# Aspirine 500 Bruis

## 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aspirine 500 Bruis, 500 mg bruistabletten

## 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Aspirine 500 Bruis bevat 500 mg acetylsalicylzuur.

Hulpstoffen met bekend effect:
Dit geneesmiddel bevat 250 mg natrium per bruistablet, overeenkomend met 12,5 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3 FARMACEUTISCHE VORM

Bruistabletten

## 4 KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Aspirine 500 Bruis is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar voor de symptomatische behandeling van pijn en koorts die een griepsyndroom vergezellen, alsook van gevallen van hoofdpijn, tandpijn behalve voor en na tandextractie, spierpijn, gewrichtspijn, primaire dysmenorroe.

Aspirine 500 Bruis is geïndiceerd bij volwassenen voor de symptomatische behandeling van hoofdpijn bij migraine.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering bij pijn en koorts

Acetylsalicylzuur mag niet langer dan 3-5 dagen worden ingenomen zonder een arts te raadplegen.

| | **Gewone dosis** | **Maximale dosis (per 24 uur)** |
|---|---|---|
| **Volwassenen en jongeren ouder dan 12 jaar** | 1-2 bruistabletten per keer, om de 4-8 uur | 8 bruistabletten |
| **Bejaarde patiënten** | 1-2 bruistabletten per keer, om de 4-8 uur | Maximaal 4 bruistabletten |

Dosering bij (hoofdpijn bij) migraine

- Aspirine 500 Bruis mag niet langer dan 3 opeenvolgende dagen gebruikt worden zonder een arts te raadplegen.
- Wanneer migraine aanvallen frequent voorkomen, wanneer de frequentie van de aanvallen verhoogt of wanneer de symptomen aanhouden, dient een arts geraadpleegd te worden en dient een alternatieve behandeling overwogen te worden.
- *Speciale populatie :*

Vermits het dagelijkse gebruik van Aspirine 500 bruistabletten bij migraine beperkt is tot 3 g per dag voor een totale duur van maximaal 3 dagen, is een aanpassing van het doseringsinterval bij speciale populaties (vb. bij patiënten met lichte nier- of leverinsufficiëntie) in het algemeen niet nodig. Toch is het gebruik van acetylsalicylzuur niet aangeraden bij patiënten met ernstige renale of hepatische stoornissen.

| | **Gewone dosis** | **Maximale dosis (per 24 uur)** |
|---|---|---|
| **Volwassenen** | 2 bruistabletten (wanneer de aanval aanhoudt, kan de dosis herhaald worden met tussenpozen van 4-8 uur) | 6 bruistabletten, mag niet worden overschreden. |
| **Bejaarde patiënten** | 2 bruistabletten | Maximaal 3 bruistabletten |

*Opmerkingen :*

- Bij matige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratie tussen 10 en 50 ml per minuut) is het aan te raden tussen twee innamen een interval van 6 uur te laten.
- De inname van Aspirine 500 Bruis is tegenaangewezen bij ernstige nierinsufficiëntie (GFR lager dan 10 ml per minuut).
- De behandeling moet zo kort mogelijk zijn en mag de symptomatische periode niet overschrijden.
- De behandeling moet worden onderbroken of de posologie moet verminderd worden bij het verschijnen van volgende tekenen: maaglast, hematologische problemen, allergische reacties, vertigo, oorsuizingen, vermindering van de gehoorscherpte, hyperpnoe, hoofdpijn, hyperthermie.

*Pediatrische patiënten*
**Kinderen jonger dan 12 jaar:**
Aspirine 500 Bruis is niet aangeraden bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik.

De bruistabletten voor inname laten oplossen in een glas water.

