

## Module 1.3.1 – Samenvatting van de Productkenmerken

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ascal Brisper Cardio-Neuro 100 mg, bruistabletten.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén bruistablet bevat 100 mg carbasalaatcalcium overeenkomend met 78 mg acetylsalicylzuur.

Hulpstof met bekend effect:

Elke bruistablet bevat 150,0 mg lactosemonohydraat en 24,6 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Bruistablet

Witte tot roomkleurige, ronde, platte tablet met schuine rand.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Ascal Brisper Cardio-Neuro 100 mg is geïndiceerd voor secundaire preventie, na een eerste myocardiale of cerebrovasculaire gebeurtenis met een link naar atherosclerose, van:

- myocardinfarct
- instabiele en stabiele angina pectoris
- CVA en TIA, mits intracerebrale bloedingen zijn uitgesloten
- graft-occlusie na aorta-coronaire bypass

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

*Secundaire preventie van een myocardinfarct*

In acute gevallen dient gestart te worden met een dosering van 2 bruistabletten per dag (200 mg carbasalaatcalcium, overeenkomend met 156 mg acetylsalicylzuur) op dag 1, gevolgd door 1 tot 2 bruistabletten (100 mg carbasalaatcalcium, overeenkomend met 78 mg acetylsalicylzuur, tot 200 mg carbasalaatcalcium, overeenkomend met 156 mg acetylsalicylzuur) per dag. In acute gevallen moet de eerste dosis zo spoedig mogelijk na het stellen van de diagnose ingenomen worden.

*Secundaire preventie van een instabiele en stabiele angina pectoris*

In acute gevallen dient gestart te worden met een dosering van 2 bruistabletten per dag (200 mg carbasalaatcalcium, overeenkomend met 156 mg acetylsalicylzuur) op dag 1, gevolgd door 1 tot 2 bruistabletten (100 mg carbasalaatcalcium, overeenkomend met 78 mg acetylsalicylzuur, tot 200 mg carbasalaatcalcium, overeenkomend met 156 mg acetylsalicylzuur) per dag. In acute gevallen moet de eerste dosis zo spoedig mogelijk na het stellen van de diagnose ingenomen worden.

*Secundaire preventie na CVA en TIA, mits intracerebrale bloedingen zijn uitgesloten*

In acute gevallen dient gestart te worden met een dosering van 2 bruistabletten per dag (200 mg carbasalaatcalcium, overeenkomend met 156 mg acetylsalicylzuur) op dag 1, en gevolgd door 1 bruistablet (100 mg carbasalaatcalcium, overeenkomend met 78 mg acetylsalicylzuur.) per dag. In acute gevallen moet de eerste dosis zo spoedig mogelijk na het stellen van de diagnose ingenomen worden.

*Secundaire preventie van graft occlusie na aorta-coronaire bypass*

In acute gevallen dient gestart te worden met een dosering van 2 bruistabletten per dag (200 mg carbasalaatcalcium, overeenkomend met 156 mg acetylsalicylzuur) op dag 1, gevolgd door 1 tot 2 bruistabletten (100 mg carbasalaatcalcium, overeenkomend met 78 mg acetylsalicylzuur, tot 200 mg carbasalaatcalcium, overeenkomend met 156 mg acetylsalicylzuur) per dag. In acute gevallen moet de eerste dosis zo spoedig mogelijk na de aorta-coronaire bypass worden ingenomen.

