

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ASPIRIN® 500 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mg asetyyilisalisyylihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

*Valmisteen kuvaus*

Valkoinen, pyöreä tabletti. Merkinnät 'Aspirin 0.5' ja Bayer-risti. Halkaisija 12 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Erilaiset särky-, reuma- ja kuumesairaudet, kuten esim. päänsärky, hammassärky, kuukautiskivut, herpesäryt, reumatismi, kuume ja vilustumistaudit.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### **Annostus:**

Valmistetta ei saa käyttää yhtäjaksoisesti 3–5 vuorokautta pidempään ilman lääkärin määräystä. Kun hoito on aloitettu lääkärin aloitteesta ja ohjauksessa, hoitava lääkäri päättää hoidon kestoajan.

#### *Aikuiset:*

Särkyyn ja kuumeeseen aikuisille ja 16 vuotta täyttäneille 1-2 tablettia tarvittaessa 4–8 tunnin välein. Enimmäisannosta 4 g/vuorokausi ei pidä ylittää.

#### *Pediatriset potilaat:*

Lapsille suositeltu vuorokausiannos on noin 60 mg/kg annettuna 3 - 6 annoksena, eli esim. 10 mg/kg 4 tunnin välein tai 20 mg/kg 8 tunnin välein:

9 - 15-vuotiaille 1 tabletti, tarvittaessa, korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa.

5 - 8-vuotiaille 1/2 tablettia, tarvittaessa, korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa.

3 - 4-vuotiaille 1/4 tablettia, tarvittaessa, korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa.

Alle 3-vuotiaille lapsille ainoastaan lääkärin ohjeen mukaan.

Ei suositella ensisijaiseksi kuumelääkkeeksi lapsille.

#### **Antotapa:**

Suun kautta. Tabletit otetaan mieluiten aterian jälkeen, runsaan nestemäärän kanssa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys asetyylisalisyylihapolle tai muille tulehduskipulääkkeille (salisylaateille) tai apuaineelle (ks. myös kohta 4.4).

Tieto, että potilas on saanut astman salisylaatin tai samankaltaisesti vaikuttavien lääkkeiden, eritoten tulehduskipulääkkeiden, annon jälkeen.

Vuototaipumus, esimerkiksi trombosytopenian tai hemofilian vuoksi.

Akuutti maha- ja pohjukaissuolihaava.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Vaikea maksan vajaatoiminta.

Vaikea sydämen vajaatoiminta.

Yhdessä metotreksaatin kanssa, jos annos on 15 mg viikossa tai enemmän (ks. kohta 4.5).

Raskauden viimeisen kolmanneksen aikainen käyttö (ks. kohta 4.6).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmisteen käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta seuraavissa tapauksissa:

- kahden ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana
- jos potilas on yliherkkä muille kipulääkkeille, tulehduskipulääkkeille tai reumalääkkeille, tai jos potilaalla on tiedossa muita yliherkkyyksiä
- samanaikainen antikoagulanttilääkitys (ks. kohta 4.5)
- jos potilaalla on heikentynyt munuaistoiminta tai verenkiertohäiriöitä (kuten munuaisverisuonisairaus, ahtauttava sydämen vajaatoiminta, nestevajaus, suurehko leikkaus, verenmyrkytys tai vakava verenvuoto), sillä asetyylisalisyylihappo voi lisätä munuaisten toimintahäiriön tai äkillisen munuaisten vajaatoiminnan riskiä
- heikentynyt maksan toiminta (ks. kohta 4.5)
- imetyksen aikana, jos käyttö on runsasta tai jatkuvaa (ks. kohta 4.6)
- jos on kroonisia tai toistuvia maha- ja pohjukaissuolihaavoja tai jos on tiedossa, että potilaalla on ollut ruuansulatuskanavan verenvuoto.

Valmisteen käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Asetyylisalisyylihappohoidon lopettamista tulisi harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuushoidossa.