## 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere salicylaten of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Maag- en duodenumulceraties of voorgeschiedenis ervan.
- Klinische toestanden met risico op hemorragie.
- Gelijktijdige therapie met stollingsremmende geneesmiddelen (bv. cumarinederivaten, heparine).
- Een geschiedenis van astma veroorzaakt door de toediening van salicylaten of stoffen met een vergelijkbare werking, met name niet-steroïde anti-inflammatoire middelen..
- Ernstig verminderde nierfunctie.
- Tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Combinatie van Aspirine 500 Bruis met methotrexaat (in geval van gebruik van dosissen van 15 mg of meer van methotrexaat per week, zie rubriek 4.5 “Interacties”).
- Ernstig hartfalen.
- Strikt zoutarm dieet.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Acetylsalicylzuur moet met voorzichtigheid worden gebruikt in onderstaande gevallen:

- Patiënten die lijden aan allergische aandoeningen (bv. hooikoorts, neuspolyposis, urticaria) of chronische infecties van de luchtwegen en patiënten met overgevoeligheid aan niet-steroïdale anti-inflammatoire (NSAI) farmaca kunnen gevaar lopen voor astma-aanvallen (zogenaamde analgetica-intolerantie/analgetica-astma). In deze gevallen dient de behandeling onderbroken te worden. Bekende overgevoeligheid aan NSAI farmaca is een absolute contra-indicatie (zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties”).

- Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van acute myocardiale ischemie met of zonder myocardinfarct als onderdeel van een hypersensitiviteitsreactie (Kounis-syndroom) bij patiënten die behandeld werden met acetylsalicylzuur. Stop onmiddellijk met het gebruik van Aspirine 500 Bruis in het geval van bevestigd Kounis-syndroom veroorzaakt door acetylsalicylzuur.

- Acetylsalicylzuur mag nooit samen met anticoagulantia worden ingenomen zonder toezicht van een arts.

Zeer zelden zijn gevallen van ernstige bloeding (bijv. intracerebrale bloeding) gerapporteerd zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties” en rubriek 4.5 ”Interacties”).

- Gastro-intestinaal bloedverlies, maagdarmzweren of perforaties kunnen optreden tijdens elke behandeling met acetylsalicylzuur, ook bij patiënten zonder voorgeschiedenis hiervan (zie rubriek 4.5 “Interacties” en rubriek 4.8 “Bijwerkingen”).

- De klassieke risicogroepen (bejaarden, patiënten met laag lichaamsgewicht) en patiënten onder gelijktijdige behandeling met anticoagulantia en anti-aggregantia verdienen bijzondere aandacht (zie rubriek 4.5 “Interacties”). In elk geval dient de behandeling gestopt te worden indien een gastro-intestinale bloeding optreedt.

- Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie , uitdroging, jicht, ongecontroleerde hypertensie, glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie, diabetes mellitus en patiënten die diuretica gebruiken (zie rubriek 4.5 “Interacties”).

- Patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten met een verminderde cardiovasculaire circulatie (vb. renale vasculaire ziekte, congestief hartfalen, volumedepletie, een grote operatie, sepsis of hemorragische problemen), aangezien acetylsalicylzuur het risico kan verhogen op nierinsufficiëntie en nierfalen.

- Langdurig gebruik van hoge dagdoses is af te raden, o.a. omdat een eventuele rol van hoge doses salicylaten in het ontstaan van chronische nefropathie nooit met zekerheid werd uitgesloten.

- Salicylisme:

De individuele gevoeligheid is sterk uiteenlopend. Oudere personen zijn méér gevoelig dan jonge volwassenen (zie rubriek 4.8 “Bijwerkingen”).

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met metrorragie of menorragie (risico op toename van de hevigheid en de duur van de menstruatie) alsook bij patiënten met IUD (intra-uterien contraceptief device) (zie rubriek “Interacties”).

- Vrouwelijke patiënten moeten onmiddellijk een arts raadplegen in geval van zwangerschap.

- Dit geneesmiddel kan een verhoogde tendens tot bloedingen veroorzaken tijdens en na heelkundige operaties (met inbegrip van kleine operaties, bijv. tandextracties) aangezien acetylsalicylzuur de plaatjesaggregatie remt en die werking meerdere dagen na toediening aanhoudt.

- Kort voor of kort na alcoholgebruik geen acetylsalicylzuur innemen.

- Er dient rekening gehouden te worden met het natriumgehalte per bruistablet (250 mg) in geval van zoutloos of zoutarm dieet, bij patiënten met hartdecompensatie, arteriële hypertensie en nierinsufficiëntie.

