsel versterkt. Daarom moeten de ASA-doses aangepast worden tijdens de combinatie en na beëindiging van de glucocorticoïdebehandeling.

Methotrexaat gebruikt bij doses lager dan 15 mg/week:

De gecombineerde geneesmiddelen, methotrexaat en ASA, versterkten de hematologische toxiciteit van methotrexaat door de verminderde nierklaring van methotrexaat door acetylsalicylzuur. Tijdens de eerste weken van de combinatie moeten de bloedcellen om de week geteld worden. Ook versterkt toezicht is nodig, zelfs weinig versoorde nierfunctie en ook bij bejaarden.

Heparine gebruikt bij genezende doseringen of bij bejaarde patiënten:

Wanneer ASA samen wordt toegediend met heparine bij genezende dosering of bij bejaarde patiënten, is er een toegenomen risico op bloedingen. Nauwlettende controle van de INR, APTT en/of bloedingstijd is nodig bij gelijktijdige toediening van Asacard 162,5 mg harde capsules samen met heparine.

Combinaties waarmee rekening gehouden moet worden

Andere anticoagulantia (cumarinederivaten, heparine bij preventieve doseringen), andere antiplaatjesaggregantia, antivitamine K en andere trombolytica:

Hoger risico op bloedingen.

NSAID:

Hoger risico op bloedingen en schade aan de gastro-intestinale mucosa en verlenging van de bloedingstijd.

Antacida:

Antacida kunnen de renale uitscheiding van ASA versterken door de urine basischer te maken.

Sulfonylurea's en insulinen: de hypoglycemische effect kan versterkt worden door ASA.

Alcohol:

Additief effect van hun eigen schadelijke effect op de gastro-intestinale mucosa en verlenging van de bloedingstijd.

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 onder specialistisch 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 de prostaglandine synthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskraamen en op cardiale malformaties en gastroschisis na 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 toediening 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, alle prostaglandine synthese remmers kunnen de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en

pulmonale hypertensie);

- Renale disfunctie, wat kan ontwikkelen tot renaal falen met oligo-hydroamniose;
- de moeder neonaat, aan het eind van de zwangerschap aan:
- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregerend 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 van doseringen van 100 mg per dag of hoger gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Acetylsalicylzuur wordt uitgescheiden met de moedermelk en daarom moet het gebruik van Asacard 162,5 mg harde capsules vermeden worden tijdens de borstvoeding.

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

Er is geen specifiek onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Op basis van het farmacodynamische profiel en/of het bijwerkingenprofiel is het onwaarschijnlijk dat acetylsalicylzuur het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken zou beïnvloeden.

4.8 *Bijwerkingen*

De bijwerkingen zijn vaak dosisafhankelijk en te wijten aan het farmacologische effect van acetylsalicylzuur (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen houden gewoonlijk verband met het maagdarmkanaal.

De frequenties van de bijwerkingen hieronder worden als volgt gedefinieerd: Zeer vaak (> 1/10), Vaak (> 1/100, < 1/10), Soms (> 1/1.000, < 1/100), Zelden (> 1/10.000, < 1/1.000), Zeer zelden (< 1/10.000).

Effecten op het maagdarmstelsel:

- | | |
|------------|--|
| Zeer vaak: | maagklachten, zoals hyperaciditeit en misselijkheid |
| Vaak: | braken, gastritis, licht tot matig bloedverlies in het maagdarmkanaal, diarree. Bij langdurig of herhaaldelijk gebruik kan dit bloedverlies leiden tot anemie. |
| Soms: | maagbloeding, maagzweren. |

Zeer zeldzame en geïsoleerde meldingen: gastro-intestinale perforatie

Effecten op het centrale zenuwstelsel:

- | | |
|---------|--|
| Zelden: | duizeligheid, hoofdpijn, oorsuizen. Dit zijn gewoonlijk de eerste aanwijzingen voor een overdosering (zie ook rubriek 4.9) |
|---------|--|

Hematologische effecten:

- Vaak: verlenging van de bloedingstijd. Dit effect kan verschillende dagen na beëindiging van de behandeling aanhouden en aanleiding geven tot bloedingsrisico's bij chirurgie of tot hevigere menstruatie
- Soms: intracraniale bloeding, bloed in de urine
- Zelden: hemorragisch syndroom (neusbloedingen, bloedend tandvlees, bloedbraken en bloedverlies via de feces, enz.)

