

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ASPIRIN® ZIPP 500 mg rakeet

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 500 mg asetyyლისalisyylihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet.

Valmisteen kuvaus

Valkoiset tai kellertävät rakeet.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Erilaiset särky-, reuma- ja kuumesairaudet, kuten esim. päänsärky, hammassärky, kuukautiskivut, hermosäryt, 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:

500 mg - 1000 mg (vastaa 1 - 2 annospussillista) 4 - 8 tunnin välein. Enimmäisannosta 4 g/vuorokausi ei pidä ylittää.

Pediatriset potilaat:

Yli 12-vuotiaat lapset: 500 mg kerta-annoksena (vastaa 1 annospussillista). Annos voidaan tarvittaessa toistaa 4 - 8 tunnin välein, enintään 3 kertaa vuorokaudessa.

Ei suositella ensisijaiseksi kuumelääkkeeksi lapsille.

Antotapa:

Annosrakeet kaadetaan suoraan kielelle. Rakeiden annetaan liueta suussa olevaan sylkeen ennen annoksen nielemistä. Vettä ei siis tarvitse juoda lääkkeen ottamisen yhteydessä. Rakeet tulisi mieluiten ottaa aterian jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys asetyyლისalisyylihapolle 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).

Yli 100 mg ylittävät vuorokausiannokset raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Aspirin Zipp rakeiden 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)
- heikentynyt munuaistoiminta (ks. kohta 4.5)
- heikentynyt maksan toiminta (ks. kohta 4.5)
- heikentynyt sydämen toiminta (ks. kohta 4.5)
- imetyksen aikana, jos käyttö on runsasta tai jatkuvaa (ks. kohta 4.6)
- glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasipuutos
- 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. Asetyyლისისყლიჰაპოჰიდოის ლოპეტამისა თლისი ჰარკისა ნაისილა, ჯოილა ონ ვაიკეუსია თულა რასაკისი თაი ჯოკა ოვა ლაპეტომუშოიდოსა.

Asetyyლისისყლიჰაპო საატაა ლაუკისა ბრონკოსპასმის ჯა ასტმაკოჰტაუსენ თაი მუონ ლიჰერკკუის რეაკციონ. პოტილათ, ჯოილა ონ კეუჰკოასტმა, კეუჰკოაჰტაუმატაუთი თაი მუონ კროონინ აჰტაუტავა კეუჰკოსაირაუს, ჰეინანუჰა თაი ნენაპოლიჰეჰეა თაი ჯოკა საავა ლიჰერკკუისოირეა (ესიმ. ლიჰერკკუისიჰოტუმაა, კუტინაა თაი ნოკოსროკოა) მუისა აინეისა ოვათ ერეტიჰის ალტიილა ნაილე რეაკციოილე.

Pediatriset potilaat:

Asetyyლისისყლიჰაპოვალმისეილათა ეი საოსიტელა ონსისიჯაისეკის კუმელააკკეეკის ლაპსილე ეიკა ნოორილე ილან ლააკარინ მაარაჰსტა, კოსკა კუმეისენ ჯა კუმეეტიომიენ ვირუსინფეკციოიდენ ჯჰედედსა ნე საატავათ ლისატა რეენ ოირეჰტიმან ვაარაა, ვაიკა სჰი-ჰეეჰეის ეი ოლე კიისტატონ. რეენ ოირეჰტიმა ონ ჰარვინაინენ, მუტა ჯოჰა ჰენგენვაარალინენ თილა, ჯოკა ონ ჰოიდეტავა ჰეტი. ოირეისიინ კუილუვათ აკუუტი ონკეფალოპატია ჯა მასან თოიმინთაჰირიოთ; ონსიოირეენა მმ. პიტკაან კესტავაა ოქსენტელა.

Valmiste sisältää 19 mg natriumia annospussia kohti, mikä on otettava huomioon vähäsuolaista ruokavaliota noudatettaessa.

