VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primaspan 50 mg enterotabletti
Primaspan 100 mg enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg tai 100 mg asetyylisalisyylihappoa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 26 mg (50 mg:n tabletti) tai 52 mg (100 mg:n tabletti).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti (tabletti).

50 mg enterotabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kupera, kalvopäällystetty tabletti, halkaisija 6,2 mm.
100 mg enterotabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 8,2 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tilat, joissa tromboottisten ja tromboembolisten valtimotukosten riski on lisääntynyt, kuten lyhytkestoinen aivoverenkierron häiriö (TIA), epästabiili angina pectoris, sydäninfarktin tai aivoinfarktin uusiutumisen ehkäisy, ja potilaille, joille on suoritettu sepelvaltimoiden revaskularisaatio. Ensimmäisen sydäninfarktin riskin pienentäminen potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä, kuten diabetes mellitus, hyperlipidemia, hypertensio, ylipaino, tupakointi tai korkea ikä. Voidaan käyttää akuutin sydäninfarktin ensiapuna.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus
Sydän- ja aivoperäisten tromboembolisten valtimotukosten estossa annossuositus on 100–300 mg vuorokaudessa (annostus ja hoito lääkärin ohjeen mukaan).

Ensimmäisen sydäninfarktin riskin pienentäminen potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä, kuten diabetes mellitus, hyperlipidemia, hypertensio, ylipaino, tupakointi tai korkea ikä: 100 mg vuorokaudessa tai 300 mg joka toinen päivä.

Akuutti sydäninfarkti: aloitusannos 250-500 mg annetaan heti, kun epäillään sydäninfarktia. Ylläpitoannos on 100 mg/vrk ja sen kesto pitää arvioida uusiutuvan sydäninfarktin eston tarpeen mukaan.

Pediatriset potilaat
Primaspan-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla lapsilla ei ole tutkittu. Tietoa ei ole saatavilla. Primaspan-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella.

Maksan vajaatoiminta
Primaspan-valmiste on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Primaspan-valmistetta on käytettävä erityistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta
Primaspan-valmiste on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Primaspan-valmistetta on käytettävä erityistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, koska asetyylisalisyylihappo voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemistä ja akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä (ks. kohta 4.4).

Antotapa
Enterotabletit niellään kokonaisina runsaan nestemäärän kera. Enterotablettia ei saa murskata, halkaista tai pureskella, jotta varmistetaan, että vaikuttava aine vapautuu ohutsuolen emäksisessä ympäristössä.

Akuutin sydäninfarktin hoidossa ensimmäinen tabletti olisi purtava rikki ennen nielemistä, jolloin asetyylisalisyylihapon imeytyminen nopeutuu.

Hoidon kesto
Kun hoito on aloitettu lääkärin aloitteesta ja ohjauksessa, hoitava lääkäri päättää hoidon kestoajan.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys asetyylisalisyylihapolle, muille tulehduskipulääkkeille (salisylaateille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. myös kohta 4.4)
- salisylaattien tai muiden samalla tavalla vaikuttavien lääkkeiden (esim. tulehduskipulääkkeiden) aiemmin aiheuttama astma
- vuototaipumus, esimerkiksi hemofilian tai trombosytopenian vuoksi
- hypoprotrombinemia
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusfiltraatio alle 30 ml/min)
- vaikea maksan vajaatoiminta
- vaikea sydämen vajaatoiminta
- aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava
- käyttö yhdessä metotreksaatin kanssa, jos annos on 15 mg viikossa tai enemmän (ks. kohta 4.5)
- yli 100 mg ylittävät vuorokausiannokset raskauden viimeisen kolmanneksen aikana

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Asetyylisalisyylihappoa on käytettävä varoen potilaille, joilla on kroonisia tai toistuvia maha- ja pohjukaissuolihaavoja tai jos on tiedossa, että potilaalla on ollut ruoansulatuskanavan verenvuoto.

Asetyylisalisyylihappo saattaa laukaista bronkospasmin ja astmakohtauksen tai muun yliherkkyysreaktion. Yliherkkyyttä asetyylisalisyylihapolle esiintyy n. 20 %:lla aikuispotilaista. Kuitenkin kliinisesti merkittävää yliherkkyyttä esiintyy vain n. 4 %:lla. Potilaat, joilla on keuhkoastma, keuhkoahtaumatauti tai muu krooninen ahtauttava keuhkosairaus, heinänuha tai nenäpolyyppeja tai jotka saavat yliherkkyysoireita (esim. yliherkkyysihottumaa, kutinaa tai nokkosrokkoa) muista aineista, ovat erityisen alttiita näille reaktioille (ks. myös kohta 4.8). Ristiallergiaa saattaa esiintyä kaikkien prostaglandiinisynteesiä estävien tulehduskipulääkkeiden kanssa.

Munuaisten vajaatoiminnan tai heikentyneen verenkierron yhteydessä (esim. munuaisten verenkiertosairaus, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, nestevajaus, suuri leikkaus, sepsis tai vakavat verenvuodot) käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä asetyylisalisyylihappo saattaa lisätä

edelleen munuaisten toiminnanvajauksen ja akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

Maksan ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla turvotustaipumus voi lisääntyä, minkä vuoksi asetyylisalisyylihappoa on käytettävä varoen.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa *lupus erythematosusta* tai muita sidekudostauteja sairastavia potilaita, koska näissä potilasryhmissä on todettu lisääntynyttä hepatiitti- ja munuaisten vajaatoimintariskiä.

Korkea ikä altistaa ruoansulatuskanavaan kohdistuville haittavaikutuksille.

Vakavaa glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutosta (G6PD) sairastavilla potilailla asetyylisalisyylihappo voi aiheuttaa hemolyysiä ja hemolyyttistä anemiaa. Riskitekijöitä ovat mm. suuret asetyylisalisyylihappoannokset, kuume ja akuutti tulehdus.

Asetyylisalisyylihappo lisää vuotoriskiä, mikä on otettava huomioon kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä (koskee myös pienkirurgisia toimenpiteitä, kuten hampaanpoisto). Verihiutaleiden aggregaatiota estävä vaikutus kestää usean päivän ajan asetyylisalisyylihapon käytön jälkeen. Päätöksen hoidon jatkamisesta tai keskeyttämisestä on perustuttava huolelliseen arvioon potilaan riskeistä ottaen huomioon sekä tromboottisten komplikaatioiden että verenvuotokomplikaatioiden riski.

Asetyylisalisyylihapon käyttäminen samanaikaisesti antikoagulanttien (esim. varfariini tai hepariini) tai trombosyyttiaggregaation estäjien kanssa lisää verenvuotojen riskiä (ks. myös kohta 4.5).