*Pediatrische patiënten*

Ascal Brisper Cardio-Neuro 100 mg mag niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd tot 16 jaar (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Ascal Brisper Cardio-Neuro 100 mg dient in water uiteengevallen te worden ingenomen. De bruistablet uiteen laten vallen in een glas met lauw water (15-25°C), eventueel even roeren.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- ulcus pepticum en/of maag-/darmbloedingen
- maagpatiënten en patiënten die bij eerder gebruik maagpijn kregen
- hemorragisch cerebrovasculaire aanval in de voorgeschiedenis
- overgevoeligheid voor salicylzuurverbindingen zoals acetylsalicylzuur, of prostaglandine-synthetaseremmers (b.v. bij sommige astmapatiënten; deze kunnen een aanval krijgen of flauwvallen).
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstig hartfalen
- ernstige lever- of nierinsufficiëntie
- hemorragische diathese of stollingsstoornissen zoals hemofilie en hypoprotrombinemie
- methotrexaat gebruik bij meer dan 15 mg / week (zie rubriek 4.5)
- Doseringen > 128 mg carbasalaatcalcium per dag, overeenkomend met 100 mg acetylsalicylzuur per dag (1 tablet Ascal Brisper Cardio-Neuro 100 mg per dag), tijdens het derde trimester van de zwangerschap

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij patiënten die tegelijkertijd met anticoagulantia (coumarine derivaten) worden behandeld is het raadzaam om regelmatig de International Normalisation Ratio (INR) te meten. Bij patiënten met lichte of matige leverfunctiestoornissen moet de leverfunctie regelmatig worden gemeten (zie rubriek 4.3).

Aanvullende behandeling met anticoagulantia (cumarine derivaten, heparine) is niet aan te bevelen en moet in het algemeen worden vermeden (zie rubriek 4.5). Wanneer gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, moet de INR regelmatig gemeten worden en de patiënt moet er dan op gewezen worden alert te zijn op signalen van bloedingen, in het bijzonder in het maag-/ darmgebied.

Regelmatige medische controle is ook nodig bij patiënten met astma-bronchiale, allergische rhinitis (acetylsalicylzuur kan ernstige urticaria, angio-oedeem of bronchospasmen veroorzaken).

Patiënten die in het verleden ulcus pepticum hebben gehad, dienen het gebruik van acetylsalicylzuur (wat irritatie en bloedingen aan het maagslijmvlies kan veroorzaken) te vermijden (zie rubriek 4.3).

Samen toedienen van deze werkzame stof met uricosurica zoals: benzbromaron, probenecide, sulfinpyrazon is niet aan te bevelen (zie rubriek 4.5).

Acetylsalicylzuur moet voorzichtig worden toegepast in geval van zeer sterke menstruele bloedingen. Acetylsalicylzuur dient bij voorkeur te worden gestaakt vóór een chirurgische ingreep, inclusief tandextractie, in verband met het risico op een verlengde bloedingstijd of versterking van de bloeding. De duur van de therapie-onderbreking wordt individueel bepaald, maar deze zal doorgaans één week bedragen.

Dit product moet met voorzichtigheid gebruikt worden door patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Patiënten met hoge bloeddruk moeten zorgvuldig en regelmatig gecontroleerd worden.

Bij patiënten met glucose-6-phosphatedehydrogenase tekort (G6Pd deficiëntie) zijn bij hoge doses acetylsalicylzuur, dat wil zeggen hoger dan de dagelijkse aanbevolen doses, enkele gevallen van hemolytische anemie gemeld.

#### Pediatrische patiënten

Er is een mogelijk verband tussen acetylsalicylzuur en het syndroom van Reye wanneer het bij kinderen wordt gebruikt. Het syndroom van Reye is een zeer zeldzame ziekte, welke de hersenen en de lever aantast en dit kan fataal zijn. Acetylsalicylzuur mag daarom niet aan kinderen en adolescenten beneden de 16 jaar gegeven worden, tenzij bij speciale indicatie (zie rubriek 4.2).

#### Hulpstoffen

Dit middel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose intolerantie, algehele lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat 24,6 mg natrium per bruistablet overeenkomend met 1,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

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

Het gebruik van verscheidene trombocytenuitremmers zoals acetylsalicylzuur, NSAIDs, ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, en eptifibatide verhoogt het risico van bloedingen, evenals de combinatie met heparine en zijn derivaten (hirudine, fondaparinux), orale anticoagulantia en trombolitica.

Klinische en biologische parameters van hemostase moeten regelmatig gecontroleerd worden.

