1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CARDIOASPIRINE 100 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Acetylsalicylzuur 100 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cardioaspirine is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

Behandeling
– Acute behandeling bij myocardinfarct, instabiele angina pectoris, aorto-coronaire bypass, coronaire angioplastie en dialyse-shunt.

Preventie
– Secundaire preventie na myocardinfarct, na een transient ischemic attack (TIA) of een ander cerebro-vasculair accident (CVA), evenals bij Kawasaki-syndroom.

Bij de behandeling van coronaire risicofactoren, moet Cardioaspirine als additief en niet als alternatief geneesmiddel voor de behandeling beschouwd worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor de cardio- en cerebrovasculaire indicaties hebben klinische studies nog niet aangetoond welke de optimale posologie en behandelingsduur is.

- *bij behandeling van myocardinfarct en instabiele angina pectoris*: (100 tot 300 mg per dag) 1 tot 3 tabletten over de dag verdeeld

In geval van acuut myocardinfarct dient de eerste toegediende dosis tussen 300 mg en 600 mg te liggen (zie hieronder “Wijze van toediening”). De eerste dosis moet worden geplet of gekauwd en dan worden ingeslikt.

- *als secundaire preventie van myocardinfarct (preventie van recidiverend myocardinfarct), na een TIA of een ander CVA:* 1 - 2 tabletten per dag

- *Kawasaki-syndroom:*

– inhibitie van de inflammatie gedurende de febriele fase: startdosis van 30 mg/kg/dag, gecombineerd met immunoglobulinen.
– inhibitie van de plaatjesaggregatie voor de profylaxe van aneurysma van kransslagaders van het hart: startend vanaf 2de tot 3de week, behandeling met acetylsalicylzuur aanhouden in een dosis van 5 mg/kg/dag.

Daar de posologie bij Kawasaki-syndroom bepaald wordt in functie van het lichaamsgewicht, kan het in voorkomend geval noodzakelijk zijn de Cardioaspirine tabletten te breken. In dit geval dient ermee rekening gehouden te worden dat de bescherming van de maagmucosa niet gewaarborgd is.

Wijze van toediening
De maagsapresistente tabletten worden bij voorkeur ingenomen minstens 30 minuten voor een maaltijd, met veel water. Maagsapresistente tabletten mogen niet worden geplet, gebroken of gekauwd. Het is immers belangrijk dat de inhoud in het alkalische midden van de darmen wordt vrijgegeven (zie rubriek 5.2 “Farmacokinetische eigenschappen”). Acuut myocardinfarct: de eerste dosis moet worden geplet of gekauwd en dan worden ingeslikt.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en de werkzaamheid van Cardioaspirine bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom wordt Cardioaspirine niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar.

Patiënten met leverinsufficiëntie
Cardioaspirine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig leverfalen (zie rubriek “Contra-indicaties”). Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Cardioaspirine bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Patiënten met nierinsufficiëntie
Cardioaspirine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig nierfalen (zie rubriek “Contra-indicaties”). Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Cardioaspirine bij patiënten met een verminderde nierfunctie omdat acetylsalicylzuur het risico op nierinsufficiëntie en acuut nierfalen nog kan doen toenemen (zie rubriek “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Maag- en duodenumulceraties.
- Pathogeen verhoogde neiging tot bloedingen.
- Klinische toestanden met risico op hemorragie.
- Gelijktijdige therapie met stollingsremmende geneesmidelen (bv. cumarinederivaten, heparine).
- Glucose-6-fosfaatdehydrogenasetekort.
- 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.
- Doses >100 mg/dag tijdens de laatste 3 maanden van de zwangerschap.
- Leverinsufficiëntie, voornamelijk in geval van chronisch gebruik van hoge doses.
- Hemorragische diathese.
- Ernstig hartfalen
- Associatie met methotrexaat bij dosissen hoger dan of gelijk aan 15mg/week (zie rubriek 4.5 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