Asetyylisalisyylihappo saattaa laukaista bronkospasmin ja astma-kohtauksen tai muun yliherkkyysreaktion. Potilaat, joilla on keuhkoastma, keuhkohtaumatauti tai muu krooninen ahtauttava keuhkosairaus, heinänuha tai nenäpolyppeja tai jotka saavat yliherkkyysoireita (esim. yliherkkyysihottumaa, kutinaa tai nokkosrokkoa) muista aineista, ovat erityisen alttiita näille reaktioille.

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

#### *Pediatriset potilaat:*

Asetyylisalisyylihappovalmisteita ei suositella lapsille eikä nuorille kuumeisten tai kuumeettomien virusinfektioiden hoitoon ilman lääkärin määräystä, koska ne saattavat lisätä Reyen oireyhtymän vaaraa, 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 kestävä oksentelu.

Asetyylisalisyylihappo saattaa suurentaa vuotovaaraa leikkausten aikaan ja niiden jälkeen (koskee myös pienkirurgisia toimenpiteitä, kuten hampaanpoisto), sillä asetyylisalisyylihappo inhiboi verihiutaleiden kokkaroitumista ja siten niiden verenhiyytymistä edistävää toimintaa. Tämä vaikutus voi jatkua vielä monta vuorokautta lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Virtsahapon erittyminen elimistöstä vähenee henkilöillä, jotka käyttävät asetyylisalisyylihappoa pieninä annoksina. Herkillä potilailla tämä saattaa laukaista kihti-kohtauksen (ks. myös kohta 4.5).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### **Vasta-aiheet yhteisvaikutukset**

##### **Yhdessä metotreksaatin kanssa, jos metotreksaatin annos on 15 mg viikossa tai enemmän (ks. kohta 4.3):**

Metotreksaatin aiheuttama hematologinen toksisuus suurenee (tulehduskipulääkkeet vähentävät metotreksaatin poistumista munuaisteitse ja salisylaatti vähentää metotreksaatin kiinnittymistä plasman proteiineihin).

##### **Yhteisvaikutukset, joihin liittyy varoitus tai yhteiskäyttöön varotoimia**

##### **Yhdessä metotreksaatin kanssa, jos metotreksaatin annos on vähemmän kuin 15 mg viikossa:**

Metotreksaatin aiheuttama hematologinen toksisuus suurenee (tulehduskipulääkkeet vähentävät metotreksaatin munuaispuhdistumaa ja salisylaatti vähentää metotreksaatin kiinnittymistä plasman proteiineihin).

##### **Antikoagulantit, trombolyyttiset valmisteet, muut verihituleiden aggregaation estäjät, he mostaasin estäjät:**

Suurentunut verenvuotoriski.

##### **Systemiset glukokortikosteroidit, lukuun ottamatta korvaushoitona Addisonin taudissa käytettävää hydrokortisonia:**

Asetyylisalisyylihapon samanaikainen käyttö glukokortikosteroidien kanssa saattaa lisätä ruuansulatuskanavan verenvuodon vaaraa.

Kortikosteroidihoito pienentää veren salisylaattipitoisuutta lisäämällä salisylaatin erittymistä. Tämä suurentaa salisylaattitoksisuuden riskiä, kun kortikosteroidihoito lopetetaan.

##### **Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI):**

Verenvuodot ruuansulatuskanavassa saattavat lisääntyä asetyylisalisyylihapon samanaikaisen käytön yhteydessä.

##### **Diureetit, ACE:n estäjät sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajat yhdessä suurehkojen asetyylisalisyylihappoannosten kanssa:**

Munuaisten prostaglandiinisynteesin väheneminen vähentää glomerulussuodosta, kun diureetteja käytetään yhdessä suurehkojen asetyylisalisyylihappoannosten kanssa.