#### **Gecontra-indiceerde combinaties**

- Methotrexaat (dosering > 15 mg/week): bij de combinatie van de geneesmiddelen methotrexaat en acetylsalicylzuur neemt de hematologische toxiciteit van methotrexaat toe doordat acetylsalicylzuur de renale klaring van methotrexaat remt. Daarom is het gelijktijdig gebruik van methotrexaat met Ascal Brisper Cardio-Neuro 100 mg gecontra-indiceerd. (zie rubriek 4.3)

#### **Niet aanbevolen combinaties**

- Uricosurica middelen (benzbromaron, probenecide, en sulfinpyrazon): er treedt een verlaagd effect op van de urinezuuruitscheiding door competitie van het renale tubulaire urinezuur eliminatie. Daarom is het gelijktijdig gebruik van Ascal Brisper Cardio-Neuro 100 mg met uricosurica niet aan te bevelen (zie rubriek 4.4).

#### **Combinaties die voorzorgen bij gebruik vereisen**

- Diuretica: risico van acute nierfunctiestoornis veroorzaakt door verminderde glomerulaire filtratie door afnemende nier prostaglandine synthese. Zie toe op voldoende vocht voor de patiënt en hou in het begin van de behandeling toezicht op de nierfunctie.
- Systemische glucocorticosteroiden (behalve hydrocortison wanneer gebruikt als een vervangende therapie bij de ziekte van Addison): het gebruik van Acetylsalicylzuur samen met glucocorticosteroiden kan leiden tot een afname van het salicylzuurgehalte in het bloed tijdens de corticosteroiden behandeling. Na het staken van deze behandeling bestaat er geen kans op een overdosis salicylaat, doordat de eliminatie van salicylaat toeneemt door de corticosteroiden. Deze combinatie vereist voorzorgsmaatregelen. Bovendien is het risico van bloedverlies in het maagdarmgebied verhoogd. Daarom moet de dosering van acetylsalicylzuur worden aangepast gedurende de combinatie en nadat de glucocorticosteroid-behandeling gestopt is.
- Methotrexaat met de dosering lager dan 15 mg/week: bij de combinatie van de geneesmiddelen methotrexaat en Acetylsalicylzuur neemt de hematologische toxiciteit van methotrexaat toe doordat acetylsalicylzuur de renale klaring van methotrexaat remt. Wekelijkse bloedtellingen moeten gedurende de eerste weken van deze combinatie gedaan worden. Verhoog de controle bij de aanwezigheid van een licht verminderde nierfunctie en bij ouderen.
- Heparine gebruikt als geneesmiddel of bij oudere patiënten.  
Als Acetylsalicylzuur samen met heparine als geneesmiddel of bij oudere patiënten wordt toegediend, dan is er een verhoogd risico op bloedingen. Nauwlettend toezicht van de INR, aPTT en/of bloedingstijd moet uitgevoerd worden in geval van gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen, Ascal Brisper Cardio-Neuro 100 mg en heparine.

#### **Combinaties die in acht moeten worden genomen**

- Andere anticoagulantia (cumarine derivaten, heparine voor preventieve toediening), andere trombocytenaggregatieremmers en andere trombolytica: verhoogd risico op bloedingen
- NSAIDs: verhoogd risico op bloedingen en op beschadiging van het maagdarmslijmvlies en verergering van de verlengde bloedingstijd.
- selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs): de combinatie kan leiden tot een verhoogd risico van bloedingen in het bovenste deel van het maagdarmkanaal ten gevolge van een mogelijk synergistisch effect.
- Ibuprofen: 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).
- Antacida: antacida kunnen de renale excretie van acetylsalicylzuur verhogen door alkalisatie van de urine.
- Alcohol: additief effect op de beschadiging van het maagdarmslijmvlies en verergering van de verlengde bloedingstijd door alcohol.