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, allergische reacties bij andere substanties (zoals huidreacties, jeuk, urticaria) 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.
- Bij patiënten met antecedenten van gastro-intestinale ulceraties of hemorragieën of met bestaande digestieve symptomen en ook bij patiënten met antecedenten van hemorragische stoornissen is voorzichtigheid vereist.
- Bij patiënten met verminderde leverfunctie. Uitscheiding bij verminderde leverfunctie: daar de metabolisatie van acetylsalicylzuur voornamelijk in de lever gebeurt, moet rekening gehouden worden met een vertraagde afbraak van acetylsalicylzuur (opstapeling).
- Bij patiënten met verminderde nierfunctie of patiënten met een verminderde cardiovasculaire circulatie (bvb. vasculaire nierziekte, congestief hartfalen, volume depletie, majeure chirurgische ingreep, sepsis of majeure hemorragische toestanden), omdat acetylsalicylzuur het risico op nierfalen en acuut nierfalen kan verhogen.
- Bij patiënten met ernstige glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) deficiëntie kan acetylsalicylzuur hemolysis of hemolytische anemie induceren. Factoren die het risico op hemolyse verhogen zijn o.a. hoge dosering, koorts of een acute infectie.
- Bij nierinsufficiëntie wordt de afbraakkinetiek van salicylzuur in bloedplasma niet beïnvloed; daarentegen neemt het gehalte aan inactieve salicylzuur-metabolieten toe, vooral aan geconjugeerd salicylzuur.
- Langdurig gebruik van hogere dagdoses dan deze aanbevolen voor de vermelde cardio- en cerebrovasculaire indicaties 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.
- Vrouwelijke patiënten die zwanger worden tijdens de behandeling stoppen best met de inname van het product.
- Bij lage doseringen vermindert acetylsalicylzuur de excretie van urinezuur. Dit kan mogelijks jichtaanvallen uitlokken bij voorbeschikte personen.
- Bij kinderen onder de 12 jaar, bij wie men een virale griepaandoening, influenza B of windpokken vermoedt, zal men alleen acetylsalicylzuur toedienen wanneer andere middelen geen resultaat hebben. Indien het bij deze aandoeningen tot bewustzijnsstoornissen en aanhoudend braken zou komen, dan kan dit een teken zijn van het Reye-syndroom, een zeer zeldzame maar onder omstandigheden levensbedreigende ziekte, die onvoorwaardelijke en onmiddellijke medische behandeling vereist. Een oorzakelijk verband met de inname van geneesmiddelen die acetylsalicylzuur bevatten is tot op heden niet met zekerheid bewezen. In elk geval is het noodzakelijk bij deze en eerder genoemde nevenverschijnselen de behandeling te onderbreken.
- Het wordt aanbevolen geen acetylsalicylzuur te gebruiken kort voor of kort na het trekken van tanden of kiezen. Voorzichtigheid is eveneens geboden bij patiënten die een heelkundige ingreep dienen te ondergaan.
- Kort voor of kort na alcoholgebruik geen acetylsalicylzuur innemen.
- Sommige NSAID's zoals ibuprofen en naproxen kunnen het plaatjesaggregatieremmende effect van acetylsalicylzuur afzwakken. Het wordt aangeraden dat de patiënten met hun arts spreken als ze een behandeling met acetylsalicylzuur krijgen en van plan zijn om een NSAID in te nemen (zie rubriek "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Er zijn zeldzame gevallen van acute myocardischemie met of zonder myocardinfarct als onderdeel van een overgevoeligheidsreactie (Kounis-syndroom) gemeld bij patiënten die behandeld werden met acetylsalicylzuur. In het geval van bevestigd Kounis-syndroom door acetylsalicylzuur, moet Cardioaspirine onmiddellijk worden stopgezet.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maagsapresistente tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Experimentele gegevens wijzen erop dat ibuprofen het effect van laaggedoseerd 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 “Farmacodynamische eigenschappen”).

