

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Disperin 100 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 100 mg asetyylisalisyylihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, tasainen, viistoreunainen, päällystämätön tabletti, jossa on jakouurre. Halkaisija 8 mm. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eri syistä johtuvat särkytilat sekä kuume- ja reumaattiset sairaudet.

Tilat, joissa tromboembolisten valtimotukosten riski on lisääntynyt, kuten esim.

- lyhykestoinen aivovaltimoverenkierron häiriö (TIA)
- epästabili angina pectoris
- sepelvaltimoiden revaskularisaatio
- sydän- tai aivoinfarktin uusiutumisen ehkäisy.

Voidaan käyttää akuutin sydäninfarktin ensiapuna.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Eri syistä johtuvissa särky- ja kuumetiloissa 500–1 000 mg 2–3 kertaa päivässä.

Reumaattisissa tulehdussairauksissa annostus on yksilöllinen, tavallisimmin 3 000–5 000 mg/vrk jaettuna 3–4 annokseen.

Sydän- ja aivoperäisten tromboembolisten valtimotukosten estossa 50–300 mg/vrk.

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.

Jatkuvaan käyttöön vain lääkärin ohjeen mukaan.

Pediatriset potilaat

Reumaattisissa tulehdussairauksissa 30–60 mg/kg/vrk (2 g/m²/vrk) jaettuna 3–4 annokseen. Korkein suositeltava vuorokausiannos on 70 mg/kg/vrk, jota ei pidä ylittää.

Muissa indikaatioissa:

2–3 v.	12–16 kg	100–150 mg	1–3 kertaa vrk:ssa
4–6 v.	17–23 kg	200 mg	1–3 kertaa vrk:ssa
7–14 v.	24–50 kg	250–500 mg	1–3 kertaa vrk:ssa

Jatkuvaan käyttöön ja alle 2-vuotiaille lapsille vain lääkärin ohjeen mukaan. Ei suositella ensisijaiseksi kuumelääkkeeksi lapsille ja nuorille.

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Disperin-valmiste on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). 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

Tabletit otetaan suun kautta runsaan nestemäärän kera.

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

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
- aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava
- vuototaipumus, esimerkiksi hemofilian tai trombosytopenian vuoksi
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusfiltraatio alle 30 ml/min)
- vaikea maksan vajaatoiminta
- vaikea sydämen vajaatoiminta
- 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, keuhkohtaumatauti 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 verenkiertosaireus, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, nestevajaus, suuri leikkaus, sepsis tai vakavat verenvuodot) käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä asetyylisalisyylihapo saattaa lisätä edelleen munuaisten toiminnanvajausten ja akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

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

Korkea ikä altistaa ruoansulatuskanavaan kohdistuville haittavaikutuksille.

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

Asetyylisalisyylihapo 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. Asetyylisalisyylihapo-hoidon lopettamista on harkittava naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa (ks. kohta 4.6).

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

Pediatriiset potilaat

Asetyylisalisyylihapovalmisteita 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

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 verihiiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet:

Asetyyliisalisyylihapo voimistaa veren hyytymistä estävien lääkkeiden (kuten hepariinin, kumariinirakenteisten antikoagulanttien tai trombosyyttiaggregaation estäjien) aiheuttamaa vuotoriskiä.

Systeemisesti käytetyt glukokortikoidit, lukuun ottamatta Addisonin taudin yhteydessä korvaushoitona käytettyä hydrokortisonia:

Asetyyliisalisyylihapo samanaikainen käyttö glukokortikosteroidien kanssa saattaa lisätä ruoansulatuskanavan verenvuodon ja haavaumien riskiä. Veren salisylaattipitoisuudet pienenevät kortikosteroidihoidon aikana ja hoidon loputtua salisylaattiannostuksen riski kasvaa, sillä kortikosteroidit lisäävät salisylaattien eliminaatiota.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID):

Tulehduskipulääkkeet, kuten ibuprofeeni ja naprokseeni, voivat heikentää asetyyliisalisyylihapon verihiiutaleiden 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 asetyyliisalisyylihapon kardiovaskulaarista suojavaikutusta.