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien (aldosteroniantagonistien esim. spironolaktonin ja 'loop'-diureettien esim. furosemidin) ja muiden verenpaine-lääkkeiden (esim. enalapriilin ja kaptopriilin) verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE:n estäjän/angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhtäaikainen käyttö syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi heikentää munuaistoimintaa potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. potilaat, joilla on nestevajaus ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka kuitenkin on yleensä palautuva. Tulehduskipulääkkeen ja ACE:n estäjän/angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhdistelmää on käytettävä varoen, erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmä-lääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

##### **Muut tulehduskipulääkkeet yhdessä suurehkojen asetyylisalisyylihappoannosten kanssa:**

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

##### **Diabeteslääkkeet, mm. insuliini ja sulfonyyliureat:**

Suurehkot asetyylisalisyylihapoannokset aiheuttavat itsessään hypoglykemiaa ja voivat myös vähentää sulfonyyliureoiden kiinnittymistä plasman proteiineihin. Nämä vaikutukset lisäävät hypoglykemian mahdollisuutta.

**Urikosuuriset valmisteet (mm. probenesidi):**

Urikosuurinen vaikutus heikkenee, koska virtsahapon tubulaarinen erityis vähenee.

**Digoksiini:**

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

**Valproiinihappo:**

Asetyylisalisyylihappo vähentää valproiinihapon sitoutumista plasman proteiineihin ja sen on todettu suurentavan natriumvalproaatin pitoisuuksia plasmassa (erityisesti vapaan natriumvalproaatin) ja voimistavan tai lisäävän sekä sen vaikutuksia että sen haittavaikutuksia. Salisyylaattien ja natriumvalproaatin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta ja potilasta on seurattava huolellisesti.

**Alkoholi:**

Asetyylisalisyylihapon ja alkoholin samanaikainen käyttö voi lisätä ruuansulatuskanavan verenvuotojen vaaraa, sillä yhteiskäyttö suurentaa ruuansulatuskanavan limakalvovaurioiden ilmaantumisen vaaraa ja pidentää vuotoaikaa.

**Sulfonamidit:**

Sulfonamidien vaikutukset ja haittavaikutukset voivat voimistua tai lisääntyä samanaikaisessa käytössä asetyylisalisyylihapon kanssa.

**Litium ja barbituraatit:**

Barbituraattien ja litiumin pitoisuudet plasmassa voivat nousta asetyylisalisyylihapon vaikutuksesta.

**4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

**Hedelmällisessä iässä olevat naiset:**

Jos raskautta yrittävä nainen käyttää asetyylisalisyylihapoa, on hänen käytettävä mahdollisimman pientä annosta mahdollisimman lyhyen aikaa.

**Raskaus:**

Raskauden ja imetyksen aikaisesta käytöstä tulisi aina neuvotella lääkärin kanssa ja käytön hyöty-haittasuhdetta on arvioitava tarkoin. Valmisteen käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana ja sen käyttö on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon ja epämuodostumien riskiä. Riskin arvellaan suurenevan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Käytettävissä olevan tiedon perusteella ei kuitenkaan voida varmuudella osoittaa yhteyttä asetyylisalisyylihapon käytön ja suurentuneen keskenmenoriskin välillä. Asetyylisalisyylihapon kohdalla epidemiologiset tiedot eivät ole johdonmukaiset mitä epämuodostumariskiin tulee, mutta gastroskiisin mahdollisuus on ilmeisesti suurentunut. Noin 14 800 äiti-lapsiparin keskuudessa tehdyssä prospektiivisessä tutkimuksessa salisyylaattien käytön ei havaittu lisänneen epämuodostumien ilmaantuvuutta, kun äidit altistuivat asetyylisalisyylihapolle alkuraskauden (1. - 4. raskauskuukauden) aikana.

Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntymistoksisuuteen (ks. kohta 5.3), lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana asetyylisalisyylihappoa ei pitäisi käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos ensimmäisellä tai toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää asetyylisalisyylihappoa, on hänen käytettävä mahdollisimman pientä annosta mahdollisimman lyhyen aikaa.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

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

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

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

Siksi asetyylisalisyylihapon käyttö on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

### **Imetys:**

Asetyylisalisyylihappo ja sen aineenvaihduntatuotteet erittyvät äidinmaitoon pieninä määrinä.