- Methotrexaat bij doseringen hoger dan of gelijk aan 15 mg/week: verhoogde hematologische toxiciteit (algemeen verminderde renale klaring van methotrexaat door anti-inflammatoire stoffen en verplaatsing van methotrexaat van zijn plasma-proteïnen bindingsplaatsen door salicylaten) (zie rubriek 4.3 “Contra-indicaties”).
- Gelijktijdige (zelfde dag) toediening van bepaalde NSAID’s zoals ibuprofen en naproxen kan het irreversibele plaatjesremmende effect van acetylsalicylzuur afzwakken. De klinische relevantie van die interacties is niet bekend. Behandeling met bepaalde NSAID’s zoals ibuprofen en naproxen bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico kan de cardiovasculaire bescherming van acetylsalicylzuur tegengaan (zie rubriek “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).
- Anticoagulatia, thrombolytica / andere inhibitoren van de plaatjesaggregatie / hemostasis: Verhoogd risico op bloedingen.
- Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen in combinatie met salicylaten: verhoogd risico op ulcera en gastro-intestinale bloedingen te wijten aan een synergetisch effect.
- Selectieve serotonine reuptake inhibitoren (SSRI’s) : verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen te wijten aan een synergetisch effect.
- Digoxine: de digoxine plasma-concentraties zijn verhoogd te wijten aan een verminderde renale excretie.
- Antidiabetische middelen (vb. insuline, hypoglykemiërende sulfamiden) in combinatie met hogere doseringen aan acetylsalicylzuur dan aanbevolen in rubriek 4.2: verhoogd hypoglycemiërend effect in combinatie met hogere doseringen acetylsalicylzuur door een hypoglycemiërende actie van acetylsalicylzuur en verplaatsing van hypoglykemiërende sulfamiden van zijn plasma-proteïne bindingsplaats.
- Diuretica in combinatie met hogere doseringen acetylsalicylzuur dan aanbevolen in rubriek 4.2: verminderde glomerulaire filtratie via een verminderde renale prostaglandine synthese.
- 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. Gelijktijdig gebruik kan de incidentie van gastro-intestinale bloeding en ulceratie verhogen.
- Angiotensine Converting Enzyme (ACE) inhibitoren in combinatie met acetylsalicylzuur in hogere doseringen: verminderde glomerulaire filtratie via de inhibitie van vasodilaterende prostaglandines. Bijkomend is er ook een verminderd antihypertensief effect.
- 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.
- Metamizol kan het effect van acetylsalicylzuur op de plaatjesaggregatie verminderen bij gelijktijdig gebruik. Daarom moet deze combinatie met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een lage dosis aspirine gebruiken voor cardioprotectie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lage doseringen (tot en met 100 mg/dag):
Klinische studies tonen aan dat doses tot 100 mg/dag voor beperkt verloskundig gebruik, waarbij gebruik gemaakt wordt van gespecialiseerde monitoring, veilig blijken.

Doses van meer dan 100 mg/dag en tot 500 mg/dag:
Er is onvoldoende klinische ervaring met betrekking tot het gebruik van doses van meer dan 100 mg/dag tot 500 mg/dag. Daarom zijn de aanbevelingen hieronder voor doses van 500 mg/dag en hoger ook van toepassing op dit dosisbereik.

Doses van 500 mg/dag en daarboven:
Inhibitie van prostaglandine synthese kan de zwangerschap en / of de embryo- / foetus- ontwikkeling negatief beïnvloeden. Op basis van gegevens uit epidemiologische studies doen vermoeden 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 absolute risico op cardiovasculaire malformaties was verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%/ Het risico zou toenemen in functie van de duur en de dosis van de therapie. Het werd aangetoond dat de toediening van een prostaglandinesynthese-inibitor bij dieren resulteert in een toename van pre- en postimplantatieverlies en embryo-foetale mortaliteit. Bovendien werden toegenomen incidenties gemeld van verscheidene malformaties, inclusief cardiovasculaire, bij dieren die een prostaglandinesynthese-inhibitor oegediend kregen tijdens de organogenetische fase
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 Cardioaspirine gedurende enkele dagen vanaf de 20e week van de zwangerschap. Het gebruik van Cardioaspirine 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 bij doses van 100 mg/dag gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Doses tot en met 100 mg/dag mogen enkel gebruikt worden onder strikte verloskundige opvolging.