Muiden tulehduskipulääkkeiden vaikutukset ja haittavaikutukset, eritoten haavaumat ja vuodot ruoansulatuskanavassa saattavat lisääntyä asetyyliisalisyylihapon 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 verensuonlääkkeiden (esim. enalapriilin ja kaptopriilin) verensuonlääkettä laskevaa vaikutusta. ACE:n estäjän/angiotensiini II -reseptorin salpaajan 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. Tulehduskipulääkkeen ja ACE:n estäjän/angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhdistelmää on käytettävä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden on oltava riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta on harkittava yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävällein hoidon aikana. Diureetit voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden (eli NSAID:ien) munuaistoksisuutta.

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

Asetyyliisalisyylihapo estää metotreksaatin tubulaarista eritystä lisäten samalla lääkeaineen sytostaattivaikutusta. Lisäksi asetyyliisalisyylihapon 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 asetyyliisalisyylihapon yhteiskäytön on havaittu lisäävän GI-kanavan verenvuodon riskiä.

Hiilihappoanhydraasin estäjät:

Salisylaatti-intoksikaatiota voi esiintyä suurten salisylaattiannosten ja hiilihappoanhydraasin estäjien yhteiskäytössä.

Sulfonamidit:

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

Diabeteslääkkeet, mm. insuliini ja sulfonyyliureat:

Asetyyliisalisyylihapo voi lisätä sulfonyyliureoiden verensokeria laskevaa vaikutusta.

Valproiinihappo:

Asetyyliisovalproaatin käyttö voi lisätä plasman vapaan valproaatin pitoisuutta ja voimistaa valproaatin vaikutuksia. Yhteiskäytössä on seurattava valproaatin mahdollisia haittavaikutuksia.

Fenytoiini:

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

Virtsahapon erittymistä lisäävät lääkkeet, kuten probenesidi:

Asetyyliisovalproaatin käyttö voi vähentää virtsahapon eritystä lisäävien kihtilääkkeiden (probenesidi) vaikutusta.

Digoksiini:

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

Metamitsoli:

Metamitsoli saattaa vähentää asetyyliisovalproaatin verihäviöiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta samanaikaisesti käytettynä. Siksi tätä yhdistelmää on käytettävä varoen potilaille, jotka käyttävät pieniannoksista asetyyliisovalproaattia kardiiovaskulaariseksi suojaksi.

Barbituraatit ja litium:

Barbituraattien ja litiumin pitoisuudet plasmassa voivat nousta asetyyliisovalproaatin vaikutuksesta.

Alkoholi:

Asetyyliisovalproaatin 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 seuranta vaativassa obstetrisessä käytössä.

Yli 100 mg/vrk ja enintään 500 mg/vrk annokset:

Kliinistä kokemusta yli 100 mg/vrk ja enintään 500 mg/vrk annosten käytöstä ei ole riittävästi. Siksi alla olevat suositukset 500 mg/vrk ja sitä suuremmista annoksista koskevat myös tätä annosalueetta.

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 käyttö on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläimillä tehtyjen tutkimusten perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

Asetyyliisovalproaatin 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 asetyylisalisyylilihappoa ei pitäisi käyttää raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää asetyylisalisyylilihappoa, hänen on käytettävä mahdollisimman pientä annosta mahdollisimman lyhyen aikaa. Oligohydramnionin ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seuranta, kun asetyylisalisyylilihapolle on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Asetyyliäsalisyylilihapon käyttö on lopetettava, mikäli oligohydramnion tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana saattaa altistaa sikiön:

- sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikaiselle valtimotiehyen kuroumalle/sulkeutumiselle ja keuhkovaltimopaineen nousulle)
- munuaisten toimintahäiriölle (ks. yllä olevat tiedot).

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

- verihituleiden 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 asetyylisalisyylilihappoannokset ovat vasta-aiheisia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3). Enintään 100 mg/vrk annoksia saa käyttää vain tiukan obstetrisen seurannan alaisena.