- Spironolacton, furosemide: het effect van spironolacton en furosemide kan worden verminderd door carbasalaat calcium.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Zwangerschap*

Lage doseringen, tot maximaal 128 mg carbasalaatcalcium per dag, overeenkomend met 100 mg acetylsalicylzuur per dag (1 tablet Ascal Brisper Cardio-Neuro 100 mg per dag):

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

Doseringen van 128 – 640 mg carbasalaatcalcium per dag, overeenkomend met 100 - 500 mg acetylsalicylzuur per dag (meer dan 1 tablet Ascal Brisper Cardio-Neuro 100 mg per dag):

Er is onvoldoende klinische ervaring wat betreft het gebruik van doseringen boven 100 mg acetylsalicylzuur per dag tot een maximum van 500 mg acetylsalicylzuur per dag. De aanbevelingen hier onder voor de doseringen van 500 mg acetylsalicylzuur per dag en hoger, gelden daarom ook voor dit doseringsbereik.

Remming van prostaglandine synthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandine synthese remmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1.5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandine synthese remmers in dieren, resulteerde in een verhoogd pre- en post-implantatie verlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld in dieren die een prostaglandine synthese remmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese. 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:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdig sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie)
- renale disfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot renaal falen met oligo-hydroamniose: de moeder en neonat, aan het eind van de zwangerschap aan:
- mogelijk verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect wat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen
- remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling

Ten gevolge hiervan is 128 mg carbasalaatcalcium per dag, overeenkomend met 100 mg acetylsalicylzuur per dag, of hoger (meer dan 1 tablet Ascal Brisper Cardio-Neuro 100 mg per dag) gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

##### *Borstvoeding*

Acetylsalicylzuur gaat slechts in geringe mate over in de moedermelk. Aangezien na incidenteel gebruik geen bijwerkingen bij de baby zijn waargenomen, mag 100 mg acetylsalicylzuur eenmaal gedurende de borstvoeding gebruikt worden, zoals bij dosering aangegeven (niet meer dan 1 tablet Ascal Brisper Cardio-Neuro 100 mg per dag). Bij chronisch gebruik of gebruik van hoge doses moet het geven van borstvoeding worden gestopt.

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

Er zijn geen testen op de effecten van de rijvaardigheid en het gebruik van machines uitgevoerd. Op basis van het farmacodynamische profiel en/of bijwerkingenprofiel is het niet waarschijnlijk dat carbasalaatcalcium een effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen zijn vaak afhankelijk van de dosis en hebben te maken met de farmacologische werking van acetylsalicylzuur (zie rubriek 5.1). Bijwerkingen hebben meestal betrekking op het maagdarmkanaal. De frequenties van de bijwerkingen kan als volgt worden gedefinieerd. 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 ( $< 1/10.000$ )

##### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

- Vaak: verlenging van de bloedingstijd. Deze werking kan nog enkele dagen aanhouden na het stoppen van therapie en kan hemorragische risico's creëren in geval van een chirurgische ingreep of leiden tot versterkte menstruatie
- Soms: intracraniale bloeding, bloed in urine
- Zelden: hemorragisch syndroom (bloedneus, bloedend tandvles, bloedbraken en bloedverlies met de feces, etc.)

##### *Immuunsysteemaandoeningen*

- Soms: urticaria, huiduitslag, angio-oedeem, rhinitis, bronchospasmen
- Zeer zelden: anafylactische shock, versterking van de allergische symptomen van voedselallergie

##### *Endocriene aandoeningen*

- zeer zelden: hypoglykemie

##### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

- zeer zelden: een lage dosis acetylsalicylzuur kan de uitscheiding reduceren van urinezuur (wat kan leiden tot acute jicht bij patiënten met aanleg)

##### *Zenuwstelselaandoeningen*

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

##### *Maagdarmsstelselaandoeningen*

- Zeer vaak: maagklachten zoals zuurbranden en misselijkheid
- Vaak: overgeven, gastritis, diarree, licht tot matig bloedverlies in maagdarmkanaal. Bij langdurig of veelvuldig gebruik kan dit bloedverlies leiden tot bloedarmoede.
- Soms: maagbloeding, maagulcera
- Zeer zelden: maagdarmperforatie

##### *Lever- en galaandoeningen*

- zeer zelden: leverbeschadiging

*Huid- en onderhuidaandoeningen*

- zeer zelden: ernstige huidreacties ( zoals erythema exsudativum multiforme)

*Nier- en urinewegaandoeningen*

- zeer zelden: acute nierinsufficiëntie, in het bijzonder bij patiënten met bestaande nierinsufficiëntie, hart decompensatie, nefrotisch syndroom of met het gelijktijdig gebruik van diuretica.