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

Cardioaspirine heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De hieronder vermelde ongewenste effecten zijn gebaseerd op spontane postmarketing rapporten en klinische studies met alle Aspirine formuleringen. De frequentieberekening is gebaseerd op gegevens van de 100 mg aspirine-arm van de ARRIVE-studie*.

De frequenties van de in de klinische studies waargenomen bijwerkingen 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), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld bij de ARRIVE* studie of gedurende post-marketingsurveillance bij patiënten behandeld met Cardioaspirine

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		IJzerdeficiëntieanemie[a]	Hemorragische anemie	Hemolyse[b] Hemolytische anemie[b]
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid Geneesmiddelenover-gevoeligheid Allergisch oedeem en angio-oedeem	Anafylactische reactie	Anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Cerebrale en intracraniale hemorragie[c]		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorsuizen			
Hartaandoeningen				Cardio-respiratoire nood[d] Kounis-syndroom[f]
Bloedvataandoeningen		Hematoom	Hemorragie Spierhemorragie	Procedurele hemorragie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis Rhinitis	Nasale congestie		Door aspirine verergerde ademhalings-aandoening
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Dyspepsie Gastro-intestinale en abdominale pijn Gastro-intestinale inflammatie Gastro-intestinale tractushemorragie[c]	Gingivale bloeding Gastro-intestinale erosie en ulcus	Maagdarmstelsel-ulcusperforatie	Intestinale diafragmaziekte
Lever- en galaandoeningen		Hepatische stoornissen	Transaminasen verhoogd	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag Pruritus	Urticaria		
Nier- en urinewegaandoeningen	Urogenitale tractushemorragie		Nierfunctiestoornis[e] Acute nierschade[e]	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Spierbloeding	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zie sectie '4.9 Overdosering'			

* ARRIVE is een door Bayer gesponsorde klinische studie met 6270 proefpersonen in de aspirine 100 mg arm en 6276 proefpersonen in de placebo-arm. De mediane duur van blootstelling aan aspirine was 5,0 jaar met een variatie van 0 tot 7 jaar.
[a] In de context van bloedingen
[b] In de context van ernstige vormen van glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD) deficiëntie
[c] Dodelijke/fatale gevallen zijn bij acetylsalicylzuur en bij placebo met dezelfde frequentie gemeld, <0,1%
[d] In de context van ernstige allergische reacties
[e] Bij patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie of een verminderde cardiovasculaire circulatie
[f] acute myocardischemie met of zonder myocardinfarct als onderdeel van een overgevoeligheidsreactie, zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik".

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:

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 duizeligheid, 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 zuur-base evenwicht, dat kan variëren met de leeftijd en afhankelijk is van de ernst van de intoxicatie. Het meest voorkomende teken bij kinderen is metabole acidosis. 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 maagsapresistente 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.

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

Tekens en symptomen	Onderzoeksresultaten	Therapeutische maatregelen
Milde tot matige intoxicatie		Maagspoeling, herhaaldelijke toediening van geactiveerde kool, geforceerde alkalische diurese
Tachypnee, hyperventilatie, respiratoire alkalose	Alkalemie, alkalurie	Vocht en elektrolyten management
Diaforese		
Nausea, braken		
Matige tot ernstige intoxicatie		Maagspoeling, herhaaldelijke toediening van geactiveerde kool, geforceerde alkalische diurese, hemodialyse in ernstige gevallen
Respiratoire alkalose met compenserende metabole acidose,	Acidemie, acidurie	Vocht en elektrolyten management
Hyperpyrexie		Vocht en elektrolyten management
Respiratoir: gaande van hyperventilatie, non-cardiogeen pulmonair oedeem tot respiratoir arrest, asfyxie		
Cardiovasculair: gaande van dysarrhythmieën, hypotensie tot cardiovasculair arrest	vb. bloeddruk, gewijzigd ECG	
Vocht en electrolyten 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		