Asetyylisalisyylihapon käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä, eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Asetyylisalisyylihappohoidon lopettamista on harkittava naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa (ks. kohta 4.6).

Asetyylisalisyylihappo vähentää jo pienillä annoksilla virtsahapon eritystä. Siitä johtuen se saattaa laukaista kihdin potilailla, joilla virtsahapon eritys on jo ennestään vähentynyt.

Pediatriset potilaat
Asetyylisalisyylihappovalmisteita ei suositella lapsille eikä nuorille kuumeisten tai kuumeettomien virusinfektioiden hoitoon ilman lääkärin määräystä, koska ne saattavat lisätä Reyen oireyhtymän riskiä, erityisesti influenssa A:n, influenssa B:n ja vesirokon yhteydessä. Syy-yhteys ei kuitenkaan ole kiistaton. Reyen oireyhtymä on harvinainen mutta jopa hengenvaarallinen tila, joka on hoidettava heti. Oireisiin kuuluvat akuutti enkefalopatia ja maksan toimintahäiriöt; ensioireena mm. pitkään kestävää oksentelua.

Apuaineet
Yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 26 mg (50 mg tabletti) tai 52 mg (100 mg tabletti). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheiset yhteisvaikutukset

Yhdessä metotreksaatin kanssa, jos metotreksaatin annos on 15 mg viikossa tai enemmän:
Metotreksaatin aiheuttama hematologinen toksisuus suurenee (tulehduskipulääkkeet vähentävät metotreksaatin poistumista munuaisteitse ja salisylaatti vähentää metotreksaatin kiinnittymistä plasman proteiineihin) (ks. kohta 4.3).

Yhteisvaikutukset, joihin liittyy varoitus, tai yhteiskäyttöön liittyy varotoimia

Antikoagulantit, trombolyytit, muut verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet:
Asetyylisalisyylihappo voi lisätä veren hyytymistä estävien lääkkeiden (kuten hepariinin, kumariinirakenteisten antikoagulanttien tai trombosyyttiaggregaation estäjien) aiheuttamaa vuotoriskiä.

Systeemisesti käytetyt glukokortikoidit, lukuun ottamatta Addisonin taudin yhteydessä korvaushoitona käytettyä hydrokortisonia:
Asetyylisalisyylihapon samanaikainen käyttö glukokortikosteroidien kanssa saattaa lisätä ruoansulatuskanavan verenvuodon ja haavaumien riskiä. Veren salisylaattipitoisuudet pienenevät kortikosteroidihoidon aikana ja hoidon loputtua salisylaattiyliannostuksen riski kasvaa, sillä kortikosteroidit lisäävät salisylaattien eliminaatiota.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID):
Tulehduskipulääkkeet, kuten ibuprofeeni ja naprokseeni, voivat heikentää asetyylisalisyylihapon verihiutaleiden aggregaatioon kohdistuvaa estovaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti (samana päivänä). Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Potilailla, joilla on lisääntynyt kardiovaskulaarinen riski, voi hoito joillakin tulehduskipulääkkeillä, kuten ibuprofeenilla tai naprokseenilla, vähentää asetyylisalisyylihapon kardiovaskulaarista suojavaikutusta.

Muiden tulehduskipulääkkeiden vaikutukset ja haittavaikutukset, eritoten haavaumat ja vuodot ruoansulatuskanavassa, saattavat lisääntyä asetyylisalisyylihapon samanaikaisen käytön yhteydessä.

Diureetit, ACE:n estäjät sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajat :
Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien (aldosteroniantagonistien, esim. spironolaktonin, ja ”loop”-diureettien, esim. furosemidin) ja muiden verenpaineläkkeiden (esim. enalapriilin ja kaptopriilin) verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE:n estäjän/angiotensiini II:n antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen ja ACE:n estäjän/angiotensiini II:n antagonistin yhdistelmää on käytettävä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden on oltava riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seurantaa on harkittava yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.Diureetit voivat lisätä NSAID:ien munuaistoksisuutta.

Yhdessä metotreksaatin kanssa, jos metotreksaatin annos on vähemmän kuin 15 mg viikossa:
Asetyylisalisyylihappo estää metotreksaatin tubulaarista eritystä lisäten samalla lääkeaineen sytostaattivaikutusta. Lisäksi asetyylisalisyylihapon on todettu lisänneen merkittävästi metotreksaatin sytotoksisen 7-OH-metotreksaattimetaboliitin plasmapitoisuuksia. Mikäli yhteiskäyttö on tarpeellista, em. interaktio on huomioitava.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI):
SSRI-lääkkeiden ja asetyylisalisyylihapon yhteiskäytön on havaittu lisäävän GI-kanavan verenvuodon riskiä.

Sulfonamidit:
Asetyylisalisyylihappo voi voimistaa sulfonamidien (myös sulfonamideja sisältävien yhdistelmävalmisteiden) vaikutuksia ja haittavaikutuksia.

Asetyylisalisyylihappo voi lisätä vapaan ja farmakologisesti aktiivisen asetatsoliamidin pitoisuuksia, mikä on yksittäistapauksissa johtanut metaboliseen asidoosiin. Yhteiskäyttöä on vältettävä.

Diabeteslääkkeet, mm. insuliini ja sulfonyyliureat:
Asetyylisalisyylihappo voi lisätä sulfonyyliureoiden verensokeria laskevaa vaikutusta.

Valproiinihappo:
Asetyylisalisyylihappo voi lisätä plasman vapaan valproaatin pitoisuutta ja voimistaa valproaatin vaikutuksia. Yhteiskäytössä on seurattava valproaatin mahdollisia haittavaikutuksia.

Fenytoiini:
Suuret annokset asetyylisalisyylihappoa voivat vähentää fenytoiinin sitoutumista albumiiniin ja vähentää plasman kokonaisfenytoiinipitoisuutta. Vapaan fenytoiinin määrä ei kuitenkaan tavallisesti muutu, joten yhteisvaikutuksella ei yleensä ole kliinistä merkitystä.

Digoksiini:
Digoksiinin pitoisuus plasmassa voi suurentua asetyylisalisyylihapon vaikutuksesta, koska digoksiinin erittyminen munuaisten kautta vähenee.

Barbituraatit ja litium:
Barbituraattien ja litiumin plasmapitoisuudet voivat nousta yhteiskäytössä asetyylisalisyylihapon kanssa.

Metamitsoli:
Metamitsoli saattaa vähentää asetyylisalisyylihapon verihiutaleiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta samanaikaisesti käytettynä. Siksi tätä yhdistelmää on käytettävä varoen potilaille, jotka käyttävät pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa kardiovaskulaariseksi suojaksi.