Koska satunnaisesti käytettynä salisylaattien ei ole todettu aiheuttavan haittavaikutuksia lapselle, imetystä ei yleensä tarvitse keskeyttää. Käytettäessä lääkettä säännöllisesti tai suurempia annoksia (> 300 mg/vrk) imetys tulisi lopettaa varhain, koska lääke tällöin saattaa aiheuttaa haittaa vastasyntyneelle, jonka detoksikaatiokyky on vielä riittämätön.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Valmisteen ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Ruoansulatuskanava:

*Harvinaiset (>1/10 000, <1/1000):* Ruuansulatuskanavan tulehdus ja haavaumat.

*Hyvin harvinaiset (<1/10 000):* Ruuansulatuskanavan verenvuoto ja perforaatio.

*Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):* Ruuansulatuskanavan oireita, kuten ruuansulatusvaivoja ja mahakipuja, pahoinvointia, ripulia, oksentelua.

### Verisuonisto:

Asetyylisalisyylihappo altistaa vuotoille, koska se estää verihituleiden toimintaa. Tällaisia vuotoja ovat esim. perioperatiiviset vuodot, hematomat, nenäverenvuoto, vuoto urogenitaalielimistä ja ienvuoto.

*Harvinaiset (>1/10 000, <1/1000) tai hyvin harvinaiset (<1/10 000):* Harvoin tai erittäin harvoin ilmaantuu vakavia vuotoja, kuten vuoto ruuansulatuskanavassa, aivoverenvuoto (riski on suurentunut jos potilaalla on hoitamaton verenpaine tai jos hän käyttää muita veritukosmuodostusta estäviä lääkkeitä). Näissä tapauksissa on olemassa kuoleman riski.

Vuoto voi aiheuttaa akuutin tai kroonisen vuotoanemian (raudanpuuteanemian). Krooninen raudanpuutosanemia johtuu piilverenvuodosta ruuansulatuskanavassa. Tila on arvioitavissa laboratorioarvojen perusteella ja kliinisesti (uupumus, kalpeus ja heikentynyt äärisverenkierto).

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

*Hyvin harvinaiset (<1/10 000):* Vaikeat reaktiot kuten anafylaktinen šokki ja vaikeat ihoreaktiot.

*Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):* Yliherkkyysoireita ja niiden aiheuttamia laboratoriolöydöksiä ja kliinisiä löydöksiä voi liittyä asetyylisalisyylihapon käyttöön. Tällaisia reaktioita ovat mm. astma sekä lievät tai keskivaikeat reaktiot iholla, hengitysteissä, ruuansulatuskanavassa ja sydän- ja

verenkiertoelimissä. Esimerkkejä näistä reaktiosta ovat ihottuma, nokkosrokko, turvotus, kutina, nuha, nenän verekkyytys sekä sydän- ja verenkiertoelinten pettäminen.

Maksa ja sappi:

*Hyvin harvinaiset (<1/10 000):* Maksan transaminaasiarvojen kohoaminen.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

*Hyvin harvinaiset (<1/10 000):* Hypoglykemia.

Veri ja imukudos:

*Hyvin harvinaiset (<1/10 000):* Trombosytopenia. Vakavaa glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutosta (G6PD) sairastavilla potilailla on raportoitu esiintyneen hemolyysiä ja hemolyyttistä anemiaa.

Sydän:

*Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):* Sydämen toiminnanvajouksessa voi turvotustaipumus lisääntyä.

Munuaiset ja virtsatiet:

*Hyvin harvinaiset (<1/10 000):* Munuaisten toiminnan häiriöt ja äkillinen munuaisten vajaatoiminta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja

kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Salisylaattitoksisuus on mahdollinen, jos annosta > 100 mg/kg/vrk on käytetty yli 2 vuorokautta. Kuitenkin myös terapeutiset annokset voivat aiheuttaa yliannostusoireita. Aikuisille yli 10 g:n ja lapsille yli 4 g:n kerta-annos asetyylisalisyylihappoa voi olla hengenvaarallinen.

Yliannostustapauksissa on otettava heti yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan. Heti aloitettu hoito on tärkeää sekä aikuisille että lapsille, vaikka oireita ei vielä olisikaan havaittavissa.