- Na het gebruik van salicylaten bij infecties met het in de natuur voorkomende varicella virus werd het syndroom van Reye gerapporteerd (zie rubriek 4.8 “Bijwerkingen”). Daarom moeten patiënten die gevaccineerd worden met het varicella vaccin gedurende 6 weken na de vaccinatie het gebruik van salicylaten vermijden.

- Producten die de synthese van cyclo-oxygenase/prostaglandine afremmen, zouden de vruchtbaarheid van de vrouw kunnen verlagen. Dit effect is omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling. Dergelijke gevallen werden echter niet gerapporteerd voor acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.6 “ Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding”).

Pediatrische patiënten

- Bij kinderen jonger dan 12 jaar met koorts van vermoedelijk virale oorsprong (voornamelijk varicella virus, influenza A, influenza B), is het gebruik van acetylsalicylzuur slechts geïndiceerd, indien andere geneesmiddelen niet of onvoldoende effectief bleken. Indien er bewustzijnsverlies of persistent braken optreden tijdens een behandeling met acetylsalicylzuur, dient men bedacht te zijn op het syndroom van Reye, een zeer zeldzame maar soms fatale aandoening, waarvoor een onmiddellijke behandeling vereist is. Een direct causaal verband met de inname van geneesmiddelen op basis van acetylsalicylzuur is tot op heden niet met zekerheid aangetoond. In elk geval is het noodzakelijk bij deze en eerder genoemde nevenverschijnselen de behandeling te onderbreken (zie rubriek 4.8 “Bijwerkingen”).

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

Gecontraïndiceerde combinaties

- Methotrexaat bij doseringen hoger dan 15 mg/week en minder dan 15mg/week: verhoogde hematologische toxiciteit (algemeen verminderde renale klaring van methotrexaat door anti-inflammatoire stoffen en verplaatsing van methotrexaat van zijn plasmaproteïnen bindingsplaatsen door salicylaten) (zie 4.3 “Contra-indicaties”).

- Anticoagulantia (bv. cumarinederivaten, heparine), thrombolytica, andere inhibitoren van de plaatjesaggregatie/hemostasis, ticlopidine, pentoxifylline: verhoogd risico op bloedingen wanneer deze middelen worden genomen in combinatie met acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties” en rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen”).

Niet aanbevolen combinaties

- Uricosurica (zoals benzbromarone, probenecid): vermindering van de werking van deze middelen.

Combinaties die voorzichtig gebruikt dienen te worden

- Andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (met inbegrip van pyrazolonen) in combinatie met salicylaten: verhoogd risico op ulcera en gastro-intestinale bloedingen te wijten aan een synergetisch effect (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen”).

- Selectieve serotonine reuptake inhibitoren (SSRI’s): verhoogd risico op gastrointestinale bloedingen te wijten aan een synergetisch effect (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen”).

- Digoxine- of barbituraten: de digoxine- of barbituraat plasmaconcentraties zijn verhoogd te wijten aan een verminderde renale excretie.

- Lithium: verhoging van de lithiumplasmaspiegels.

- Antidiabetische middelen (vb. insuline, hypoglycemiërende sulfamiden): verhoogd hypoglycemiërend effect in combinatie met hoge doseringen acetylsalicylzuur door een hypoglycemiërende actie van acetylsalicylzuur en verplaatsing van hypoglycemiërende sulfamiden van zijn plasma-proteïne bindingsplaats.

- Diuretica (spironolactone alsook alle andere aldosterone-antagonisten; furosemide alsook alle andere lisdiuretica) in combinatie met acetylsalicylzuur in doseringen zoals aanbevolen voor Aspirine 500 Bruis: verminderde glomerulaire filtratie via een verminderde renale prostaglandine synthese. Als een diureticum tegelijk met acetylsalicylzuur wordt toegediend, moet ervoor worden gezorgd dat de patiënt voldoende vocht krijgt en moeten de nierfunctie en de bloeddruk worden gevolgd, vooral bij het starten van de behandeling met het diureticum.

- Systemische glucocorticoïden met uitzondering van hydrocortisone gebruikt als substitutie-therapie bij de ziekte van Addison: verminderde salicylconcentraties in het bloed tijdens de corticosteroïd behandeling en risico op salicylaat-overdosering na deze behandeling wordt gestopt via verhoogde eliminatie van salicylaten door corticosteroïden. Gelijktijdige behandeling met glucocorticoïden verhoogt risico op gastro-intestinale hemorragie.