Virtsahapon erittymistä lisäävät lääkkeet, kuten probenesid:
Asetyylisalisyylihappo voi vähentää virtsahapon eritystä lisäävien kihtilääkkeiden (probenesidi) vaikutusta.

Alkoholi:
Asetyylisalisyylihapon ja alkoholin samanaikainen käyttö voi lisätä ruoansulatuskanavan verenvuotojen riskiä, sillä yhteiskäyttö suurentaa ruoansulatuskanavan limakalvovaurioiden ilmaantumisen riskiä ja pidentää vuotoaikaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Matalat annokset (100 mg tai vähemmän/vrk):
Kliinisten tutkimusten perusteella 100 mg tai sitä pienempi vuorokausiannos vaikuttaa turvalliselta rajoitetussa, erityistä seurantaa vaativassa obstetrisessa käytössä.

100–500 mg/vrk:
Annostuksesta 100–500 mg/vrk ei ole riittävästi kliinistä kokemusta, joten tämän suuruista annosta koskevat samat suositukset kuin annostusta yli 500 mg/vrk.

500 mg tai enemmän/vrk:
Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläimillä tehtyjen tutkimuksien perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

Asetyylisalisyylihapon käyttö 20. raskausviikosta alkaen voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydramnionia. Tämä voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen ja

on yleensä korjaantuvaa, kun hoito lopetetaan. Lisäksi on ilmoitettu valtimotiehyen kuroumaa raskauden toisella kolmanneksella tapahtuvan hoidon jälkeen. Suurin osa tapauksista korjaantui, kun hoito lopetettiin. Tämän vuoksi asetyylisalisyylihappoa ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää asetyylisalisyylihappoa, hänen on käytettävä mahdollisimman pientä annosta mahdollisimman lyhyen aikaa. Oligohydramnionin ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, kun asetyylisalisyylihapolle on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Asetyylisalisyylihapon käyttö on lopetettava, mikäli oligohydramnion tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana saattaa altistaa sikiön:

- sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikaiselle kuroumalle/valtimotiehyen sulkeutumiselle ja keuhkovaltimopaineen nousulle)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen (ks. yllä olevat tiedot).

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa voi altistaa äidin ja lapsen:

- verihiutaleiden aggregaation estolle ja mahdolliselle vuotoajan pitenemiselle, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiselle, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen
- verenvuotoriskin lisääntymiselle.

Tämän vuoksi yli 100 mg/vrk suuremmat asetyylisalisyylihappoannokset ovat vasta-aiheisia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Imetys
Asetyylisalisyylihappo erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Koska salisylaattien ei ole satunnaisesti käytettynä todettu aiheuttavan haittavaikutuksia lapselle, imetystä ei yleensä tarvitse keskeyttää. Käytettäessä säännöllisesti suurempia annoksia imetys on lopetettava varhaisessa vaiheessa, koska lääke saattaa tällöin aiheuttaa haittaa vastasyntyneelle, jonka detoksikaatiokyky on vielä riittämätön.

Hedelmällisyys
Asetyylisalisyylihapon käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä, eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Asetyylisalisyylihappohoidon lopettamista on harkittava naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Asetyylisalisyylihapolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Ruoansulatuskanavan häiriöt ovat tavallisimpia asetyylisalisyylihappovalmisteiden aiheuttamia haittavaikutuksia. Primaspan enterotabletit on päällystetty siten, että ne hajoavat vasta ohutsuolessa. Tällöin tableteista vapautuva asetyylisalisyylihappo ei ärsytä paikallisesti mahan limakalvoa ja mahalaukun ärsytysoireet ovat vähäisemmät kuin tavallisella päällystämättömällä tabletilla.

Alla mainitut haittavaikutukset perustuvat valmisteen markkinoille tulon jälkeen saatuihin spontaaneihin haittavaikutusraportteihin ja kliinisiin tutkimuksiin*.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:
Hyvin yleinen (≥ 1/10)
Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)
Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)

Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Raudanpuutos-anemia[1]	Vuotoanemia	Hemolyysi[2], hemolyyttinen anemia[2]
Hermosto	Heitehuimaus	Aivoverenvuoto ja kallonsisäinen verenvuoto[3]		
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus			
Sydän				Sydämeen ja hengitykseen liittyvät oireet[4]
Verisuonisto		Mustelma	Verenvuoto, lihaksensisäinen verenvuoto	Verenvuoto leikkauksen yhteydessä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto, nuha	Nenän tukkoisuus		Asetyylisalisyyli-hapon aiheuttama hengitystiesairaus
Ruoansulatus-elimistö	Dyspepsia, maha-suolikanavan kipu ja vatsakipu, ruoansulatus-kanavan tulehdus ja verenvuoto[3]	Ienverenvuoto, ruoansulatus-kanavan eroosio ja haavaumat	Ruoansulatus-kanavan limakalvon perforaatio	Suolen tukkeava kalvosairaus (intestinal diaphragm disease, IDD)
Maksa ja sappi		Maksan vajaatoiminta	Transaminaasi-arvojen nousu	
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, kutina	Urtikaria		
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsa- ja sukupuolielinten verenvuoto		Munuaisten toiminnan häiriö[5], akuutti munuaisten vajaatoiminta[5]	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys, lääkeaineallergia, allerginen edeema, angioedeema	Anafylaktinen reaktio	Anafylaktinen sokki

* Kliininen tutkimus, jossa oli 6 270 tutkittavaa, jotka saivat asetyylisalisyylihappoa 100 mg:n annoksella, ja 6 276 tutkittavaa, jotka saivat lumelääkettä. Keskimääräinen asetyylisalisyylihappoaltistus oli 5,0 vuotta (vaihteluväli 0–7 vuotta).
[1] Verenvuodon yhteydessä.
[2] Vakavan glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasi (G6PD) -puutoksen yhteydessä.
[3] Henkeä uhkaavia / kuolemaan johtaneita tapauksia asetyylisalisyylihapolla ja lumelääkkeellä raportoitiin samalla yleisyydellä, < 0,1%.
[4] Vakavien allergisten reaktioiden yhteydessä.
[5] Potilailla, joilla munuaisten toiminta tai verenkierto on heikentynyt.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksinen kerta-annos asetyylisalisyylihappoa on noin 150 mg/kg ja hengenvaarallinen yli 300 mg/kg. Seerumin salisylaattipitoisuus yli 5 mmol/l (yli 690 mg/l) viittaa vakavaan myrkytykseen. Hitaasti lääkeainetta vapauttavilla valmisteilla seerumin salisylaattipitoisuus voi nousta jopa 2–3 vuorokauden ajan.