Imetys

Asetyyliäsalisyylilihappo erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä.

Koska satunnaisesti käytettynä salisylaattien ei ole 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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valmisteen ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

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		Asetyyllisäisylihapon aiheuttama hengitystiesairaus
Ruoansulatuselimistö	Dyspepsia, maha-suolikanavan kipu ja vatsakipu, ruoansulatuskanavan tulehdus ja verenvuoto ³	Ienverenvuoto, ruoansulatuskanavan eroosio ja haavaumat	Ruoansulatuskanavan limakalvon perforaatio	Suolen tukkeava kalvosairaus (intestinal diaphragm disease, IDD)
Maksa ja sappi		Maksan vajaatoiminta	Transaminaasi-arvojen kohoaminen	
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 asetyylisäisylihappoa 100 mg annoksella ja 6 276 tutkittavaa jotka saivat lumelääkettä. Keskimääräinen asetyylisäisylihappoaltistus 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 asetyylisäisylihapolla ja lumelääkkeellä raportoitiin samalla yleisyydellä, < 0,1 %.

⁴ Vakavien allergisten reaktioiden yhteydessä.

⁵ Potilailla, joilla munuaisten toiminta tai verenkierto on heikentynyt.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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 salisyalaattipitoisuus yli 5 mmol/l (yli 690 mg/l) viittaa vakavaan myrkytykseen. Hitaasti lääkeainetta vapauttavilla valmisteilla seerumin salisyalaattipitoisuus 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 tajunnan taso, 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 salisyalaatin 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 lääkkeaineet, aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia. ATC-koodi: B01AC06.

Asetyylisalisyylihapolla on analgeettinen, antipyreettinen ja anti-inflammatorinen vaikutus.

Etenkin puskuroimaton asetyylisalisyylihappo aiheuttaa mahan limakalvon eroosioita ja mikroskooppista verenvuotoa. Terapeuttisia annoksia käytettäessä noin 70 %:lla ihmisistä on okkultin vuodon määräksi todettu 2–6 ml verta vuorokaudessa. Puskurin lisääminen asetyylisalisyylihappovalmisteeseen vähentää ulosteesta mitatun veren määrää. Disperin-valmisteissa asetyylisalisyylihappo on puskuroitu voimakkaana antasideina tunnetuilla alumiiniaminoasetaatilla ja magnesiumoksidilla.

Asetyylisalisyylihapon käyttö tromboottisten valtimosairauksien ehkäisyssä perustuu sen vaikutukseen prostaglandiinisynteesiin osallistuvan syklo-oksigenaasientsyymin inhibitiolla, jolloin verihiihtaleiden aggregaatiota edistävä tromboksaanin synteesi vähenee. Asetyylisalisyylihappo estää syklo-oksigenaasia myös verisuonten endoteelisoluissa ja tämän johdosta vasodilatoivan ja verihiihtaleiden takertuvuutta estävän prostasykliinin synteesiä. Käytettäessä pieniä annoksia asetyylisalisyylihapon vaikutus tromboksaanisynteesiin on kuitenkin suurempi kuin prostasykliinisynteesiin. Asetyylisalisyylihapolla on lisäksi jonkin verran K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden aktiivisuutta vähentävä vaikutus, joka nopeuttaa verihiihtaleista lähtöisin olevan hiihtaleita aggregoivan ADP:n metaboliaa ja mahdollisesti sen lipo-oksigenaasia estävä vaikutuskin vähentää jossain määrin verihiihtaleiden takertuvuutta.

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon verihiihtaleiden 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.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Asetyyylisalisyylihappo imeytyy nopeasti ja täydellisesti mahasta ja paksusuolesta. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–2 tunnin kuluessa. Nopeus riippuu mm. mahan täyttyneisyysasteesta ja happamuudesta.

Jakautuminen

Salisyylaatit sitoutuvat plasman proteiineihin 80–90-prosenttisesti.

Biotransformaatio

Asetyyylisalisyylihappo hydrolysoituu nopeasti salisyylihapoksi, jolla on myös anti-inflammatorinen, analgeettinen ja antipyreettinen teho.