- Antihypertensiva (Angiotensine Converting Enzyme (ACE) inhibitoren, angiotensine II receptor antagonisten, calcium antagonisten) in combinatie met acetylsalicylzuur: verminderde glomerulaire filtratie via de inhibitie van vasodilaterende prostaglandines. Bijkomend is er ook een verminderd antihypertensief effect. Het wordt aanbevolen om de bloeddruk en de nierfunctie goed te controleren bij het starten van de behandeling en de patiënt moet regelmatig vocht krijgen.

- Valproïnezuur: verhoogde toxiciteit van valproïnezuur te wijten aan een verplaatsing van valproïnezuur van zijn proteïne-bindingsplaats.

- Alcohol: verhoogde schade aan de gastro-intestinale mucosa en verlengde bloedingstijd te wijten aan de additieve effecten van acetylsalicylzuur en alcohol.

- Sulfamiden (anti-infectieus middel): verhoging van het effect van deze middelen.

- Magnesium-, aluminium- en calciumzouten, oxides en hydroxides: verhoging van de renale excretie van salicylaten (omwille van alkalinisatie van de urine) in geval van gelijktijdige toediening.

- Alfa-interferon: risico van inhibitie van de werking.

- IUD: betwistbaar risico van verminderde effectiviteit van het intra-uterien spiraaltje.

- Experimentele gegevens wijzen erop dat ibuprofen het effect van laaggedoseerde acetylsalicylzuur op bloedplaatjesaggregatie kan doen afnemen bij gelijktijdig gebruik. Echter, de beperkingen van deze gegevens en de onduidelijkheid aangaande de extrapolatie van ex-vivo data naar de klinische situatie impliceren dat er geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken voor regelmatig gebruik van ibuprofen, en een klinisch relevant effect als weinig waarschijnlijk beschouwd wordt bij occasioneel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 5.1 “Farmacologische eigenschappen”).

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Inhibitie van prostaglandine synthese kan de zwangerschap en / of de embryo- / foetusontwikkeling negatief beïnvloeden. Op basis van gegevens uit epidemiologische studies zou vermoed kunnen worden dat er een verhoogd risico op een miskraam en malformaties bestaat na het gebruik van prostaglandine-synthese inhibitoren in het begin van de zwangerschap. Het risico zou toenemen in functie van de duur en de dosis van de therapie. De beschikbare gegevens bevestigen het verband tussen inname van acetylsalicylzuur en een verhoogd risico op miskramen niet. Voor acetylsalicylzuur zijn de beschikbare epidemiologische gegevens betreffende malformaties niet consistent maar een verhoogd risico op gastroschisis kon niet worden uitgesloten. Een prospectieve studie met blootstelling in het begin van de zwangerschap (1e – 4e maand) met ongeveer 14800 moeder-kind paren heeft geen enkel verband met een verhoogd aantal malformaties aangetoond.

Dierstudies hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3 “Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek”).

Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van acetylsalicylzuur oligohydramnion veroorzaken als gevolg van nierfalen bij de foetus. Dit kan zich kort na aanvang van de behandeling voordoen en is gewoonlijk omkeerbaar wanneer met de behandeling wordt gestopt. Verder is er melding gemaakt van constrictie van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, wat meestal verdween na stopzetting van de behandeling. Daarom mag acetylsalicylzuur tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden toegediend tenzij dit strikt noodzakelijk zou zijn. Indien acetylsalicylzuur bevattende geneesmiddelen gebruikt worden door vrouwen die zwanger wensen te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, dient de dosis zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk te worden gehouden. Prenatale monitoring op oligohydramnion en constrictie van de ductus arteriosus moet worden overwogen na blootstelling aan Aspirine 500 Bruis gedurende enkele dagen vanaf de 20e week van de zwangerschap. Het gebruik van Aspirine 500 Bruis moet worden gestaakt als oligohydramnion of constrictie van de ductus aeteriosus wordt geconstateerd.

**Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandine synthese inhibitoren de foetus blootstellen aan:**

- cardiopulmonaire toxiciteit (premature constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie).
- Renale dysfunctie die kan evolueren tot nierfalen met oligo-hydroamniosis (zie boven).