**Krooniseen yliannostukseen** liittyviä oireita voi olla vaikea todeta. Ne liittyvät pääasiassa keskushermoston häiriöihin ('salisyliksi'). Oireita ovat huimaus, pyörtyys, tinnitus, kuurous, hikoilu, nopeutunut hengitys, pahoinvointi ja oksentelu, päänsärky ja sekavuus. Annoksen pienentäminen poistaa oireet. Tinnitusta voi ilmaantua, kun salisylaattipitoisuus plasmassa on 150–300 mikrog/ml. Kun pitoisuus on yli 300 mikrog/ml, yliannostuksen oireet ovat vakavampia, vaikka myrkytyksen vakavuuden astetta ei voi arvioida pelkästään pitoisuuden perusteella. Pitoisuudet 400 - 500 mikrog/ml voivat liittyä koomaan ja kuolemaan. Vakavassa myrkytyksessä voi esiintyä lämmönnousua, sydäimestä riippumaton keuhkopöhö, tukehtuminen, rytmihäiriöt, sydämenpysähdys, oliguria, anuria, hyperglykemia ja ketoosi sekä toksiseen enkefalopatiaan liittyvänä oireena keskushermoston lamautuminen, joka ilmenee sekavuutena, koomana ja kouristuksina.

**Akuutin yliannostuksen** oireita ovat happo-emästasapainon häiriöt. Lapsen akuutti salisylaattimyrkytys ilmenee usein metabolisena asidoosina. Asetyylisalisyylihappoa voi imeytyä lääkkeen ottamisen jälkeen vielä pitkään, jos potilaan mahalaukun tyhjeneminen on hidasta, jos mahalaukussa on konkrementteja tai jos

potilas on ottanut asetyylisalisyylihappoa depotvalmisteena. Spesifistä antidoottia ei ole. Asetyyliisalisyylihappomyrkytyksen hoito riippuu myrkytyksen vakavuudesta (lääkeaineen määrästä), potilaan tilasta ja kliinisistä oireista. Tavanomaisilla toimenpiteillä, kuten mahahuuhtelulla, lääkehiilen annolla, sekä tarvittaessa alkaalisella diureesilla, pyritään estämään vaikuttavan aineen imeytymistä verenkiertoon ja nopeuttamaan sen erittymistä elimistöstä. Lisäksi voivat olla tarpeen happo-emäs- ja elektrolyytitasapainon normalisointi, ruumiinlämmön säätelyjärjestelmän palauttaminen normaaliksi sekä hengityksen ylläpito.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Salisyylihappojohdokset, myös yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: N02BA01

Aspirin®-tabletit sisältävät asetyylisalisyylihappoa, joka on salisylaattiryhmään kuuluva tulehduskipulääke. Asetyyliisalisyylihappo on salisyylihapon esteri ja sillä on analgeettinen, antipyreettinen ja anti-inflammatorinen vaikutus. Sen vaikutukset perustuvat prostaglandiinisynteesiin osallistuvan syklo-oksigenaasin palautumattomaan estoon (prostaglandiini  $E_2:n$ , prostaglandiini  $I_2:n$  ja tromboksaani  $A_2:n$  muodostuminen estyvät).

Asetyyliisalisyylihappo vähentää perifeeristen hermopäätteiden herkkyyttä kiniineille ja muille kipu- ja tulehdusreaktioiden välittäjäaineille. Myös antipyreettinen vaikutus perustuu prostaglandiinisynteesin estoon.

Asetyyliisalisyylihapolla on myös trombosyyttien aggregaatiota eli kokkaroitumista estävä vaikutus, joka perustuu tromboksaani  $A_2:n$  synteesin estoon trombosyyteissä. Palautumaton syklo-oksigenaasin toiminnan estyminen on erityisen merkittävää trombosyyteissä, koska ne eivät kykene syntetisoimaan lisää tätä entsyymiä. Antitromboottinen vaikutus kestääkin koko trombosyytin elinajan, joka on 7 - 10 vrk.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Oraalisen annoksen jälkeen asetyylisalisyylihapon imeytyminen on nopeaa ja täydellistä. Imeytyessään ja imeydyttyään asetyylisalisyylihappo muuttuu salisyylihapoksi, joka on asetyylisalisyylihapon pääaineenvaihduntatuote. Asetyyliisalisyylihappopitoisuus plasmassa on suurimmillaan, kun lääkkeen otosta on kulunut 10–20 minuuttia, ja salisyylihappopitoisuus on suurimmillaan, kun lääkkeen otosta on kulunut 0,3–2,0 tuntia.

