

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primaspan 50 mg enterotabletti
Primaspan 100 mg enterotabletti
Primaspan 250 mg enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg, 100 mg tai 250 mg asetyyლისისyylihappoa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi. Valmiste sisältää laktoosia 26 mg (50 mg:n tabletti), 52 mg (100 mg:n tabletti) tai 51 mg (250 mg:n tabletti).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti.

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.

250 mg enterotabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kupera, kalvopäällystetty tabletti, halkaisija 9,2 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tilat, joissa tromboottisten ja tromboembolisten valtimotukosten vaara 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.

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.

Annostus maksan ja munuaisten vajaatoiminnassa:

Asetyyლისისyylihappoa tulisi käyttää varoen maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Asetyyლისისyylihapon käyttöä tulisi välttää mikäli mahdollista potilailla, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

Enterotabletit niellään kokonaisina runsaan nesteen kera.

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

- Hemofilia
- Hypoprotrombinemia
- Trombosytopenia
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusfiltraatio alle 30 ml/min)
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava
- Yli 100 mg ylittävät vuorokausiannokset raskauden viimeisen kolmanneksen aikana
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, salisyylihappojohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Asetyylisalisyylihappoa tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aikaisemmin todettu vatsahaava.

Lääkeainetta tulee käyttää harkiten alle 16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Virusinfektioiden yhteydessä asetyylisalisyylihappovalmisteet saattavat lisätä Reyen syndrooman riskiä.

Yliherkkyyttä asetyylisalisyylihapolle esiintyy n. 20 %:lla aikuispotilaista. Kuitenkin kliinisesti merkittävää yliherkkyyttä esiintyy vain n. 4 %:lla. Potilailla, joilla on astma, krooninen urtikaria tai nenäpolyppeja on lisääntynyt riski saada yliherkkyysreaktio (ks. myös kohta 4.8). Ristiallergiaa saattaa esiintyä kaikkien prostaglandiinisynteesiä estävien tulehduskipulääkkeiden kanssa.

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa *lupus erythematosusta* tai muita sidekudostauteja sairastavia potilaita, koska näissä potilasryhmissä on todettu lisääntyneitä hepatiitti- ja munuaisten vajaatoimintariskiä. Myös maksan, munuaisten sekä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tulee asetyylisalisyylihappoa käyttää varoen. Korkea ikä altistaa ruoansulatuskanavaan kohdistuville haittavaikutuksille.

Asetyylisalisyylihappo lisää vuotoriskiä, mikä tulee ottaa huomioon kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä. Päätös hoidon jatkamisesta tai keskeyttämisestä tulee perustua 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 vaaraa (ks. myös kohta 4.5).

Asetyylisalisyylihapon käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Asetyylisalisyylihappo-hoidon lopettamista tulisi harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

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

Apuaineet

Valmiste sisältää laktoosia 26 mg (50 mg tabletti), 52 mg (100 mg tabletti) tai 51 mg (250 mg tabletti).

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asetyyilisalisyylihapo voi lisätä veren hyytymistä estävien lääkkeiden (kuten hepariinin, kumariinirakenteisten antikoagulanttien tai trombosyyttiaggregaation estäjien) aiheuttamaa vuotoaaraa.

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyyilisalisyylihapon verihutaleiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti. Koska tähän liittyvä tieto on rajallista ja nonkliinisiin tutkimustuloksiin perustuva kliinisten vaikutusten arviointi kuitenkin on epävarmaa, ei selvää johtopäätöstä voida tehdä ibuprofeenin säännöllisestä käytöstä. Ibuprofeenin satunnaisella käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta (ks. kohta 5.1).

Metamitsoli saattaa vähentää asetyyilisalisyylihapon verihutaleiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta samanaikaisesti käytettynä. Siksi tätä yhdistelmää tulisi käyttää varoen potilaille, jotka käyttävät pieniannoksista asetyyilisalisyylihapoa kardiovaskulaariseksi suojaksi.

Muut tulehduskipulääkkeet, kortikosteroidit ja alkoholi voivat voimistaa asetyyilisalisyylihapon ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia.

Diureetit, ACE:n estäjät sekä angiotensiini II:n antagonistit: Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden 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 tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmä-lääkitystä aloitettaessa sekä määrävällein hoidon aikana. Diureetit voivat lisätä NSAID:ien munuaistoksisuutta.

Asetyyilisalisyylihapo estää metotreksaatin tubulaarista eritystä lisäten samalla lääkeaineen sytostaattivaikutusta. Lisäksi asetyyilisalisyylihapon on todettu lisänneen merkittävästi metotreksaatin sytotoksisen 7-OH-metotreksaattimetaboliitin plasmapitoisuuksia. Mikäli yhteiskäyttö on tarpeellista, tulee em. interaktio huomioida.