Oireet ja löydökset
Pahoinvointi, oksentelu, dehydraatio, verenvuodot, hyperventilaatio, respiratorinen alkaloosi, metabolinen asidoosi, hypokalemia, hypoglykemia, hypertermia, tinnitus, sekavuus, alentunut tajunnantaso, kouristukset, hypotensio, rytmihäiriöt.

Hoito
Spesifistä antidoottia ei ole. Lievässä myrkytyksessä hoito on pääosin oireenmukaista. Imeytymistä voidaan vähentää toistuvalla lääkehiilen antamisella ja suolihuuhtelulla. Neste-, elektrolyytti- ja happo–emästasapainon seuraaminen ja korjaaminen on tärkeää. Kun mahdollinen asidoosi, dehydraatio ja hypokalemia on korjattu, voidaan salisylaatin erittymistä virtsaan nopeuttaa emäksisellä diureesilla (tavoitteena virtsan pH 7,5–8,5). Vaikeassa myrkytyksessä annetaan verenvuotojen ehkäisemiseksi K1-vitamiinia 10 mg i.m. tai hitaasti i.v. Jos verenvuotoja ilmenee, voidaan antaa jääplasmaa. Hemodialyysi tai hemoperfuusio on aiheellinen vaikeassa myrkytyksessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkeaineet, aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC06.

Asetyylisalisyylihappo on kipua, tulehdusta, kuumetta ja verihiutaleiden aggregoitumista estävä lääkeaine. Asetyylisalisyylihappo estää palautumattomasti syklo-oksygenaasientsyymiä (COX) asetyloimalla entsyymin aktiivisen kohdan, jolloin arakidonihapon kiinnittyminen entsyymiin estyy. Lääkeaineen vaikutuksesta arakidonihaposta syntyvien prostaglandiinien, prostasykliinin sekä myös tromboksaanien tuotanto vähenee.

Tulehdusreaktiossa monien prostaglandiinien ja prostasykliinin tuotanto kiihtyy. Asetyylisalisyylihapon kipua vähentävän vaikutuksen katsotaan johtuvan lähinnä kivulle herkistävien prostanoidien synteesin estosta (PGE_2, prostasykliini). Lääkeaineen tulehdusta vähentävä vaikutus liittynee PGE_2:n aikaansaaman vasodilataation estoon. PGE_2:n synteesin esto on myös asetyylisalisyylihapon kuumetta alentavan vaikutuksen taustalla.

Trombosyyttien aggregoitumista estävä vaikutus välittyy tromboksaani A_2:n synteesin eston kautta. Koska kypsät verihiutaleet eivät kykene valmistamaan uutta COX-entsyymiä, kestää palautumattomasti vaikuttavan asetyylisalisyylihapon aggregoitumista estävä vaikutus lääkityksen lopettamisenkin jälkeen vielä useita päiviä; sen sijaan verisuonten endoteelisolut kykenevät valmistamaan uutta COX-entsyymiä ja vasodilatoivan prostasykliinin synteesi toipuu nopeasti.

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon verihiutaleiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti. Tutkimuksessa, jossa annettiin yksi annos ibuprofeenia 400 mg joko 8 tuntia ennen 81 mg:n nopeasti imeytyvää asetyylisalisyylihappoannosta tai 30 minuuttia sen jälkeen, ASA:n vaikutukset tromboksaanin synteesiin ja verihiutaleiden aggregaatioon heikkenivät. Koska tähän liittyvä tieto on

rajallista ja nonkliinisiin tutkimustuloksiin perustuva kliinisten vaikutusten arviointi on epävarmaa, ei selvää johtopäätöstä voida tehdä ibuprofeenin säännöllisestä käytöstä. Ibuprofeenin satunnaisella käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta.

Asetyylisalisyylihappo muuttuu elimistössä niin ikään aktiiviseksi salisylaatiksi, jolla on paitsi anti-inflammatorisia vaikutuksia myös hengitystä stimuloivia, happo-emästasapainoa muuttavia ja mahalaukkua ärsyttäviä ominaisuuksia.

Hyvin suurina annoksina (yli 5 g päivässä) salisylaateilla on myös urikosuurisia vaikutuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa on asetyylisalisyylihapolla osoitettu olevan sydän- ja aivoinfarkteja ehkäisevä vaikutus. Sekundaariprofylaksiatutkimuksissa asetyylisalisyylihapon on todettu vähentävän aivoiskeemisiä kohtauksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen
Asetyylisalisyylihappo imeytyy suun kautta otettuna lähes täydellisesti, enterotablettimuodon imeytymisessä esiintyy hieman variaatiota. Tavallista asetyylisalisyylihappovalmistetta käytettäessä (500 mg) maksimaaliset asetyylisalisyylihappopitoisuudet saavutetaan n. 14 minuutin kohdalla ja maksimaaliset salisylaattipitoisuudet n. 0,5–1 tunnin kohdalla, enterotabletteja käytettäessä maksimaaliset salisylaattipitoisuudet saavutetaan n. kaksi tuntia myöhemmin. Enterotablettimuodolla saavutettavat huippupitoisuudet ovat samaa luokkaa kuin käytettäessä tavallista valmistetta.

Biotransformaatio
Asetyylisalisyylihapolla on merkittävä ensikierron metabolia. Pienillä annoksilla muuttumatonta asetyylisalisyylihappoa ei tavata systeemisesti juuri lainkaan, vaan se muutetaan jo imeytymisvaiheen aikana sekä myös veressä ja maksassa salisyylihapoksi. Salisyylihapon farmakologiset vaikutukset ovat hyvin samanlaiset, mutta heikommat/mg kuin kanta-aineen, mutta irreversiibelin trombosyyttien COX-entsyymin inaktivaation aiheuttaa vain asetyylisalisyylihappo.

Salisyylihapon päämetaboliitteja ovat glysiinin konjugaatit (salisyluurihappo), salisyylihapon eetteri- ja esteriglukuronidit (salisyylifenoliglukuronidi ja salisyyliasetyyliglukuronidi) sekä gentisiinihappo ja sen glysiinikonjugaatit.

Jakautuminen
Salisyylihappo jakautuu laajasti elimistöön, läpäisee istukan ja erittyy myös äidinmaitoon. Sitoutumisaste plasman proteiineihin riippuu määritysajankohdasta ja lääkeannoksesta.