**de moeder en het kind (op het einde van de zwangerschap) blootstellen aan:**

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregatie effect dat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen.
- inhibitie van uteriene contracties die kunnen leiden tot vertraagde of verlengde arbeid bij de bevalling.

Bijgevolg is acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties”).

Borstvoeding
Salicylaten en hun metabolieten gaan in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Vermits tot nog toe geen neveneffecten werden vastgesteld bij pasgeborenen na occasioneel gebruik, is onderbreking van de borstvoeding gewoonlijk niet noodzakelijk. Toch dient de borstvoeding vroegtijdig onderbroken te worden bij regelmatig gebruik of bij gebruik van hoge doseringen.

Vruchtbaarheid
Er is beperkt bewijs dat producten die de synthese van cyclo-oxygenase/prostaglandine afremmen de vruchtbaarheid van de vrouw kunnen aantasten door een effect op de ovulatie. Dit effect is omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling. Er werden echter geen dergelijke gevallen gerapporteerd voor acetylsalicylzuur, zowel bij frequente als infrequente inname (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen”). Een beperkt aantal gepubliceerde studies bij mensen toonde geen consistent effect van acetylsalicylzuur op verminderde vruchtbaarheid. Er is geen sluitend bewijs van dieronderzoek.

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

Aspirine 500 bruis heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

De hieronder vermelde ongewenste effecten zijn gebaseerd op spontane postmarketing rapporten met alle Aspirine formuleringen (korte- en lange termijn orale behandelingen). Dit maakt een opsomming volgens CIOMS III frequentie-categorieën niet pertinent.

**Tabel 1: Alle tijdens de behandeling met Aspirine 500 Bruis opgetreden bijwerkingen**

**Frequentie: niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)**

**Maagdarmstelselaandoeningen:**

- Stoornissen van het bovenste en onderste gastro-intestinale stelsel zoals:
- dyspepsie (diarree, nausea, braken)
- gastro-intestinale en abdominale pijn
- zelden gastro-intestinale inflammatie
- gastro-intestinaal ulcus, potentieel maar zeer zelden leidend tot gastro-intestinale ulcusbloeding en perforatie, met de respectievelijke laboratorium en klinische tekens en symptomen.
- ziekte van het intestinaal diafragma (voornamelijk bij langdurige behandeling).

**Bloedvataandoeningen:**

- Door zijn inhiberend effect op bloedplaatjes, kan acetylsalicylzuur geassocieerd worden met een verhoogd risico op bloedingen.

Bloedingen zoals:

- procedurele hemorragie
- hematomas
- epistaxis
- urogenitale hemorragie
- gingivale bloedingen
- zelden tot zeer zelden: ernstige hemorragie, zoals gastro-intestinale hemorragie, cerebrale hemorragie (in het bijzonder bij patiënten met ongecontrolleerde hypertensie en / of bij concomitant gebruik van antihemostatische middelen), die in geïsoleerde gevallen potentieel levensbedreigend kunnen zijn.

**Bloed- en lymfestelselaandoeningen:**

- Hemorragie kan resulteren in hemorragische anemie/ijzerdeficiëntie anemia (te wijten aan o.a. occulte microbloedingen) met respectievelijke laboratorium en klinische tekens en symptomen, zoals asthenie, pallor, hypoperfusie.
- Hemolyse en hemolytische anemie bij patiënten met ernstige vormen van glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiëntie.
- Geïsoleerde gevallen van thrombopenie.

**Nier – en urinewegaandoeningen:**

- Renale stoornissen en acute nierschade.
- De urinezuuruitscheiding wordt beïnvloed door salicylaten die aan 1 - 2 g/dag zijn tubulaire secretie remmen en aan 5 - 6 g/dag zijn tubulaire resorptie inhiberen.

**Immuunsysteem aandoeningen:**

Hypersensibiliteitsreacties met respectievelijke laboratorium en klinische tekens bestaan onder andere uit door aspirine verergerde ademhalingsaandoeningen, milde tot matige reacties die potentieel de huid, de ademhalingswegen, het gastro-intestinaal stelsel en het cardiovasculair systeem kunnen aantasten, daarbij inbegrepen symptomen zoals huiduitslag, urticaria, oedeem, pruritus, rhinitis, nasale congestie, cardiorespiratoire dyspnee, en zeer zelden ernstige reacties met inbegrip van anafylactische shock.