Salisyylihapon biologinen hyötyosuus on 100 %. Kahden tunnin kuluttua elimistössä tavataan vain salisyylihappoa ja sen metaboliitteja. Metaboliiteista gentisiinihapolla on hieman vahvempi anti-inflammatorinen teho kuin salisyylihapolla. Päämetaboliitit ovat tehottomia glysiinin ja glukuronihapon konjugaatteja.

Eliminaatio

Salisyylihapon eliminaation kinetiikka riippuu annoksesta, koska sen metaboliaa säätelee maksan entsyymikapaseetti. Asetyyylisalisyylihapon eliminaation puoliintumisaika on 15–20 minuuttia, salisyylihapon noin 2–3 tuntia. Suuria annoksia käytettäessä metaboliakyky kyllästyy ja puoliintumisaika myrkytysannoksilla on 20 tuntia. Keskimäärin neljännes salisyylihaposta erittyy sellaisenaan virtsaan, määrä riippuu suuresti virtsan pH:sta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei uutta tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dihydroksialumiiniaminoasetaatti
Magnesiumoksidi
Selluloosa, mikrokiteinen
Kroskarmelloosinatrium
Natriumlauryylisulfaatti
Talkki
Steariinihappo
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Hydrattu kasviöljy

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C) pakkaus tiiviisti suljettuna, koska valmiste on herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-tölkki, jossa kuivausainekapseli; HDPE-kierrekorkki; 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10777

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.9.1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.11.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.1.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Disperin 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 100 mg acetylsalicylsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit eller nästan vit, rund, jämn, odragerad tablett med fasade kanter och brytskåra. Diametern är 8 mm. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Smärttillstånd av olika orsaker samt feber- och reumatiska sjukdomar.

Tillstånd där risken för tromboemboliska artäroklusioner är förhöjd, såsom t.ex.

- kortvarig cirkulationsstörning i cerebrala artärer (TIA)
- instabil angina pectoris
- revaskularisering av kransartärerna
- förebyggande av återfall av hjärt- eller hjärninfarkt.

Kan användas som första hjälp vid akut hjärtinfarkt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Vid smärt- och febertillstånd av olika orsaker 500–1 000 mg 2–3 gånger per dag.

Vid reumatiska inflammationssjukdomar är doseringen individuell, vanligtvis 3 000–5 000 mg/dygn fördelat på 3–4 doser.

Vid prevention av kardiella eller cerebrala tromboemboliska artäroklusioner 50–300 mg/dygn.

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

För kontinuerligt bruk endast enligt läkarordination.

Pediatrik population

Vid reumatiska inflammationssjukdomar 30–60 mg/kg/dygn (2 g/m²/dygn) fördelat på 3–4 doser. Den högsta rekommenderade dygnsdosen är 70 mg/kg/dygn, som inte ska överskridas.

Vid andra indikationer:

2–3 år	12–16 kg	100–150 mg	1–3 gånger per dygn
4–6 år	17–23 kg	200 mg	1–3 gånger per dygn
7–14 år	24–50 kg	250–500 mg	1–3 gånger per dygn

För kontinuerligt bruk och för barn under 2 år endast enligt läkarordination. Rekommenderas inte som primärt febernedsättande läkemedel för barn och ungdomar.

Leversvikt

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

Njursvikt

Disperin är kontraindicerat för patienter med svår njursvikt (se avsnitt 4.3). Disperin 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).

Administreringsätt

Tabletterna tas oralt tillsammans med en riklig mängd vätska.

Vid akut hjärtinfarkt ska den första tabletten tuggas sönder före den sväljs, vilket påskyndar absorptionen av acetylsalicylsyra.

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)
- aktivt sår i magen eller tolvfingertarmen
- blödningsbenägenhet, på grund av t.ex. hemofili eller trombocytopeni
- svår njursvikt (glomerulär filtration under 30 ml/min)
- svår leversvikt
- svår hjärtsvikt
- 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 för acetylsalicylsyra förekommer hos ca 20 % av vuxna patienter, men kliniskt betydande överkänslighet förekommer endast hos ca 4 %. Patienter med bronkialastma, kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) eller annan kronisk obstruktiv lungsjukdom, hörsnuva 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 NSAID-läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen.