Eliminaatio
Asetyylisalisyylihapon plasman puoliintumisaika on n. 20 minuuttia. Salisyylihapon eliminaation kinetiikka on annoksesta riippuvaa, koska sen metaboliaa säätelee maksan entsyymikapasiteetti. Salisyylihapon metabolia noudattaa annosriippuvaista kinetiikkaa puoliintumisajan ollessa pienehköillä annoksilla (300 mg) n. 2,5–3 tuntia ja suurilla annoksilla (10 g) jopa 20 tuntia. Lääkeaineen eritys tapahtuu munuaisten kautta joko vapaana tai konjugoituna salisyylihappona.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lääkeaineen pitkän käyttökokemuksen takia varhaiset toksisuustutkimukset eläimillä ovat olleet vähäisiä. Oraalisen asetyylisalisyylihapon LD_{50} rotalla on 1,75 g/kg.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

tärkkelys, esigelatinoitu
maissitärkkelys
laktoosimonohydraatti
liivate
natriumtärkkelysglykolaatti

Kalvopäällyste:
hypermelloosi
propyleeniglykoli
hypromelloosiftalaatti
trietyylisitraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Al/PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus: 2 vuotta.
HDPE-tölkki (50 mg, 100 mg): 2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

100 mg: Al/PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus; 100 enterotablettia.
50 mg: Valkoinen HDPE-tölkki, jossa kuivausainekapseli, ja HDPE-suljin; 100 enterotablettia.
100 mg: Valkoinen HDPE-tölkki, jossa kuivausainekapseli, ja HDPE-suljin; 100 ja 300 enterotablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

50 mg enterotabletti: 10711
100 mg enterotabletti: 11441

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

50 mg enterotabletti:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.4.1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.1.2009

100 mg enterotabletti:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.4.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.1.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.4.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Primaspan 50 mg enterotablett
Primaspan 100 mg enterotablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 50 mg eller 100 mg acetylsalicylsyra.

Hjälpämne med känd effekt:
En tablett innehåller laktosmonohydrat 26 mg (50 mg tablett) eller 52 mg (100 mg tablett).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett (tablett).

50 mg enterotablett: Vit eller nästan vit, rund, konvex, filmdragerad tablett, diameter 6,2 mm.
100 mg enterotablett: Vit eller nästan vit, rund, konvex, filmdragerad tablett, diameter 8,2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tillstånd med ökad risk för trombotisk och tromboembolisk artärocklusion, såsom transitorisk ischemisk attack (TIA), instabil angina pectoris, profylax mot återfall av hjärtinfarkt eller hjärninfarkt, och till patienter som har genomgått kranskärlsrevaskularisering. Minskning av risk för att få en första hjärtinfarkt hos patienter med riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom som diabetes mellitus, hyperlipidemi, hypertoni, övervikt, rökning eller hög ålder.
Kan användas som första hjälp vid akut hjärtinfarkt.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Rekommenderad dos för förebyggande av kardiell och cerebral tromboembolisk artärocklusion är 100–300 mg dagligen (dosering och behandling enligt läkarens anvisning).

Minskning av risk för att få en första hjärtinfarkt hos patienter med riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom som diabetes mellitus, hyperlipidemi, hypertoni, övervikt, rökning eller hög ålder: 100 mg dagligen eller 300 mg varannan dag.

Akut hjärtinfarkt: startdosen 250–500 mg ska ges så snart hjärtinfarkt misstänks. Underhållsdosen är 100 mg/dag, och behandlingens längd ska utvärderas enligt behov för profylax mot återfall av hjärtinfarkt.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt av Primaspan hos barn under 18 år har inte studerats. Det finns inga tillgängliga data. Användning av Primaspan rekommenderas inte till barn under 18 år.

Leversvikt

Primaspan är kontraindicerat för patienter med svår leversvikt (se avsnitt 4.3). Primaspan ska användas med särskild försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Njursvikt
Primaspan är kontraindicerat för patienter med svår njursvkit (se avsnitt 4.3). Primaspan ska användas med särskild försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion, eftersom acetylsalicylsyra kan öka risken för ytterligare nedsättning av njurfunktionen och akut njursvikt (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt
Enterotabletterna sväljs hela med en riklig mängd vätska. Enterotabletten får inte krossas, delas eller tuggas, för att säkerställa att den aktiva substansen frigörs i tunntarmens basiska miljö.

Vid behandling av akut hjärtinfarkt ska den första tabletten tuggas sönder före sväljning för att påskynda absorptionen av acetylsalicylsyra.

Behandlingslängd
När behandlingen har påbörjats på läkarens initiativ och enligt läkarens instruktioner, beslutar den behandlande läkaren också längden på behandlingen.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot acetylsalicylsyra, andra antiinflammatoriska läkemedel (salicylater) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se även avsnitt 4.4)
- astma som tidigare orsakats av salicylater eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt (t.ex. NSAID)
- blödningsbenägenhet på grund av t.ex. hemofili eller trombocytopeni
- hypoprotrombinemi
- svår njursvikt (glomerulär filtration under 30 ml/min)
- svår leversvikt
- svår hjärtsvikt
- aktivt ventrikel- eller duodenalsår
- samtidig användning av metotrexat, om dosen är minst 15 mg per vecka (se avsnitt 4.5)
- dygnsdoser över 100 mg under graviditetens sista trimester.

4.4 Varningar och försiktighet

Acetylsalicylsyra ska användas med försiktighet hos patienter med kroniska eller återkommande mag- eller duodenalsår, eller om det är känt att patienten har drabbats av gastrointestinal blödning.

Acetylsalicylsyra kan utlösa bronkospasm och astmaattack eller annan överkänslighetsreaktion. Överkänslighet mot acetylsalicylsyra förekommer hos cirka 20 % av vuxna patienter. Kliniskt signifikant överkänslighet förekommer dock endast hos cirka 4 %. Patienter med bronkialastma, kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) eller annan kronisk obstruktiv lungsjukdom, hösnuva eller näspolyper eller som får allergisymtom (t.ex. utslag relaterade till överkänslighet, klåda och urtikaria) från andra ämnen, är särskilt mottagliga för dessa reaktioner (se även avsnitt 4.8). Korsallergi kan förekomma med alla antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel (NSAID) som hämmar syntesen av prostaglandin.

Försiktighet ska iakttas vid nedsatt njurfunktion eller försvagad blodcirkulation (såsom störning i njurcirkulationen, kongestiv hjärtsvikt, vätskebrist, stor operation, sepsis eller allvarliga blödningar), eftersom acetylsalicylsyra kan ytterligare öka risken för nedsättning av njurfunktionen och akut njursvikt.

Hos patienter med lever- och hjärtsvikt kan benägenheten för svullnader öka, varför acetylsalicylsyra ska användas med försiktighet.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med *lupus erythematosus* eller andra bindvävssjukdomar, eftersom ökad risk för hepatit och nedsatt njurfunktion har konstaterats i dessa patientgrupper.

Hög ålder predisponerar för biverkningar i magtarmkanalen.