Aspirin Zipp rakeet sisältävät fenyylialaniinilähteen (aspartaami), mikä on huomioitava jos henkilöllä on fenyyliketonia.

Asetyyლისისყლიჰაპო საატაა სუენტაა ვუოთავარაა ლეიკკაუსენ აიკაან ჯა ნიენ ჯალკენ (კოსკეე მუიოს პიენკირურგისია თოიმენპიეტი, კუტენ ჰამპაანპოისო), სილა ასეტილისისყლიჰაპო ინჰიბოი ვერიჰუიტაილენ კოკაროიტუმისა ჯა სიტენ ნიენ ვერენ ჰჰუეტიმისა ედისტავაა თოიმინთა. ტამა ვაიკუტუს ვოი ჯატკუა ვიელა მონთა ვუოროკაუტა ლააკიკუტისენ ლოპეტამისენ ჯალკენ.

Virtsahapon erittyminen elimistöstä vähenee henkilöillä, jotka käyttävät asetyyლისისყლიჰაპოა პიენინა ანნოკსინა. ჰერკილა პოტილაილა თამა საატაა ლაუკისა კიჰტიკოჰტაუსენ (კს. მუიოს კოჰთა 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheiset yhteisvaikutukset

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

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

Antikoagulantit, trombolyyttiset valmisteet, muut verihituleiden aggregaation estäjät, hemostaasin estäjät:

Suurentunut verenvuotoriski.

Systemiset glukokortikosteoridit, lukuun ottamatta korvaushoitona Addisonin taudissa käytettävää hydrokortisonia:

Asetyylisalisyylihapon samanaikainen käyttö glukokortikosteroidien kanssa saattaa lisätä ruuansulatuskanavan verenvuodon vaaraa.

Kortikosteroidihoito pienentää veren salisyalaattipitoisuutta lisäämällä salisyalaatin erittymistä. Tämä suurentaa salisyalaattitoksisuuden 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: Munuaisten prostaglandiinisynteesin väheneminen vähentää glomerulussuodosta, kun diureetteja käytetään yhdessä suurehkojen asetyylisalisyylihapoannosten kanssa.

Tulehduskipuläkkeet saattavat vähentää diureettien (aldosteroniantagonistien esim. spirinolaktonin ja 'loop'-diureettien esim. furosemidin) ja muiden verenpainelääkkeiden (esim. enalapriilin ja kaptopriilin) verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE:n estäjän/angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhtäaikaista käyttöä 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. Tulehduskipuläkkeen 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 yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

Muut tulehduskipuläkkeet yhdessä suurehkojen asetyylisalisyylihapoannosten kanssa:

Muiden tulehduskipuläkkeiden 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 eritysvähenee.

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 asetyylisalisyylihappoa, on hänen käytettävä mahdollisimman pientä annosta mahdollisimman lyhyen aikaa.

Raskaus:

Raskauden ja imetyksen aikaisesta käytöstä tulisi aina neuvotella lääkärin kanssa ja käytön hyötyhaittasuhdetta 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 epämuodostumariskiinkin 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 asetyylisalisyliihappoa ei pitäisi käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos ensimmäisellä tai toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää asetyylisalisyliihappoa, 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 asetyylisalisyliihapon käyttö on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Imetys:

Asetyylisalisyliihappo ja sen aineenvaihduntatuotteet erittyvät äidinmaitoon pieninä määrinä.

Koska satunnaisesti käytettynä salisyalaattien 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

Aspirin Zipp rakeiden ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Ruuansulatuskanava:

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

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

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

Verisuonisto:

Asetyylisalisyliihappo altistaa vuodoille, koska se estää verihituleiden toimintaa. Tällaisia vuotoja ovat esim. perioperatiiviset vuodot, hematoomat, 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 piiloverenvuodosta ruuansulatuskanavassa. Tila on arvioitavissa laboratorioarvojen perusteella ja kliinisesti (uupumus, kalpeus ja heikentynyt ääreisverenkierto).

Yleisoreet 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 verekyys 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.