Overgevoeligheidsreacties:

- Soms: galbulten, huiduitslag, angio-oedeem, rinitis, bronchiale spasmen

Zeer zeldzame en geïsoleerde meldingen: anafylactische shock, verergering van de allergische symptomen van voedselallergie

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer zeldzame en geïsoleerde meldingen: ernstige huidreacties (bv. erythema exsudativum multiforme).

Endocriene aandoeningen:

Zeer zeldzame en geïsoleerde meldingen: hypoglykemie.

Gal- en galaandoeningen:

Zeer zeldzame en geïsoleerde meldingen: leverstoornissen.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zeer zeldzame en geïsoleerde meldingen: acute nierinsufficiëntie, vooral bij patiënten met bestaande nierinsufficiëntie, hartdecompensatie, nefritisch syndroom of bij gelijktijdige behandeling met diuretica.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zeer zeldzame en geïsoleerde meldingen: lage gedoseerde ASA kunnen de uitscheiding van urinezuur verminderen (wat kan leiden tot acute jicht bij vatbare patiënten).

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De volgende effecten worden geassocieerd met matige intoxicatie: duizeligheid, hoofdpijn, oorsuizen, verwardheid en gastro-intestinale symptomen (misselijkheid, braken en maagpijn).

Bij ernstige intoxicatie kunnen ernstige stoornissen van het zuur-base-evenwicht optreden. Initiële hyperventilatie leidt tot ademhalingsalkalosis. Vervolgens treedt ademhalingsacidose ook op als gevolg van onderdrukking van het ademhalingscentrum. Metabole acidose ontstaat ook door de aanwezigheid van salicylaat. Aangezien kinderen, zuigelingen en kleuters vaak pas worden gezien in een laat intoxicatiestadium, zullen ze meestal al acidose bereikt hebben.

De volgende effecten kunnen ook optreden: hyperthermie en transpiratie, die leiden tot dehydratie, rusteloosheid, convulsies, hallucinaties en hypoglykemie. Depressie van het zenuwstelsel kan leiden tot coma, cardiovasculaire collaps en ademhalingsstilstand. De letale dosis van acetylsalicylzuur is 25-30 gram. Plasmasalicylaatconcentraties boven 300 mg/l (1,67 mmol) wijzen op intoxicatie.

Als een toxische dosis werd ingenomen, is opname in het ziekenhuis vereist. Bij matige intoxicatie kan geprobeerd worden om braken op te wekken; als dit niet lukt, een maagspoeling. Actieve kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxermiddel) worden dan toegediend. De urine moet gealkaliseerd worden (250 mmol NaHCO₃ gedurende 3 uur), en de pH van de urine moet gevolgd worden. Hemodialyse is de voorkeursbehandeling voor ernstige intoxicatie. Andere tekenen van intoxicatie moeten symptomatisch behandeld worden.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Plaatjesaggregatieremmers.
ATC-code: B01AC06

ASACARD 162,5 mg harde capsules zijn een nieuwe toedieningsvorm van acetylsalicylzuur (ASA) met micropartikels die elk afzonderlijk omhuld zijn met een dunne, neutrale, niet-toxische film op basis van ethylcellulose. Deze film voorkomt rechtstreeks contact tussen de partikels met acetylsalicylzuur en de maagmucosa (de ethylcellulose omhulling van de tablet werkt als een semi-permeabele membraan waar acetylsalicylzuur geleidelijk doorheen kan diffunderen, vooral in de darm). Deze progressieve diffusie verlengt de absorptietijd.

Het antitrombotische effect van ASACARD 162,5 mg harde capsules werd niet aangetoond in klinisch onderzoek. Er werd bv. *ex vivo* aangetoond dat het antitrombocyteneffect vergelijkbaar is met dat van andere toedieningsvormen van acetylsalicylzuur door onomkeerbare acetylating van cyclo-oxygenase. Hierdoor wordt de synthese geremd van tromboxaan A₂, aggregator en vasoconstrictor. Het antitrombotische effect houdt 4 tot 8 dagen na beëindiging van de behandeling aan.

Acetylsalicylzuur blokkeert in essentie de triggerreactie in het stollingssysteem, maar niet het gehele systeem. Hoge doses verminderen echter de synthese van stollingsfactoren in de lever.