Hos patienter med allvarlig glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (G6PD) kan acetylsalicylsyra orsaka hemolys och hemolytisk anemi. Riskfaktorer inkluderar t.ex. höga doser acetylsalicylsyra, feber och akut inflammation.

Acetylsalicylsyra ökar risken för blödningar, vilket ska tas i beaktande vid kirurgiska åtgärder (inklusive små kirurgiska ingrepp, såsom tandutdragning). Den trombocytaggregationshämmande effekten varar i flera dagar efter användning av acetylsalicylsyra. Beslut om att fortsätta eller avbryta behandlingen ska basera sig på en noggrann bedömning av patientens risker med beaktande av risken både för trombotiska komplikationer och blödningskomplikationer.

Samtidig användning av acetylsalicylsyra med antikoagulantia (t.ex. warfarin eller heparin) eller trombocytaggregationshämmare ökar risken för blödningar (se även avsnitt 4.5).

Användning av acetylsalicylsyra kan försämra kvinnans fertilitet och rekommenderas inte för kvinnor som försöker bli gravida. Utsättning av acetylsalicylsyra ska övervägas hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsundersökningar (se avsnitt 4.6).

Acetylsalicylsyra minskar utsöndring av urinsyra redan vid låga doser. På grund av detta kan det utlösa gikt hos patienter med befintlig minskad utsöndring av urinsyra.

Pediatrisk population
Läkemedel med acetylsalicylsyra rekommenderas inte för behandling av virusinfektioner (med eller utan feber) hos barn och ungdomar utan läkarordination, eftersom de kan öka risken för Reyes syndrom, särskilt i samband med influensa A, influensa B och vattkoppor. Orsakssambandet är dock inte obestritt. Reyes syndrom är ett sällsynt men även livshotande tillstånd, som måste behandlas omedelbart. Symtom inkluderar akut encefalopati och störningar i leverfunktionen; som första symtom bl.a. långvariga kräkningar.

Hjälpämnen
En tablett innehåller laktosmonohydrat 26 mg (50 mg tablett) eller 52 mg (100 mg tablett). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerade interaktioner

I kombination med metotrexat, om dosen av metotrexat är 15 mg per vecka eller mer:
Metotrexatinducerad hematologisk toxicitet ökar (NSAID minskar renalt clearance av metotrexat och salicylater hämmar dess plasmaproteinbindning) (se avsnitt 4.3).

Interaktioner som förknippas med varning eller försiktighetsåtgärder vid samtidig användning

Antikoagulantia, trombolytika, andra trombocytaggregationshämmande läkemedel:
Acetylsalicylsyra kan öka risken för blödningar orsakade av antikoagulantia (inklusive heparin, kumarinantikoagulantia eller trombocytaggregationshämmare).

Systemiskt använda glukokortikoider, förutom hydrokortison som substitutionsbehandling vid

Addisons sjukdom:
Samtidig användning av acetylsalicylsyra och glukokortikosteroider kan öka risken för gastrointestinala blödningar och ulceration. Salicylatnivån i blodet minskar vid behandling med kortikosteroider, och efter avslutad behandling ökar risken för överdosering av salicylater, eftersom kortikosteroider ökar elimineringen av salicylater.

Antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID):
NSAID, såsom ibuprofen och naproxen, kan minska den trombocytaggregationshämmande effekten av acetylsalicylsyra, om dessa läkemedel ges samtidigt (på samma dag). Den kliniska relevansen av denna interaktion är okänd. Hos patienter med ökad kardiovaskulär risk kan behandling med vissa NSAID, såsom ibuprofen eller naproxen, reducera den kardiovaskulära skyddseffekten hos acetylsalicylsyra.

Effekterna och biverkningarna av andra antiinflammatoriska läkemedel, särskilt sårbildning och blödningar i magtarmkanalen, kan öka vid samtidig användning av acetylsalicylsyra.

Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister:
NSAID kan minska den blodtryckssänkande effekten av diuretika (aldosteronantagonister, t.ex. spironolakton, och ”loop”-diuretika, t.ex. furosemid) och andra antihypertensiva läkemedel (t.ex. enalapril och kaptopril). Samtidig administrering av en ACE-hämmare/angiotensin II-antagonist och cyklooxygenashämmare kan leda till försämrad njurfunktion hos patienter med befintlig njurfunktionsstörning (till exempel patienter som lider av vätskebrist eller äldre). Detta kan resultera i akut njursvikt som dock vanligtvis är reversibel. Kombination av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel och ACE-hämmare/angiotensin II-antagonist ska användas med försiktighet, speciellt hos äldre patienter. En tillräcklig hydrering av patienter ska säkerställas och övervakning av njurfunktionen ska övervägas vid inledning av kombinationen och regelbundet under behandling. Diuretika kan öka den nefrotoxiska effekten av NSAID.

I kombination med metotrexat, om dosen av metotrexat är mindre än 15 mg per vecka:
Acetylsalicylsyra hämmar tubulär utsöndring av metotrexat, vilket leder till en ökning av den cytostatiska effekten. Dessutom har acetylsalicylsyra observerats ge en signifikant ökning av koncentrationerna av den cytotoxiska metaboliten 7-OH-metotrexat i plasma. Om samtidig användning är nödvändigt ska ovannämnda interaktion beaktas.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI):
Samtidig användning av SSRI-läkemedel och acetylsalicylsyra har observerats öka risken för gastrointestinal blödning.

Sulfonamider:
Acetylsalicylsyra kan förstärka effekter och biverkningar av sulfonamider (även kombinationspreparat som innehåller sulfonamider).

Acetylsalicylsyra kan öka koncentrationen av fritt och farmakologiskt aktivt acetazolamid, vilket i enskilda fall har lett till metabol acidos. Samtidig användning ska undvikas.

Diabetesläkemedel, t.ex. insulin, sulfonureider:
Acetylsalicylsyra kan öka den hypoglykemiska effekten av sulfonureider.

Valproinsyra:
Acetylsalicylsyra kan öka koncentrationen av fritt valproat i plasma och förstärka effekten av valproat. Vid samtidig användning ska patienten övervakas avseende möjliga biverkningar av valproat.

Fenytoin:
Höga doser av acetylsalicylsyra kan minska bindning av fenytoin till albumin och minska den totala koncentrationen av fenytoin i plasma. Mängden fritt fenytoin förändras vanligtvis inte och interaktionen saknar därför vanligtvis klinisk relevans.

Digoxin:
Plasmakoncentrationer av digoxin kan öka med acetylsalicylsyra på grund av minskad utsöndring av digoxin via njurarna.

Barbiturater och litium:
Plasmakoncentrationen av barbiturater och litium kan öka vid samtidig användning av acetylsalicylsyra.