**Huid- en onderhuidaandoeningen:**

- Geïsoleerde gevallen van ernstige huidreacties.

| Voedings- en stofwisselingsaandoeningen: |
|---|
| • Geïsoleerde gevallen van hypoglycemie. |
| **Lever- en galaandoeningen:** |
| • Voorbijgaande hepatische stoornissen met een toename aan levertransaminases: zeer zelden. |
| **Zenuwstelselaandoeningen / Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:** |
| • Bij langdurig toedienen van hoge dosissen, kan salicylisme optreden:<br>• oorsuizen (veelal het eerste teken)<br>• hardhorigheid<br>• vermoeidheid<br>• dorst<br>• hyperventilatie<br>• braken<br><br>De individuele gevoeligheid is sterk uiteenlopend. Oudere personen zijn méér gevoelig dan jonge volwassenen. Bij oorsuizen is het aangeraden de behandeling, eventueel tijdelijk, te stoppen. |
| **Hartaandoeningen:** |
| • Kounis-syndroom (acute myocardiale ischemie met of zonder myocardinfarct als onderdeel van een hypersensitiviteitsreactie), met niet bekende frequentie (zie rubriek 4.4). |

Pediatrische patiënten
Het syndroom van Reye is een zeer zeldzame maar soms fatale aandoening die kan voorkomen bij een kind jonger dan 12 jaar met koorts van vermoedelijk virale oorsprong dat behandeld wordt met acetylsalicylzuur. Het wordt gekenmerkt door de volgende symptomen:

- bewustzijnsverlies
- persisterend braken

Het is noodzakelijk de behandeling te onderbreken wanneer deze nevenverschijnselen zich voordoen.
Een onmiddellijke behandeling van het syndroom van Reye is vereist (zie ook rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen”).

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:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

## 4.9 Overdosering

Salicylaat toxiciteit (> 100 mg/kg/dag gedurende 2 dagen kan toxiciteit veroorzaken) kan voortkomen uit chronische, therapeutische intoxicaties, en uit potentieel levensbedreigende, acute intoxicaties (overdosering), gaande van een accidentele ingestie bij kinderen tot incidentele intoxicaties.

**Chronische** salicylaat intoxicatie kan verraderlijk zijn vermits tekens en symptomen niet specifiek zijn. Milde chronische salicylaat intoxicatie, of salicylisme, komt gewoonlijk enkel voor na herhaaldelijk inname van hoge doseringen. Symptomen zijn onder andere vertigo, tinnitus, doofheid, transpiratie, nausea en braken, hoofdpijn en verwarring, en kan worden gecontroleerd door de dosis te reduceren. Tinnitus kan voorkomen bij plasma concentraties van 150 tot 300 microgram/ml. Ernstigere nevenwerkingen komen voor bij concentraties boven 300 microgram/ml.

Het voornaamste kenmerk van een **acute intoxicatie** is een ernstige verstoring van het zuurbase evenwicht, dat kan variëren met de leeftijd en afhankelijk is van de ernst van de intoxicatie. De ernst van de intoxicatie kan niet enkel worden afgeleid van de plasmaconcentratie alleen. De absorptie van acetylsalicylzuur kan worden vertraagd door een verminderde gastrische lediging, vorming van concreties in de maag, of als gevolg van ingestie van enterisch omhulde formuleringen. Het beheersen van een acetylsalicylzuur intoxicatie wordt bepaald door de omvang ervan, het stadium en de klinische symptomen en volgens standaard intoxicatie beheersingstechnieken. Predominante maatregelen zouden een versnelde excretie van het geneesmiddel alsook het herstel van het elektrolyten en zuur-base metabolisme moeten inhouden.

De mogelijke letale dosis van acetylsalicylzuur is 0,150 g acetylsalicylzuur/kg.
Bij volwassenen: acute intoxicatie bij absorptie vanaf meer dan 16 g acetylsalicylaat.