SSRI-lääkkeiden ja asetyyilisalisyylihapon yhteiskäytön on havaittu lisäävän GI-kanavan verenvuodon riskiä.

Asetyyilisalisyylihapo voi voimistaa sulfonamidien (myös sulfonamideja sisältävien yhdistelmävalmisteiden) vaikutuksia ja haittavaikutuksia.

Asetyyilisalisyylihapo voi lisätä vapaan ja farmakologisesti aktiivisen asetatsoliamidin pitoisuuksia, mikä on yksittäistapauksissa johtanut metaboliseen asidoosiin. Yhteiskäyttöä tulee välttää.

Asetyyilisalisyylihapo voi lisätä sulfonyyliureoiden verensokeria laskevaa vaikutusta.

Asetyyilisalisyylihapo voi lisätä plasman vapaan valproaatin pitoisuutta ja voimistaa valproaatin vaikutuksia. Yhteiskäytössä tulee seurata valproaatin mahdollisia haittavaikutuksia. Suuret annokset asetyyilisalisyylihapoa voivat vähentää fenytoiinin sitoutumista albumiiniin ja vähentää plasman kokonaisfenytoiinipitoisuutta. Vapaan fenytoiinin määrä ei kuitenkaan tavallisesti muutu, joten

yhteisvaikutuksella ei yleensä ole kliinistä merkitystä.

Digoksiinin, barbituraattien ja litiumin plasmapitoisuudet voivat nousta yhteiskäytössä asetyylisalisyylihapon kanssa.

Asetyylisalisyylihappo voi vähentää virtsahapon eritystä lisäävien kihtilääkkeiden (probenesidi) vaikutusta.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Matalat annokset (100 mg tai vähemmän/vrk):

Kliinisten tutkimusten perusteella 100 mg tai sitä pienempi vuorokausiannos vaikuttaa turvalliselta rajoitetussa, erityistä seuranta vaativassa obstetrisessä 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. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan 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 ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää asetyylisalisyylihappoa, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydän ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihutaleiden aggregaation estoon ja mahdollisesti vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

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

Tavanomaisella annostelulla rintamaitoon erittyvät lääkeainemäärät ovat sen verran pieniä, ettei niillä oleteta olevan haitallista vaikutusta imeväiseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Asetyylisalisyylihapolla ei ole vaikutuksia autolla ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

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 mahalaukun limakalvoa, ja mahalaukun ärsytysoireet ovat vähäisemmät kuin tavallisella päällystämättömällä tabletilla.

Pitkäaikaisessa käytössä suurilla annoksilla voi esiintyä salisyylimin oireita, kuten korvien soimista, päänsärkyä, huimausta, pahoinvointia, hikoilua, hyperventilaatiota ja joskus ripulia.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$ mukaan lukien yksittäiset raportit).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Veri ja imukudos	Pidentynyt vuotoaika, vähentynyt trombosyyttiaggregaatio		Anemia ¹⁾ , hypoprotrombinemia, trombosytopenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia
Ruoansulatus-elimistö	Ylävatsakipu, mahalaukun ja muun ruoansulatuskanavan haavaumat ja verenvuoto ¹⁾ , pahoinvointi, oksentelu	Ripuli	Ruoansulatuskanavan stenoosi
Maksa ja sappi			Maksavaurio, maksaentsyymien kohoaminen ²⁾ , Reyen oireyhtymä ³⁾
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	Stevens-Johnsonin tai Lyellin oireyhtymä, <i>erythema multiforme</i> , purppura, <i>erythema nodosum</i> , hemorraginen vaskuliitti
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten toiminnan häiriö, nesteretentio
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet (kuten urtikaria-angioödeema, keuhkoputkien supistuminen, nuha)		Anafylaktinen shokki

¹⁾ Yleensä raudanpuuteanemia. Myös kliinisesti oireeton ruoansulatuskanavan verenvuoto voi johtaa raudanpuuteanemiaan.

²⁾ Maksaan kohdistuvat haittavaikutukset ovat annosriippuvaisia, ja ne ovat yleisempiä sidekudostauteja sairastavilla potilailla sekä lapsilla.

³⁾ Reyen oireyhtymää saattaa esiintyä lapsilla ja nuorilla käytettäessä asetyylisalisyylihappoa virusinfektioiden yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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-emäs -tasapainon 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 lukuunottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC06.