Sydän:

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

Munuaiset ja virtsatiet:

Hyvin harvinaiset (<1/10 000): Munuaisten toiminnan häiriöt.

4.9 Yliannostus

Salisylaattitoksisuus on mahdollinen, jos annosta > 100 mg/kg 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 ('salisylismi'). Oireita ovat huimaus, pyöritys, 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 lämmön nousua, sydäimestä riippumaton keuhkopöhö, tukehtuminen, rytmihäiriöt, sydämenpysähdys, oliguria, anuria, hyperglykemia ja ketoosi sekä toksiseen enkefalopatiaan liittyvänä oireena keskushermoston lamauminen, joka ilmenee sekavuutena, koomana ja kouristuksina.

Akuutin yliannostuksen oireita ovat happo-emästatapainon häiriöt.

Lapsen akuutti salisylaattimyrkytys ilmenee usein metabolisena asidoosina. Asetyyylisalisyylihappoa 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 antidootia ei ole. Asetyyylisalisyylihappomyrkytyksen hoito riippuu myrkytyksen vakavuudesta (lääkeaineen määrästä), potilaan tilasta ja kliinisistä oireista. Tavanomaisilla toimenpiteillä, kuten mahahuuhtelulla, lääkehiilen annolla, sekä tarvittaessa alkalisella diureesilla, pyritään estämään vaikuttavan aineen imeytymistä verenkiertoon ja nopeuttamaan sen erittymistä elimistöstä. Lisäksi voivat olla tarpeen happo-emäs- ja elektrolyyttitasapainon normalisointi, ruumiinlämmön säätelyjärjestelmän palauttaminen normaaliksi sekä hengityksen ylläpito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Aspirin Zipp rakeet sisältävät asetyylisalisyylihappoa, joka on salisylaattiryhmään kuuluva tulehduskipulääke. Asetyylisalisyylihappo on salisyylihapon esteri ja sillä on analgeettinen, antipyreettinen ja anti-inflammatorinen vaikutus. Sen vaikutukset perustuvat prostaglandiinisynteesiin osallistuvan syklo-oksigenaasin palautumattomaan estoon (prostaglandiini E₂:n, prostaglandiini I₂:n ja tromboksaani A₂:n muodostuminen estyvät). Asetyylisalisyylihappo vähentää perifeeristen hermopäätteiden herkkyyttä kiniineille ja muille kipu- ja tulehdusreaktioiden välittäjäaineille. Myös antipyreettinen vaikutus perustuu prostaglandiinisynteesin estoon.

Asetyylisalisyylihapolla on myös trombosyyttien aggregaatiota eli kokkaroitumista estävä vaikutus, joka perustuu tromboksaani A₂: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. Asetyylisalisyylihappopitoisuus 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

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

Salisyylihapon pääasialliset aineenvaihduntatuotteet ovat glysiinin konjugaatit (salisyyluurihappo), 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.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Asetyyylisalisyylihapon prekliininen turvallisuusprofiili tunnetaan hyvin.

Eläinkokeiden mukaan salisylaattit aiheuttavat suurina annoksina munuaisvaurioita.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

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

Akuutti toksisuus

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

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

Krooninen toksisuus

Asetyyylisalisyylihapolla 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

Mannitoli, natriumvetykarbonaatti, mononatriumdivetytsitraatti, askorbiinihappo, kola-aromi (arabikumi, maltodekstriini), appelsiiniaromi (arabikumi, maltodekstriini), vedetön sitruunahappo, aspartaami (E951, fenyylialaniinin lähde).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tiedossa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ja 20 annospussia (laminoitu paperi/alumiini/LDPE tai PETP/alumiini/LDPE) pahvikotelossa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistetta ei tule käyttää viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Käyttämätön valmiste on toimitettava hävitettäväksi apteekkiin tai ongelmajätelaitokselle.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy, Pansiontie 47, 20210 Turku.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16587

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.2.2002/ 31.1.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.6.2011