Door de complexe pathofysiologische effecten van een salicylaatintoxicatie, kunnen volgende tekens en symptomen/onderzoeksresultaten voorkomen:

**Tabel 2: Symptomen, onderzoeksresultaten en therapeutische maatregelen bij overdosering**

| Tekens en symptomen | Onderzoeksresultaten | Therapeutische maatregelen |
|---|---|---|
| **Milde tot matige intoxicatie** | | • Maagspoeling*<br>• Herhaaldelijke toediening van geactiveerde kool**<br>• Geforceerde alkalische diurese |
| Tachypnee, hyperventilatie, respiratoire alkalose | Alkalemie, alkalurie | Vocht en elektrolyten management*** |
| Diaforese | | |
| Nausea, braken | | |
| **Matige tot ernstige intoxicatie** | | • Maagspoeling*<br>• herhaaldelijke toediening van geactiveerde kool**<br>• Geforceerde alkalische diurese<br>• hemodialyse in ernstige gevallen |
| Respiratoire alkalose met compenserende metabolite acidose | Acidemie, acidurie | Vocht en elektrolyten management*** |
| Hyperpyrexie | | Vocht en elektrolyten management*** |
| Respiratoir: gaande van hyperventilatie, noncardiogeen pulmonair oedeem tot respiratoir arrest, asfyxie | | |
| Cardiovasculair: gaande van disritmie, hypotensie tot cardiovasculair arrest | vb. bloeddruk, gewijzigd ECG | |
| Vocht en elektrolyten verlies: dehydratatie, oligurie tot nierfalen | vb. hypokaliëmie, hypernatremia, hyponatriëmie, gewijzigde nierfunctie | Vocht en elektrolyten management*** |
| Verstoord glucose metabolisme, ketose | Hyperglycemie, hypoglycemie (in het bijzonder bij kinderen) Verhoogde keton waarden | |
| Tinnitus, doofheid | | |
| Gastro-intestinaal: GI bloeding | | |
| Hematologisch: gaande van plaatjes inhibitie tot coagulopathie | vb. PT verlenging, hypoprothrombinemie | |
| Neurologisch: Toxische encephalopathie en CNS depressie met volgende tekens: gaande van lethargie, verwardheid tot coma en epileptische aanvallen | | |

* Aangezien absorptie dikwijls vertraagd wordt door pylorusspasme kan een maagspoeling uitgevoerd worden, zelfs als er geruime tijd verstreken is sinds de inname.

*** Afhankelijk van de metabole toestand, dient een infuus van natriumwaterstofcarbonaat, natriumcitraat of lactaatoplossing toegediend te worden. Het normaliseren van de zuur-baseverhouding doet de alkalireserve toenemen; salicylzuur wordt uitgescheiden.
Voldoende drinken om dehydratatie te vermijden en uitscheiding van salicylaten te vergemakkelijken.

Andere bijzondere mogelijkheden voor behandeling van intoxicatie zijn diurese therapie, trisbuffer, hemodialyse, artificiële ventilatie / spierrelaxatie.

Pediatrische patiënten
Het meest voorkomende teken van overdosering bij kinderen is metabole acidosis. Kinderen zijn gevoeliger voor een overdosering dan volwassenen. Bij kinderen kan een acute intoxicatie voorkomen vanaf 0,100 g acetylsalicylaat/kg.

** Bij kinderen wordt als therapeutische maatregel actieve kool (20 g/100 ml) in suspensie gebracht in een 70 % sorbitoloplossing. Deze suspensie dient ingenomen te worden.

# 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Analgetische, antiflogistische en antipyretische werking
Acetylsalicylzuur behoort tot de groep van zure niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen met pijnstillende, koortswerende en ontstekingsremmende eigenschappen. Acetylsalicylzuur werkt vooral perifeer en verhindert het vrijmaken van kinines resp. pijnveroorzakende stoffen. De aangetoonde irreversibele remming van cyclo-oxygenase-enzymen, die een rol spelen bij de synthese van prostaglandines door acetylsalicylzuur verklaart de antiflogistische en antipyretische werking. De antiflogistische werking wordt echter slechts bereikt bij toediening in doses van meer dan 3 – 4 g/ dag.
In lage doses verminderen salicylaten de excretie van urinezuur.
Acetylsalicylzuur in een orale dosering van doorgaans 0,3 tot 1,0 g wordt gebruikt om pijn te verlichten en bij lichte koortstoestanden zoals verkoudheid of griep om de temperatuur te verlagen en gewrichts-en spierpijn te verlichten.