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.

Hög ålder predisponerar för biverkningar i matsmältningskanalen.

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 blödningsrisken, vilket ska beaktas i samband med kirurgiska ingrepp (inklusive små kirurgiska ingrepp, såsom tandutdragning). Den trombocyttaggregationshämmande effekten varar i flera dagar efter användning av acetylsalicylsyra. Beslut om att fortsätta eller avbryta behandlingen ska grundas på en noggrann utvärdering kring risker för patienten, där både risken för trombotiska komplikationer och blödningskomplikationer beaktas.

Samtidig användning av acetylsalicylsyra med antikoagulantia (t.ex. warfarin eller heparin) eller trombocyttaggregationshämmare ökar blödningsrisken (se även avsnitt 4.5).

Användningen av acetylsalicylsyra kan försvaga fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. Avbrytande av acetylsalicylsyrabehandlingen bör övervägas hos kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller deltar i infertilitetsundersökningar (se avsnitt 4.6).

Redan vid låga doser minskar acetylsalicylsyra utsöndringen av urinsyra. Därför kan det utlösa gikt hos patienter som redan från tidigare har en minskad utsöndring av urinsyra.

Pediatriska patienter

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. Orsaks sambandet är dock inte obestritt. Reyes syndrom är ett sällsynt men även livshotande tillstånd som måste behandlas omedelbart. Symtom inkluderar akut encefalopati och nedsatt leverfunktion; som första symtom bl.a. långvariga kräkningar.

Hjälpämnen

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 trombocyttaggregationshämmande läkemedel:

Acetylsalicylsyra förstärker blödningsrisken, som orsakas av läkemedel som hämmar blodkoagulationen (såsom heparin, kumarin-antikoagulantia eller trombocyttaggregationshämmare).

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 trombocyttaggregationshämmande effekten av 15 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-receptorblockerare:

NSAID-läkemedel kan minska den blodtryckssänkande effekten hos diuretika (aldosteronantagonister, t.ex. spironolakton, och "loop"-diuretika, t.ex. furosemid) och andra blodtryckssänkande medel (t.ex. enalapril och kaptopril). Samtidig administrering av ACE-hämmare/angiotensin II-receptorblockerare med cyklooxygenashämmare kan leda till försvagad njurfunktion hos patienter som redan tidigare haft störningar i njurfunktionen (t.ex. patienter som lider av uttorkning och äldre patienter). En följd av detta kan vara akut njursvikt, som vanligtvis ändå är reversibel. En kombination av NSAID-läkemedel och ACE-hämmare/angiotensin II-receptorblockerare bör användas med försiktighet, speciellt hos äldre patienter. Patienterna bör vara tillräckligt hydrerade och övervakning av njurarnas funktion ska övervägas vid inledning av en kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen. Diuretika kan öka njurtoxiciteten av NSAID-läkemedel.

I kombination med metotrexat, om dosen av metotrexat är mindre än 15 mg per vecka:

Acetylsalicylsyra hämmar den tubulära utsöndringen av metotrexat och ökar då substansens cytostatiska effekter. Därtill har det konstaterats att acetylsalicylsyra i betydande grad ökar plasmakoncentrationen av metotrexats cytotoxiska metabolit 7-OH-metotrexat. Om samtidig användning är nödvändig ska ovannämnd interaktion beaktas.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI):

Samtidig användning av SSRI-läkemedel och acetylsalicylsyra har observerats öka blödningsrisken i GI-kanalen.

Karbanhydrashämmare:

Salicylatförgiftning kan förekomma vid samtidig användning av höga salicylatdoser med karbanhydrashämmare.

Sulfonamider:

Acetylsalicylsyra kan öka koncentrationen av fritt och farmakologiskt aktivt acetazolamid vilket i enstaka fall har lett till metabolisk acidosis. Samtidig användning ska undvikas.