Acetylsalicylzuur vertoont ook analgetische, anti-inflammatoire en antipyretische activiteit, maar bij hogere doses dan die hier aanbevolen worden.

Bij chronische toediening van ASACARD 162,5 mg harde capsules ligt het percentage tromboxaaninhibitie hoger dan 90% en het is vergelijkbaar met dat waargenomen bij conventionele toedieningsvormen van acetylsalicylzuur. Tromboxaaninhibitie gemeten aan serumtromboxaan, door collageen geïnduceerde vrijzetting en plaatesaggregatie werden aangetoond in een klinisch onderzoek met ASACARD 162,5 mg harde capsules t.o.v. acetylsalicylzuur met onmiddellijke afgifte, 75 mg en 150 mg. Over een periode van vier weken verschilden de veranderingen in tromboxaan statistisch significant tussen ASACARD 162,5 mg capsules en 75 mg acetylsalicylzuur in twee van drie metingen.

Er was geen significant verschil met de dosis van 150 mg. ASACARD 162,5 mg harde capsules remmen prostacycline niet significant in een behandelingsperiode van 28 dagen of veranderen de bloedingstijd niet significant.

Er zijn aanijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen het effect van laage gedoseerdacetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie kan remmen wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend. In een studie, waarin een eenmalige dosis van 400 mg ibuprofen 8 uur voor 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 trombocytenaggregatie op. Echter op basis van de beperkingen van de gegevens en de onzekerheid bij het extrapolatie 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

De buitenlaag van de micropartikels in de capsules zorgen voor een geleidelijke afgifte van acetylsalicylzuur over de hele dag.

Na toediening van ASACARD 162,5 mg harde capsules is acetylsalicylzuur nagenoeg ondetecteerbaar in het bloed en de farmacokinetische parameters kunnen niet berekend worden voor ASA.

De concentratie van salicylzuur (SA), de hoofmetabooliet van ASA, piekt rond 3 uur na toediening van ASACARD 162,5 mg harde capsules. De piekconcentratie van SA ligt tussen 2,35 en 2,80 mcg/ml, rond één derde van de concentratie waargenomen met conventionele toedieningsvormen van acetylsalicylzuur. De gemiddelde verblijftijd voor SA ligt tussen 9 en 12 uur, ongeveer drie keer langer dan die van conventioneel toedieningsvormen van acetylsalicylzuur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acetylsalicylzuur bleek geen mutageen of carcinogeen vermogen te bezitten.

Een vergelijkend onderzoek naar de acute toxiciteit werd uitgevoerd bij ratten die ASACARD 162,5 mg harde capsules hadden gekregen vergeleken met

acetylsalicylzuur zonder filmomhulling. Er konden geen LD50-waarden bepaald worden op een dosis van 2500 mg/kg, hoewel de LD50 bij ratten 1400 mg/kg bedroeg bij toediening van de grondstof acetylsalicylzuur. Er werden geen klinische tekenen waargenomen.

Anatomopathologisch onderzoek wees niet op letsels, ook niet in de maag.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 *Lijst van hulpstoffen*

ASACARD 162,5 mg harde capsules bevat:

- Ethylcellulose,
- povidon,
- ricinusolie,
- magnesiumstearaat,
- colloïdaal silica,
- wijnsteenzuur en
- talk.

De omhulling van de capsule bevat:

- gelatine,
- titaandioxide (E171),
- erytrosine (E127) en
- indigotine (E132).

6.2 *Gevallen van onverenigbaarheid*

Acetylsalicylzuur is niet verenigbaar met alkaliserende stoffen die de oplosbaarheid ervan bevorderen. Bovendien vormen aluminiumzouten onoplosbare hydroxiden. Zo is acetylsalicylzuur ook niet verenigbaar met calciumcarbonaat.

6.3 *Houdbaarheid*

2 jaar

6.4 *Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren*

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 *Aard en inhoud van de verpakking*

Doos van 4, 10, 28, 30 of 100 capsules verpakt in een door verhitting verzegelde PVC/PVDC/folie blisterverpakking. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 *Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen*

Geen bijzondere vereisten.

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

New Haven Pharma (UK) Limited
1 Park Row
Leeds
LS1 AB
United Kingdom

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

RVG 23862

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juli 1999
Datum van verlenging van de vergunning: 20 januari 2008

10 **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken: 4.2, 4.8 en 5.1: 13 mei 2016