Het wordt ook gebruikt bij acute en chronische inflammatoire aandoeningen zoals reumatoïde artritis, artrose en ankyloserende spondylitis.

Thrombocytenaggregatieremmer
Acetylsalicylzuur inhibeert de bloedplaatjesaggregatie door de thromboxaan-A2- synthese in de plaatjes te blokkeren. De invloed op de plaatjesaggregatie treedt reeds op bij lage doses en duurt tot 4 tot 6 dagen na het stopzetten van de behandeling voort. Het wordt dan ook gebruikt in allerhande vasculaire indicaties in een dosering van doorgaans 75 tot 300 mg per dag.

Experimentele gegevens wijzen erop dat ibuprofen het bloedplaatjesremmende effect van laaggedoseerde acetylsalicylzuur kan remmen bij gelijktijdig gebruik. In één onderzoek, wanneer een enkele dosis ibuprofen 400 mg werd ingenomen binnen 8 uur voor of binnen 30 minuten na een dosis aspirine met directe afgifte (81 mg), werd een dalend effect van ASA op de vorming van tromboxane of plaatjesaggregatie vastgesteld. Echter, de beperkingen van deze gegevens en de onduidelijkheid aangaande de extrapolering van ex vivo data naar de klinische situatie impliceren dat er geen definitieve conclusies kunnen worden getrokken voor regelmatig gebruik voor ibuprofen, en een klinisch relevant effect als weinig waarschijnlijk beschouwd wordt voor occasioneel gebruik van ibuprofen (zie rubriek 4.5 “Interacties”).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening wordt acetylsalicylzuur snel en volledig in het maag-darmkanaal geabsorbeerd. Tijdens en na absorptie wordt acetylsalicylzuur omgezet in zijn belangrijkste actieve metaboliet, salicylzuur. De maximale plasmaconcentraties van acetylsalicylzuur en salicylzuur worden bereikt na respectievelijk 18-30 minuten en 0,72-2 uur, afhankelijk van de formulering.

Distributie
Zowel acetylsalicylzuur als salicylzuur bindt zich sterk aan plasmaproteïnen en wordt snel over het hele lichaam verspreid. Salicylzuur gaat over in de moedermelk en gaat door de placenta.

Biotransformatie en eliminatie
Salicylzuur wordt overwegend geëlimineerd door levermetabolisme. De metabolieten zijn salicyluurzuur, salicylfenolglucuronide, salicylacylglucuronide, gentisinezuur en gentisuurzuur.

De eliminatiekinetiek van salicylzuur is dosisafhankelijk omdat het metabolisme beperkt wordt door de capaciteit van de leverenzymen. De eliminatiehalfwaardetijd varieert dan ook van 2 tot 3 uur na lage doseringen tot ongeveer 15 uur na hoge doseringen. Salicylzuur en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden

## 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Het preklinische veiligheidsprofiel van acetylsalicylzuur is goed gedocumenteerd.
In dierstudies veroorzaakten salicylaten nierschade bij hoge doseringen maar verder geen andere orgaanschade.
Acetylsalicylzuur is uitgebreid in vitro en in vivo bestudeerd voor mutageniciteit. Er is geen relevante evidentie van een mutageen potentieel gevonden. Dezelfde bevindingen zijn van toepassing voor carcinogeniciteitsstudies.
Voor salicylaten zijn teratogene effecten aangetoond in dierstudies en in een aantal verschillende species.
Implantatie-stoornissen, embryotoxische en foetotoxische effecten en stoornissen in de leercapaciteiten van de nakomelingen na prenatale blootstelling zijn beschreven.

# 6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur – natriumbicarbonaat – natriumcarbonaat – natriumsacharine – citroenaroma.

Voor opmerkingen over natrium, zie rubrieken 2 en 4.

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C en beschermen tegen vocht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos  met 20 en 36 bruistabletten verpakt in blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

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

BE108866

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 oktober 1977
Datum van laatste verlenging:

## 10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2026