Diabetesläkemedel, t.ex. insulin och sulfonureider:

Acetylsalicylsyra kan öka den blodsockersänkande effekten hos sulfonureider.

Valproinsyra:

Acetylsalicylsyra kan öka koncentrationen av fritt valproat i plasma och förstärka effekten hos valproat. Vid samtidig användning ska möjliga biverkningar av valproat följas.

Fenytoin:

Höga doser av acetylsalicylsyra kan minska bindningen av fenytoin till albumin och minska den totala koncentrationen av fenytoin i plasma. Mängden fritt fenytoin förändras ändå vanligtvis inte och interaktionen har i allmänhet inte någon klinisk betydelse.

Läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra, såsom probenecid:

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

Digoxin:

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

Metamizol:

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

Barbiturater och litium:

Koncentrationerna av barbiturater och litium i plasma kan öka på grund av acetylsalicylsyrans effekt.

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

GraviditetLåga doser (100 mg eller lägre/dygn):

Kliniska studier tyder på att doser upp till 100 mg/dygn förefaller säkra vid begränsad obstetrisk användning som kräver särskild uppföljning.

Doser över 100 mg/dygn och upp till 500 mg/dygn:

Det finns otillräcklig klinisk erfarenhet av doser över 100 mg/dygn och upp till 500 mg/dygn. Därför gäller nedanstående rekommendationer för doser på 500 mg/dygn och däröver även för detta dosintervall.

500 mg eller högre/dygn:

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 (se ovan).

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

- hämning av trombocyttaggregation 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/dygn kontraindicerat under den tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3). Doser upp till och inklusive 100 mg/dygn får endast användas under strikt obstetrisk övervakning.

Amning

Acetylsalicylsyra utsöndras i bröstmjolk 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

Inga effekter på förmågan att köra bil eller använda maskiner har observerats.

4.8 Biverkningar

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

Frekvenserna för biverkningarna har definierats enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga 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	Tinnitus			

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
balansorgan				
Hjärtat				Hjärt- och andningssymtom ⁴
Blodkärl		Blåmärken	Blödning, intramuskulär blödning	Blödning i samband med operation
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Näsblödning, rinit	Nästappa		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 Överdoser

En toxisk engångsdos av acetylsalicylsyra är ca 150 mg/kg och en livshotande dos är över 300 mg/kg. En koncentration av salicylat i serum över 5 mmol/l (över 690 mg/l) tyder på en allvarlig förgiftning.

Hos preparat med långsam frisättning av läkemedlet kan koncentrationen av salicylat i serum stiga ännu under 2–3 dygns tid.

Symtom och fynd

Illamående, kräkningar, dehydrering, blödningar, hyperventilation, respiratorisk alkalos, metabolisk acidosis, hypokalemi, hypoglykemi, hypertermi, tinnitus, konfusion, sänkt medvetandegrad, konvulsioner, hypotension, arytmier.

Behandling

En specifik antidot saknas. Vid lindrig förgiftning är behandlingen i huvudsak symtomatisk. Absorptionen kan minskas genom upprepad administration av medicinskt kol och tarmsköljning. Det är viktigt att följa och korrigera vätske-, elektrolyt- och syra-basbalansen. När möjlig acidosis, dehydrering och hypokalemi har korrigerats kan utsöndringen av salicylat i urinen försnabbas med alkalisk diures (målsättningen är pH 7,5–8,5 i urinen). Vid svår förgiftning ges K1-vitamin 10 mg i.m. eller långsamt i.v. för att förhindra blödningar. Om blödningar förekommer kan färsk frusen plasma ges. Hemodialys eller hemoperfusion är indicerat vid svår förgiftning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antikoagulantia, trombocyttaggregationshämmande medel, exkl heparin, ATC-kod: B01AC06.

Acetylsalicylsyra har en analgetisk, antipyretisk och antiinflammatorisk effekt.