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

Tulehdusreaktiossa monien prostaglandiinien ja prostasykliinien tuotanto kiihtyy. Asetyylisalisyylihapon kipua vähentävän vaikutuksen katsotaan johtuvan lähinnä kivulle herkistävien prostanoidien synteesin estosta (PGE₂, prostasykliini). Lääkeaineen tulehdusta vähentävä vaikutus liittyy PGE₂:n aikaansaaman vasodilataation estoon. PGE₂:n synteesin esto on myös asetyylisalisyylihapon kuumetta alentavan vaikutuksen taustalla.

Trombosyyttien aggregoitumista estävä vaikutus välittyy tromboksaani A₂:n synteesin eston kautta. Koska kypsät verihitaleet eivät kykene valmistamaan uutta COX-entsyymiä, kestää palautumattomasti vaikuttavan asetyylisalisyylihapon aggregoitumista estävä vaikutus lääkityksen lopettamisenkin jälkeen vielä useita päiviä; sen sijaan verisuonten endoteeli-solut kykenevät valmistamaan uutta COX-entsyymiä ja vasodilatoivan prostasykliinin synteesi toipuu nopeasti.

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon verihitaleiden 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 verihitaleiden 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.

Asetyyilisalisyylihapo 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 asetyyilisalisyylihapolla osoitettu olevan sydän- ja aivoinfarkteja ehkäisevä vaikutus. Sekundaariprofylaksiatutkimuksissa asetyyilisalisyylihapon on todettu vähentävän aivoiskeemisiä kohtauksia.

5.2 Farmakokineetiikka

Asetyyilisalisyylihapo imeytyy suun kautta otettuna lähes täydellisesti, enterotablettimuodon imeytymisessä esiintyy hieman variaatiota. Asetyyilisalisyylihapolla on merkittävä ensi-kierron metabolia. Pienillä annoksilla muuttumatonta asetyyilisalisyylihapoa ei tavata systeemisesti juuri lainkaan, vaan se muutetaan jo imeytymisvaiheen aikana sekä myös veressä ja maksassa salisyylihapoksi. Salisyylihapon farmakologiset vaikutukset ovat hyvin samanlaiset, mutta heikkomat/mg kuin kanta-aineen, mutta irreversiibelin trombosyyttien COX-entsyymien inaktivaation aiheuttaa vain asetyyilisalisyylihapo. Tavallista asetyyilisalisyylihapo-valmistetta käytettäessä (500 mg) maksimaaliset asetyyilisalisyylihapopitoisuudet 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. Salisyylihapo jakautuu laajasti elimistöön, läpäisee istukan ja erittyy myös rintamaitoon. Asetyyilisalisyylihapon plasman puoliintumisaika on n. 20 minuuttia. Salisyylihapon metabolia noudattaa annosriippuvaista kinetiikkaa puoliintumisaajan ollessa pienehköillä annoksilla (300 mg) n. 2,5–3 tuntia ja suurilla annoksilla (10 g) jopa 20 tuntia. Sitoutumisaste plasman proteiineihin riippuu määritysajankohdasta ja lääkeannoksesta. Lääkeaineen erityisesti tapahtuu munuaisten kautta joko vapaana tai konjugoituna salisyylihapona.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lääkeaineen pitkän käyttökokemuksen takia varhaiset toksisuustutkimukset eläimillä ovat olleet vähäisiä. Oraalisen asetyyilisalisyylihapon LD₅₀ 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 Kesto aika

Al/PVC/PE/PVDC-läpipainopakkaus: 2 vuotta.

HDPE-tölkki (50 mg, 100 mg): 2 vuotta.

HDPE-tölkki (250 mg): 3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

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.

250 mg: Valkoinen HDPE-tölkki, jossa kuivausainekapseli, ja HDPE-suljin; 100 enterotablettia.

Kaikkia pakkaus koot ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

50 mg enterotabletti: 10711

100 mg enterotabletti: 11441

250 mg enterotabletti: 8121

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

250 mg enterotabletti:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.3.1981

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.1.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Primaspan 50 mg enterotablett
Primaspan 100 mg enterotablett
Primaspan 250 mg enterotablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 50 mg, 100 mg eller 250 mg acetylsalicylsyra.

Hjälpämne med känd effekt: laktos. Läkemedlet innehåller 26 mg laktos (50 mg tablett), 52 mg laktos (100 mg tablett) eller 51 mg laktos (250 mg tablett).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett.

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.

250 mg enterotablett: Vit eller nästan vit, rund, konvex, filmdragerad tablett, diameter 9,2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tillstånd med ökad risk för trombotisk och tromboembolisk artäroklusion, 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.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos för förebyggande av kardiell och cerebral tromboembolisk artäroklusion 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.