**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](http://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 zuurbasis-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 kinderen, jonge kinderen en peuters 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 (overeenkomend met 1,67 mmol/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 NaHCO<sub>3</sub> 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, trombocytenuitremmers  
excl. Heparine, ATC code: B01AC08

Ascal Brisper Cardio-Neuro 100 mg bevat carbasalaatcalcium, een complex van calciumacetylsalicylzuur en ureum dat volledig oplosbaar is in een kleine hoeveelheid water. Elke bruistablet bevat het equivalent van 78 mg acetylsalicylzuur dat na oplossing als ion volledig beschikbaar is voor absorptie.

De hoeveelheid ureum is zo gering (13,1%) dat het zelfs bij hoge dosering slechts een fractie uitmaakt van de als metaboliet bij het normale eiwitmetabolisme ontstane hoeveelheid.

Carbasalaat calcium is een trombocytenuitremmer. De antithrombotische werking berust op de irreversibele acetylering van het enzym cyclo-oxygenase in de trombocyt, waardoor de vorming van het prostaglandine thromboxaan A<sub>2</sub> wordt geremd. Door de irreversibele binding houdt het effect aan voor de levensduur van een trombocyt (7 tot 10 dagen) en is het effect cumulatief na herhaalde dosering. Hierdoor is het mogelijk maximale thromboxaan A<sub>2</sub> remming te hebben na initieel hogere startdoseringen gevolgd door lagere onderhoudsdoseringen ter compensatie van de aanmaak van nieuwe trombocyten.

Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd acetylsalicylzuur op de trombocytenuitremming 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 trombocytenuitremming 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 piek plasmaconcentraties).

### Distributie

Het verdelingsvolume van acetylsalicylzuur bedraagt ca. 0,20 l/kg lichaamsgewicht. Het als eerste omzettingproduct 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 omzettingcapaciteit 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.

### Eliminatie

De uitscheiding vindt voornamelijk via de nieren plaats.

De tubulaire reabsorptie van salicylzuur is pH-afhankelijk. Door alkaliseren van de urine kan het aandeel van onveranderd salicylzuur in de uitscheiding van ca. 10% tot ca. 80% toenemen.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageen en carcinogeen potentieel  
Acetylsalicylzuur is in veel *in vitro* en *in vivo* pre-clinical studies onderzocht.  
Geen van deze resultaten leiden tot een mutageen effect.  
Lange termijnonderzoeken bij ratten en muizen geven geen carcinogene effecten.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

lactosemonohydraat  
adipinezuur (E 355)  
natriumwaterstofcarbonaat (E 500a)  
magnesiumstearaat (E 470b)  
crospovidon (E 1202)  
povidon K90 (E 1201)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

Verpakking (30 bruistabletten): 3 jaar  
Na eerste opening van tablettencontainer: 1 maand.  
Verpakking (90 bruistabletten): 3 jaar  
Na eerste opening van tablettencontainer: 3 maanden

Verpakking (100 bruistabletten): 3 jaar  
Na eerste opening van tablettencontainer: 100 dagen

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.  
De container zorgvuldig gesloten houden.  
Bewaren beneden 30°C

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30, 90 of 100 bruistabletten in een polypropyleen tablettencontainer met polyethyleen dop (waarin een droogpatroon zit), verpakt in kartonnen omdoos.  
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**

Mylan Healthcare B.V.  
Krijgsman 20  
1186 DM Amstelveen

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

In het register ingeschreven onder RVG 28256.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 september 2002  
Datum van laatste verlenging: 9 februari 2009

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.2 en 4.4: 29 januari 2021