Metamizol:
Vid samtidig användning kan metamizol minska effekten hos acetylsalicylsyra på trombocytaggregationen. Denna kombination ska därför användas med försiktighet till patienter som använder acetylsalicylsyra i låg dos för kardiovaskulärt skydd.

Läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra, såsom probenecid:
Acetylsalicylsyra kan minska effekten av giktläkemedel (probenecid) som ökar utsöndringen av urinsyra.

Alkohol:
Samtidig användning av acetylsalicylsyra och alkohol kan öka risken för gastrointestinal blödning, eftersom samtidig användning ökar risken för gastrointestinal slemhinneskada och förlänger blödningstiden.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Låga doser (100 mg eller lägre/dag):
Kliniska studier tyder på att doser upp till 100 mg/dag förefaller säkra vid begränsad obstetrisk användning som kräver särskild uppföljning.

100–500 mg/dag:
Det finns otillräcklig klinisk erfarenhet av doser mellan 100 mg/dag och 500 mg/dag. Således gäller samma rekommendationer för detta dosintervall som för doser över 500 mg/dag.

500 mg eller högre/dag:
Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha skadliga effekter på graviditet och/eller fosterutveckling. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, hjärtmissbildningar hos fostret samt gastroschis vid användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken anses öka med högre dos samt med behandlingens längd. I djurstudier har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt ökad fosterdöd. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av acetylsalicylsyra orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av *ductus arteriosus* efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Acetylsalicylsyra ska därför inte användas under graviditetens första och andra trimester om det inte är absolut nödvändigt. Om acetylsalicylsyra används av en kvinna, som försöker bli gravid, eller ges under den första och andra trimestern av graviditeten, ska dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och konstriktion av *ductus arteriosus* vid exponering för acetylsalicylsyra under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Acetylsalicylsyra ska utsättas, om oligohydramnios eller konstriktion av *ductus arteriosus* upptäcks.

Användning av prostaglandinsynteshämmare under den sista trimestern av graviditeten kan utsätta

fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertoni)
- störd njurfunktion som kan leda till njursvikt och minskad mängd fostervatten (se ovan).

Användning av prostaglandinsynteshämmare under graviditetens slutskede kan utsätta modern och barnet för:

- hämning av trombocytaggregationen och möjlig förlängd blödningstid, som kan förekomma redan vid låga doser
- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning
- ökad risk för blödning.

På grund av detta är acetylsalicylsyra i doser högre än 100 mg/dag kontraindicerat under den tredje trimestern av graviditeten.

Amning

Acetylsalicylsyra utsöndras i bröstmjölk i små mängder. Eftersom salicylater inte har visats orsaka några skadliga effekter på barnet vid sporadisk användning, behöver amningen i allmänhet inte avbrytas. Vid regelbunden användning av högre doser ska amningen avbrytas i ett tidigt skede, eftersom läkemedlet kan skada det nyfödda barnet, vars avgiftningsförmåga ännu är otillräcklig.

Fertilitet

Användning av acetylsalicylsyra kan försämra kvinnans fertilitet och rekommenderas inte för kvinnor som försöker bli gravida. Utsättning av acetylsalicylsyra ska övervägas hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsundersökningar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Acetylsalicylsyra har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av acetylsalicylsyra är besvär i magtarmkanalen. Primaspan enterotabletter är dragerade så att de upplöses först i tunntarmen. Därmed har acetylsalicylsyra som frisätts från tabletterna ingen lokal irriterande effekt på magslemhinnan och orsakar mindre irritation i magsäcken än en vanlig odragerad tablett.

Nedanstående biverkningar grundar sig på spontana rapporter efter läkemedlets marknadsintroduktion och på kliniska studier*.

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande:
Mycket vanliga (≥ 1/10)
Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)
Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)
Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Mycket sällsynta (< 1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas fråntillgängliga data).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Järnbristanemi[1]	Blödningsanemi	Hemolys[2], hemolytisk anemi[2]
Centrala och perifera nervsystemet	Svindel	Hjärnblödning och intrakraniell blödning[3]		
Öron och balansorgan	Tinnitus			

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hjärtat				Hjärt- och andningssymtom[4]
Blodkärl		Blåmärken	Blödning, intramuskulär blödning	Blödning i samband med operation
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Näsblödning, rinit	Nästäppa		Respiratorisk sjukdom orsakad av acetylsalicylsyra
Magtarmkanalen	Dyspepsi, gastrointestinal smärta och buksmärta, infektion i magtarmkanalen, blödning i magtarmkanalen[3]	Blödning i tandkött, magtarmkanalens erosion och ulceration	Perforation i magtarmkanalens slemhinna	Membransjukdom med ocklusiva defekter på tarmen (intestinal diaphragm disease, IDD)
Lever och gallvägar		Leversvikt	Ökning av transaminasvärden	
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag, klåda	Urtikaria		
Njurar och urinvägar	Blödning i urinvägar och könsorgan		Störning i njurfunktionen[5], akut njursvikt[5]	
Immunsystemet		Överkänslighet, läkemedelsallergi, allergiskt ödem, angioödem	Anafylaktisk reaktion	Anafylaktisk chock

* Klinisk studie som omfattade 6 270 studiedeltagare i acetylsalicylsyra 100 mg-gruppen och 6 276 studiedeltagare i placebogruppen. Den genomsnittliga exponeringen för acetylsalicylsyra var 5,0 år (intervall 0–7 år).
[1] Vid blödning.
[2] Vid allvarlig glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (G6PD).
[3] Livshotande/dödliga fall med acetylsalicylsyra och placebo rapporterades med samma frekvens, < 0,1 %.
[4] Vid allvarliga allergiska reaktioner.
[5] Hos patienter med försämrad njurfunktion eller blodcirkulation.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Den toxiska engångsdosen av acetylsalicylsyra är cirka 150 mg/kg och en engångsdos över 300 mg/kg är livsfarlig. En salicylatnivå i serum över 5 mmol/l (över 690 mg/l) tyder på svår intoxikation. Salicylatnivån i serum kan öka i upp till 2–3 dagar efter intag av läkemedel med långsam frisättning.

Tecken och symtom
Illamående, kräkningar, dehydrering, blödningar, hyperventilation, respiratorisk alkalos, metabol

acidos, hypokalemi, hypoglykemi, hypertermi, tinnitus, förvirring, nedsatt medvetandenivå, spasm, hypotoni, rytmstörningar.