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bloedplaatjesaggregatie inhibitoren
ATC-code: B01A C06

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 à 6 dagen na het stopzetten van de behandeling voort.
Acetylsalicylzuur oefent eveneens analgetische, antipyretische en antiflogistische werkingen uit: met het oog hierop is de galenische vorm Cardioaspirine niet geschikt.

Experimentele gegevens wijzen erop dat ibuprofen het bloedplaatjesremmende effect van laaggedoseerd 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.

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 metaboliet, salicylzuur.

Gezien het principe van de zuurresistente galenische vorm van Cardioaspirine maagsapresistente tabletten wordt acetylsalicylzuur niet vrijgegeven in de maag, maar in het alkalische midden van de darm. De Cmax van acetylsalicylzuur wordt bereikt 2-7 uur na toediening van de maagsapresistente tabletten, d.w.z. later dan bij inname van tabletten met onmiddellijke afgifte.

Gelijktijdige inname van voedsel leidt tot een tragere, maar volledige absorptie van acetylsalicylzuur. Dat betekent dat voedsel invloed heeft op de snelheid van absorptie, maar niet op de mate van absorptie. Gezien de mechanistische relatie tussen de totale plasmablootstelling aan acetylsalicylzuur en zijn plaatjesaggregatieremmende effect wordt aangenomen dat de tragere absorptie uit Cardioaspirine maagsapresistente tabletten niet relevant is bij een chronische behandeling met Cardioaspirine in lage dosering om een toereikende remming van de plaatjesaggregatie te verkrijgen. Desalniettemin moet men, om de heilzame maagsapresistentie van de galenische vorm te verzekeren, Cardioaspirin maagsapresistente tabletten bij voorkeur (30 minuten of langer) voor de maaltijd innemen met veel vloeistof (zie rubriek “Dosering en wijze van toediening”).

Distributie
Zowel acetylsalicylzuur als salicylzuur wordt sterk gebonden aan plasma-eiwitten en wordt snel verspreid over het lichaam. Salicylzuur gaat over in de moedermelk en gaat door de placenta (zie rubriek “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding”).

Metabolisme / Biotransformatie
De moederverbinding acetylsalicylzuur wordt omgezet in zijn belangrijkste metaboliet, salicylzuur. De acetylgroep van acetylsalicylzuur begint al hydrolytisch af te splitsen tijdens de passage door het darmslijmvlies, maar dit proces vindt voornamelijk plaats in de lever. Salicylzuur wordt overwegend geëlimineerd door levermetabolisme. De metabolieten zijn salicyluurzuur, salicylfenolglucuronide, salicylacylglucuronide, gentisinezuur en gentisuurzuur.

Eliminatie / Excretie / Lineariteit
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. De beschikbare farmacokinetische gegevens over acetylsalicylzuur wijzen niet op een klinisch betekenisvolle afwijking van de dosisevenredigheid binnen het doseringsbereik van 100 mg tot 500 mg.

5.3 Gegevens uit het 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

Cellulosepoeder, maïszetmeel, methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer, natriumlaurylsulfaat, polysorbaat 80, talk, triethylcitraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren beneden 25°C.

De uiterste houdbaarheidsdatum is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98 en 500 (10x50) maagsapresistente tabletten verpakt in blisterverpakkingen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België: BE186891
Luxemburg: 1998020010

1x 14	0517442	1x 60	0311791
1x 28	0517456	1x 70	0517491
1x 30	0244667	1x 84	0517506
1x 42	0517473	1x 90	0244684
1x 50	0675424	1x 98	0517523
1x 56	0517487	10x 50	0675438

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06.10.1997
Datum van laatste hernieuwing: 13.09.2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum van tekst: 03/2026