Dosering vid nedsatt lever- och njurfunktion:

Acetylsalicylsyra ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Användning av acetylsalicylsyra ska om möjligt undvikas hos patienter med svårt nedsatt lever- eller njurfunktion.

Administreringsätt

Enterotabletterna sväljs hela med en riklig mängd vätska.

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

- Hemofili
- Hypoprotrombinemi
- Trombocytopeni
- Svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtration under 30 ml/min)
- Svårt nedsatt leverfunktion
- Aktivt ventrikel- eller duodenalsår
- Dygnsdoser över 100 mg under graviditets sista trimester
- Överkänslighet mot den aktiva substansen, salicylsyraderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Acetylsalicylsyra ska användas med försiktighet hos patienter med ventrikelsår i anamnesen.

Läkemedlet ska användas med försiktighet hos barn och ungdomar under 16 år. I samband med virusinfektioner kan acetylsalicylsyra öka risken för Reyes syndrom.

Överkänslighet mot acetylsalicylsyra förekommer hos cirka 20 % av vuxna patienter. Kliniskt signifikant överkänslighet förekommer dock endast hos cirka 4 %. Patienter med astma, kronisk urtikaria eller näspolyper har en ökad risk för överkänslighetsreaktioner (se även avsnitt 4.8). Korsallergi kan förekomma med alla antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel (NSAID) som hämmar syntesen av prostaglandin.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med *lupus erythematosus* eller andra bindvävsjukdomar, eftersom ökad risk för hepatit och nedsatt njurfunktion har konstaterats i dessa patientgrupper. Även patienter med nedsatt lever- och njurfunktion samt hjärtsvikt ska använda acetylsalicylsyra med försiktighet. Hög ålder predisponerar för biverkningar i magtarmkanalen.

Acetylsalicylsyra ökar risken för blödningar, vilket ska tas i beaktande vid kirurgiska åtgärder. 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 trombocyttaggregationshämmare ökar risken för blödningar (se även avsnitt 4.5).

Användning av acetylsalicylsyra kan försämra kvinnlig 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.

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.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 26 mg laktos (50 mg tablett), 52 mg laktos (100 mg tablett) eller 51 mg laktos (250 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 dosenheter, d.v.s. är näst intill

”natriumfritt”

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Acetylsalicylsyra kan öka risken för blödningar orsakade av antikoagulantia (inklusive heparin, kumarinantikoagulantia eller trombocytaggregationshämmare).

Baserat på experimentella data kan ibuprofen hämma effekten av låg dos acetylsalicylsyra på trombocytaggregationen vid samtidig användning. 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 (se avsnitt 5.1).

Metamizol kan minska effekten av acetylsalicylsyra på trombocytaggregationen vid samtidig användning. Därför ska denna kombination användas med försiktighet hos patienter som använder en låg dos acetylsalicylsyra som kardiovaskulärt skydd.

Övriga NSAID, kortikosteroider och alkohol kan förstärka biverkningar i magtarmkanalen orsakade av acetylsalicylsyra.

Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister: NSAID kan minska den blodtryckssänkande effekten av diuretika och andra antihypertensiva läkemedel. 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.

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.

Samtidig användning av SSRI-läkemedel och acetylsalicylsyra har observerats öka risken för gastrointestinal blödning.

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 acidosis. Samtidig användning ska undvikas.

Acetylsalicylsyra kan öka den hypoglykemiska effekten av sulfonureider.

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. 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.

Plasmakoncentrationen av digoxin, barbiturater och litium kan öka vid samtidig användning av acetylsalicylsyra.

Acetylsalicylsyra kan minska effekten av giktläkemedel (probenecid) som ökar utsöndringen av

urinsyra.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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 tillförelse av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt fosterdöd. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska acetylsalicylsyra användas endast då det är absolut nödvändigt. Om acetylsalicylsyra används av kvinnor som försöker bli gravida eller ges under den första och andra trimestern av graviditeten ska dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under graviditetens tredje trimester kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

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

Användning av prostaglandinsynteshämmare under sen graviditet utsätter modern och den nyfödda för:

- hämning av trombocyttaggregationen och möjlig förlängd blödningstid, som kan förekomma redan vid låga doser
- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

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

Vid normala doser är läkemedelsmängden som utsöndras i modersmjölken så liten att den inte förväntas ha någon skadlig effekt på barnet som ammas.

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 tablettorna ingen lokal irriterande effekt på magslemhinnan och orsakar mindre irritation i magsäcken än en vanlig odragerad tablett.