Speciellt obuffrad acetylsalicylsyra orsakar erosion av slemhinnan i magen och mikroskopiska blödningar. Vid användningen av terapeutiska doser har det hos ca 70 % av patienterna konstaterats att mängden dold blödning är 2–6 ml per dygn. Genom att tillsätta en buffert till acetylsalicylsyrapreparatet minskar mängden blod som mäts i avföringen. Acetylsalicylsyran i Disperin har buffrats med aluminiumaminoacetat och magnesiumoxid, som är kända kraftiga antacida.

Användningen av acetylsalicylsyra som prevention vid arteriella trombotiska sjukdomar baserar sig på dess effekt på prostaglandinsyntesen där det ingående cyklooxygenasenzymet hämmas, vilket minskar syntesen av tromboxan som stimulerar trombocyttaggregationen. Acetylsalicylsyra hämmar också cyklooxygenas i blodkärlens endotelceller vilket hämmar syntesen av prostacyclin som fungerar vasodilaterande och trombocyttaggregationshämmande. Vid användning av acetylsalicylsyra i låga doser är effekten på tromboxansyntesen större än på prostacyclinsyntesen. Acetylsalicylsyra minskar också i någon mån aktiviteten hos K-vitaminberoende koagulationsfaktorer. Detta försnabbar metabolismen av ADP, som har sitt ursprung i trombocyter, och som har en trombocyttaggregerande effekt samt dess lipooxygenas hämmande effekt minskar möjligtvis också i någon mån trombocyttaggregationen.

Experimentella data har visat att ibuprofen kan hämma den effekt som lågdos acetylsalicylsyra har på trombocyttaggregationen om dessa två läkemedel används samtidigt. I en studie där en dos på 400 mg ibuprofen administrerades antingen 8 timmar före eller 30 minuter efter en acetylsalicylsyrados på 81 mg i en läkemedelsform med snabb absorption, konstaterades en minskad effekt av ASA på tromboxansyntesen och trombocyttaggregation. Eftersom denna information är begränsad och utvärdering av de kliniska effekterna som baseras på icke-kliniska forskningsresultat ändå är osäkert, kan inga klara slutsatser dras angående regelbunden användning av ibuprofen. En sporadisk användning av ibuprofen har troligtvis inte en kliniskt signifikant effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Acetylsalicylsyra absorberas snabbt och fullständigt från magen och tjocktarmen. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås inom 0,5–2 timmar. Hastigheten beror bl.a. på magens fyllnadsgrad och aciditet.

Distribution

Salicylater binds till plasmaproteiner 80–90-procentigt.

Metabolism

Acetylsalicylsyra hydrolyseras snabbt till salicylsyra, som även har antiinflammatorisk, analgetisk och antipyretisk effekt.

Salicylsyrans biotillgänglighet är 100 %. Efter 2 timmar förekommer endast salicylsyra och dess metaboliter i kroppen. Av metaboliterna har gentisinsyra en något starkare antiinflammatorisk effekt än salicylsyra. Huvudmetaboliterna är överksamma konjugat av glycin och glukuronsyra.

Eliminering

Eliminationskinetiken för salicylsyra är dosberoende, eftersom dess metabolism regleras av leverns enzymkapacitet. Halveringstiden för eliminering hos acetylsalicylsyra är 15–20 minuter och för salicylsyra ca 2–3 timmar. Vid höga doser blir metabolismförmågan mättad, och halveringstiden för förgiftningsdoser är 20 timmar. I medeltal utsöndras en fjärdedel av salicylsyran oförändrad i urinen, men mängden beror kraftigt på urinens pH.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga nya data.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dihydroxialuminiumaminoacetat
Magnesiumoxid
Cellulosa, mikrokristallin
Kroskarmellosnatrium
Natriumlaurilsulfat
Talk
Stearinsyra
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Hydrogenerad vegetabilisk olja.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i rumstemperatur (15–25 °C), i väl tillsluten förpackning, eftersom preparatet är fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk, med en torkmedelkapsel; HDPE-skruvlock; 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10777

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.9.1992

Datum för den senaste förnyelsen: 8.11.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.1.2025