Behandling
Det finns ingen specifik antidot. Vid lindrig intoxikation är behandlingen huvudsakligen symptomatisk. Absorptionen kan minskas genom upprepad administrering av aktivt kol och tarmsköljning. Det är viktigt att övervaka och korrigera vätske-, elektrolyt- och syra-basbalansen. Efter korrektion av möjlig acidos, dehydrering och hypokalemi kan utsöndringen av salicylat i urin påskyndas med alkalisk diures (eftersträvad pH i urin 7,5–8,5). Vid svår intoxikation administreras 10 mg K_1-vitamin i.m. eller långsamt i.v. för att förhindra blödningar. Om blödningar uppstår kan isplasma administreras. Hemodialys eller hemoperfusion är befogad vid svår intoxikation.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antikoagulantia, trombocytaggregationshämmande medel exklusive heparin, ATC-kod: B01AC06.

Acetylsalicylsyra är ett trombocytaggregationshämmande medel med analgetisk, antiinflammatorisk och antipyretisk effekt. Acetylsalicylsyra hämmar irreversibelt cyklooxygenasenzymet (COX) genom acetylering av det aktiva stället på enzymet varvid bindning av arakidonsyra till enzymet förhindras. Läkemedlet leder till minskad produktion av prostaglandiner, prostacyklin och även tromboxaner från arakidonsyra.

Vid inflammationsreaktioner ökar produktionen av flera prostaglandiner och prostacykliner. Den analgetiska effekten av acetylsalicylsyra anses huvudsakligen bero på hämning av syntesen av smärtsensibiliserande prostanoider (PGE_2, prostacyklin). Den antiinflammatoriska effekten av läkemedlet är relaterad till hämning av PGE_2-inducerad vasodilatation. Hämning av PGE_2-syntesen ligger också bakom den antipyretiska effekten av acetylsalicylsyra.

Den trombocytaggregationshämmande effekten medieras genom hämning av syntesen av tromboxan A_2. Eftersom mogna trombocyter inte är kapabla till att syntetisera nytt COX-enzym, varar den irreversibla trombocytaggregationshämmande effekten av acetylsalicylsyra ännu flera dagar efter avslutad behandling; däremot är endotelceller i blodkärlen kapabla att syntetisera nytt COX-enzym och syntesen av vasodilaterande prostacyklin återhämtar sig snabbt.

Experimentella data tyder på att ibuprofen kan hämma effekten av låg dos acetylsalicylsyra på trombocytaggregation, om dessa administreras samtidigt. I en studie, där en dos på 400 mg ibuprofen administrerades 8 timmar före eller 30 minuter efter att en dos på 81 mg acetylsalicylsyra med snabb absorption givits, observerades en minskad effekt av ASA på tromboxansyntes och trombocytaggregation. På grund av begränsningar hos dessa data och osäkerheten när man bedömer kliniska effekter baserat på icke-kliniska studieresultat, kan inga bestämda slutsatser dras gällande regelbunden användning av ibuprofen. Ingen kliniskt relevant effekt anses sannolik vid tillfällig användning av ibuprofen.

Acetylsalicylsyra omvandlas i kroppen till aktivt salicylat, som utöver antiinflammatoriska effekter också stimulerar andningen, påverkar syra-basbalansen och irriterar magsäcken.

Vid mycket höga doser (över 5 g per dag) har salicylater också urikosuriska effekter.

I kliniska studier har acetylsalicylsyra visats förebygga hjärt- och hjärninfarkt. I studier avseende sekundärprofylax har acetylsalicylsyra visats minska cerebrala ischemiska attacker.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Vid peroral administrering absorberas acetylsalicylsyra nästan fullständigt, viss variation i absorptionen av enterotablettformen förekommer. Vid användning av vanliga acetylsalicylsyratabletter (500 mg) uppnås maximala koncentrationer av acetylsalicylsyra efter ca 14 minuter och maximala koncentrationer av salicylat efter ca 0,5–1 timmar, vid användning av enterotabletter uppnås maximala koncentrationer av salicylat ca 2 timmar senare. Toppkoncentrationer uppnådda med enterotablettformen är av samma storleksordning som med en vanlig tablett.

Metabolism
Acetylsalicylsyra har en betydande förstapassagemetabolism. Den systemiska förekomsten av oförändrad acetylsalicylsyra är nästan obefintlig vid låga doser, eftersom den omvandlas till salicylsyra redan under absorptionsfasen och även i blodet och levern. De farmakologiska effekterna av salicylsyra är i stort sett likadana, men svagare/mg än för modersubstansen, men den irreversibla inaktiveringen av trombocyternas COX-enzym orsakas endast av acetylsalicylsyra.

Huvudmetaboliter för acetylsalicylsyra är glycinkonjugat (salicylurinsyra), salicylsyrans eter- och esterglukuronider (salicylfenolglukuronid och salicylacetylglukuronid) samt gentisinsyra och dess glycinkonjugat.

Distribution
Salicylsyra distribueras i stor utsträckning i kroppen, passerar placenta och utsöndras även i bröstmjölk. Plasmaproteinbindningsgraden beror på tidpunkten för analys och läkemedelsdos.

Eliminering
Halveringstiden för acetylsalicylsyra i plasma är ca 20 minuter. Eliminationskinetiken för salicylsyra är dosberoende, eftersom dess metabolism regleras av leverns enzymkapacitet. Metabolismen av salicylsyra följer dosberoende kinetik med halveringstider på ca 2,5–3 timmar vid låga doser (300 mg) och upp till 20 timmar vid höga doser (10 g). Läkemedlet utsöndras via njurarna antingen som fri eller konjugerad salicylsyra.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

På grund av lång användarerfarenhet av läkemedlet har tidiga toxikologiska studier på djur varit begränsade. Vid peroral administrering av acetylsalicylsyra är LD_{50} hos råtta 1,75 g/kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
stärkelse, pregelatiniserad
majsstärkelse
laktosmonohydrat
gelatin
natriumstärkelseglykolat

Filmdragering
hypromellos
propylenglykol
hypromellosftalat
trietylcitrat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Al/PVC/PE/PVDC-blister: 2 år.
HDPE-burk (50 mg, 100 mg): 2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 mg: Al/PVC/PE/PVDC-blister; 100 enterotabletter.
50 mg: Vit HDPE-burk med torkmedelskapsel och HDPE-förslutning; 100 enterotabletter.
100 mg: Vit HDPE-burk med torkmedelskapsel och HDPE-förslutning; 100 och 300 enterotabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
02200 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg enterotablett: 10711
100 mg enterotablett: 11441

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<u>50 mg enterotablett:</u>
Datum för det första godkännandet: 8.4.1992
Datum för den senaste förnyelsen: 15.1.2009

<u>100 mg enterotablett:</u>
Datum för det första godkännandet: 25.4.1994
Datum för den senaste förnyelsen: 15.1.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.4.2024