#### Jakautuminen

Lääkeaineen pitoisuus plasmassa vaikuttaa sen sitoutumiseen plasman proteiineihin ja sitoutuminen vaihtelee 66 - 98 %:n välillä (salisyylihappo). Suurten annosten jälkeen asetyylisalisyylihappoa on määritettävissä aivo-, selkäydin- ja nivelnesteistä. Salisyylihappo läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon.

#### Metabolia

Asetyyliisalisyylihappo hydrolysoituu sekä imeytymisen aikana että sen jälkeen salisyylihapoksi, jolla on myös analgeettinen, antipyreettinen ja anti-inflammatorinen teho. Asetyyliisalisyylihapon asetyyliryhmä lohkeaa hydrolyytisesti osittain jo ruuansulatuskanavan limakalvon läpi kulkiessaan, mutta pääosin tämä tapahtuu vasta maksassa.

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

#### Poistuminen elimistöstä

Salisyylihapon eliminaation kinetiikka riippuu annoksesta, koska sen metaboliaa säätelee maksan entsyymikapasiteetti. Eliminaation puoliintumisaika on 2–3 tuntia pienten annosten jälkeen. Suurempien,

kivun lievittämisessä käytettyjen annosten jälkeen puoliintumisaika voi olla jopa 15 tuntia. Salisyylihappo ja sen aineenvaihduntatuotteet erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Virtsan alkalisoituminen nopeuttaa erittymistä vähentämällä takaisinimeytymistä tubuluksessa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Asetyyლისalisyylihapon prekliininen turvallisuusprofiili tunnetaan hyvin.

Eläinkokeiden mukaan salisylaattit aiheuttavat suurina annoksina munuaisvaurioita.

#### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Tutkimuksissa ei ole havaittu, että asetyyლისalisyylihapolla olisi mutageenisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia.

#### Akuutti toksisuus

Aikuisille yli 10 g:n ja lapsille yli 4 g:n kerta-annos asetyyლისalisyylihappoa voi olla hengenvaarallinen. Kuoleman aiheuttaa yleensä hengityksen lakkaaminen.

Kun salisyylihappopitoisuudet plasmassa ovat 300 - 350 mikrog/ml, ilmaantuu usein myrkytysoireita. Pitoisuudet 400 - 500 mikrog/ml voivat johtaa koomaan ja kuolemaan.

#### Krooninen toksisuus

Asetyyლისalisyylihapolla ja sen metaboliitilla, salisyylihapolla on paikallinen limakalvoja ärsyttävä vaikutus. Jos ruuansulatuskanavassa on jo ennestään haavaumia, lisääntynyt verenvuototaipumus saattaa aiheuttaa vakavia verenvuotoja. Akuuteissa ja kroonisissa toksisuuskokeissa koe-eläimillä havaittiin suurten annosten jälkeen myös munuaisvaurioita.

#### Lisääntymistoksikologiset tutkimukset

Salisylaateilla on havaittu olevan teratogeenisiä vaikutuksia joillakin eläinlajeilla. Tutkimuksissa on raportoitu häiriöitä alkion kiinnittymisessä kohdun seinämään, sikiötoksisia vaikutuksia sekä oppimishäiriöitä syntymän jälkeen, joita altistuminen salisylaateille ennen syntymää on aiheuttanut. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtuvan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Selluloosajauhe, maissitärkkelys.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei tiedossa.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.



**6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C:ssa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

20, 50 ja 100 tablettia, polypropyleeni/alumiini- läpipainopakkaus.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Valmistetta ei tule käyttää viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer Oy, Pansiontie 47, 20210 Turku.

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

138

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.09.1964 / 17.4.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.9.2015