Vid långvarig användning av höga doser kan symtom på salicylism uppstå, inklusive öronsusningar, huvudvärk, yrsel, illamående, svettningar, hyperventilation och ibland diarré.

Biverkningsfrekvensen definieras enligt följande:

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$ inklusive enstaka rapporter).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodet och lymfsystemet	Förlängd blödningstid, minskad trombocyttaggregation		Anemi ¹⁾ , hypoprotrombinemi, trombocytopeni, agranulocytos, aplastisk anemi
Magtarmkanalen	Övre buksmärtor, sår och blödning i magsäcken och i övriga delar av magtarmkanalen ¹⁾ , illamående, kräkningar	Diarré	Stenos i magtarmkanalen
Lever och gallvägar			Leverkada, förhöjning av leverenzym ²⁾ , Reyes syndrom ³⁾
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag	Stevens-Johnsons eller Lyells syndrom, <i>erythema multiforme</i> , purpura, <i>erythema nodosum</i> , hemorragisk vaskulit
Njurar och urinvägar			Störning i njurfunktionen, vätskeretention
Immunsystemet	Överkänslighetssymtom (inklusive urtikaria-angioödem, bronkkonstriktion, snuva)		Anafylaktisk chock

¹⁾ Vanligtvis järnbristanemi. Även kliniskt symptomfria blödningar i magtarmkanalen kan leda till järnbristanemi.

²⁾ Leverbiverkningarna är dosberoende och vanligare hos patienter med bindvävssjukdomar och hos barn.

³⁾ Reyes syndrom kan förekomma hos barn och ungdomar vid användning av acetylsalicylsyra i samband med virusinfektioner.

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 Överdoser

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 acidosis, 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 acidosis, 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 K₁-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, trombocyt aggregationshämmande medel exklusive heparin, ATC-kod: B01AC06.

Acetylsalicylsyra är ett trombocyt aggregationshämmande 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, prostacyclin och även tromboxaner från arakidonsyra.

Vid inflammationsreaktioner ökar produktionen av flera prostaglandiner och prostacycliner. Den analgetiska effekten av acetylsalicylsyra anses huvudsakligen bero på hämning av syntesen av smärtsensibiliserande prostanoider (PGE₂, prostacyclin). Den antiinflammatoriska effekten av läkemedlet är relaterad till hämning av PGE₂-inducerad vasodilatation. Hämning av PGE₂-syntesen ligger också bakom den antipyretiska effekten av acetylsalicylsyra.

Den trombocyt aggregationshämmande effekten medieras genom hämning av syntesen av tromboxan A₂. Eftersom mogna trombocyter inte är kapabla till att syntetisera nytt COX-enzym, varar den irreversibla trombocyt aggregationshämmande effekten av acetylsalicylsyra ännu flera dagar efter avslutad behandling; däremot är endotelceller i blodkärlen kapabla att syntetisera nytt COX-enzym och syntesen av vasodilaterande prostacyclin återhämtar sig snabbt.

Experimentella data tyder på att ibuprofen kan hämma effekten av låg dos acetylsalicylsyra på trombocyt aggregation 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 trombocyt aggregation. 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

Vid peroral administrering absorberas acetylsalicylsyra nästan fullständigt, viss variation i absorptionen av enterotablettformen förekommer. 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 lever. De farmakologiska effekterna av salicylsyra är i stort sett likadana, men svagare/mg än för moderssubstanten, men den irreversibla inaktiveringen av trombocyternas COX-enzym orsakas endast av acetylsalicylsyra. 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. Salicylsyra distribueras i stor utsträckning i kroppen, passerar placenta och utsöndras även i bröstmjölk. Halveringstiden för acetylsalicylsyra i plasma är ca 20 minuter. 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). Plasmaproteinbindningsgraden beror på tidpunkten för analys och läkemedelsdos. 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 LD₅₀ hos råttor 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-bliester: 2 år.
HDPE-burk (50 mg, 100 mg): 2 år.
HDPE-burk (250 mg): 3 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-bliester; 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.

250 mg: Vit HDPE-burk med torkmedelskapsel och HDPE-förslutning; 100 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
250 mg enterotablett: 8121

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

50 mg enterotablett:

Datum för det första godkännandet: 8.4.1992
Datum för den senaste förnyelsen: 15.1.2009

100 mg enterotablett:

Datum för det första godkännandet: 25.4.1994
Datum för den senaste förnyelsen: 15.1.2009

250 mg enterotablett:

Datum för det första godkännandet: 11.3.1981
Datum för den senaste förnyelsen: 15.1.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.7.2020