

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bartal 100 mg enterotabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 100 mg asetyylisalisyylihappoa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

100 mg: Laktoosimonohydraatti .....60 mg tablettia kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

Bartal 100 mg: valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 8,1 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Sydäninfarktin sekundäärinen ennaltaehkäisy.
- Sydän- ja verisuonitautien ennaltaehkäisy potilailla, joilla on stabiili angina pectoris.
- Aiempi epästabiili angina pectoris, pois lukien akuutti vaihe.
- Siirteen tukkeutumisen ennaltaehkäisy sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen jälkeen.
- Sepelvaltimon angioplastia, pois lukien akuutti vaihe.
- Ohimenevien aivoverenkiertohäiriöiden (TIA) ja iskeemisten aivoverisuonitapahtumien sekundäärinen ennaltaehkäisy, kun aivoverenvuoto on poissuljettu.

Bartal-valmisteen käyttöä hätätilanteissa ei suositella. Valmistetta käytetään vain sekundääriseen ennaltaehkäisyyn pitkäaikaisen hoidon yhteydessä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

*Sydäninfarktin sekundäärinen ennaltaehkäisy:*

Suositteltu annos on 100 mg kerran vuorokaudessa.

*Sydän- ja verisuonitautien ennaltaehkäisy potilailla, joilla on stabiili angina pectoris:*

Suositteltu annos on 100 mg kerran vuorokaudessa.

*Aiempi epästabiili angina pectoris, pois lukien akuutti vaihe:*

Suositteltu annos on 100 mg kerran vuorokaudessa.

*Siirteen tukkeutumisen ennaltaehkäisy sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen jälkeen:*

Suositteltu annos on 100 mg kerran vuorokaudessa.

*Sepelvaltimon angioplastia, pois lukien akuutti vaihe:*

Suositteltu annos on 100 mg kerran vuorokaudessa.

*Ohimenevien aivoverenkiertohäiriöiden (TIA) ja iskeemisten aivoverisuonitapahtumien sekundäärinen ennaltaehkäisy, kun aivoverenvuoto on poissuljettu:*

Suositteltu annos on 100-300 mg kerran vuorokaudessa.

Tätä lääkettä ei saa käyttää suurempina annoksina ilman lääkärin määräystä. Annos ei saa olla yli 300 mg vuorokaudessa.

Annostuksessa on otettava huomioon kansalliset ja paikalliset hoitosuosituksot.

#### Iäkkäät

Asetyyliisalisyylihappoa on yleisesti ottaen käytettävä varovasti iäkkäille potilaille, sillä heillä on lisääntynyt haittavaikutusten vaara. Jos potilaalla ei ole vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, tavanomainen aikuisille käytettävä annos on suositeltava (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Hoito on arvioitava uudelleen säännöllisin väliajoin.

#### Pediatriset potilaat

Asetyyliisalisyylihappoa ei saa antaa lapsille ja alle 16-vuotiaille nuorille ilman lääkärin määräystä, elleivät odotettavissa olevat hyödyt ole suuremmat kuin riskit (ks. kohta 4.4).

#### Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on nieltävä kokonaisuena riittävän nestemäärän kanssa (1/2 lasillista vettä). Tableteissa on enteropäällystys, joka estää suoliston ärsyntyntymistä. Sen vuoksi tabletteja ei saa murskata, jakaa eikä pureskella.

#### Hoidon kesto

Pitkäaikainen hoito pienimmällä mahdollisella annoksella.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai prostaglandiinisyntetaasin estäjille (esim. tietyt astmapotilaat, jotka voivat saada astmakohtauksen tai pyörtyä) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen tai aiempi, toistuva peptinen haavauma ja/tai mahan/suoliston verenvuoto tai muu verenvuoto, kuten aivoverenvuoto.
- Verenvuototaipumus; hyytymishäiriöt, kuten hemofilia ja trombosytopenia.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- Vaikea sydämen vajaatoiminta.
- Yli 100 mg:n vuorokausiannokset viimeisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.6).
- Metotreksaatti yli 15 mg:n viikkoannoksina (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Bartal-valmiste ei sovellu käytettäväksi tulehduslääkkeenä, kipulääkkeenä tai kuumelääkkeenä.

Suositteluaan käytettäväksi aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille. Tätä lääkevalmistetta ei suositella käytettäväksi alle 16-vuotiaille lapsille ja nuorille, elleivät odotettavissa olevat hyödyt ole suuremmat kuin riskit. Asetyyliisalisyylihappo voi osaltaan vaikuttaa Reyen oireyhtymän kehittämiseen joillekin lapsille.

Verenvuodon ja vuotoajan pitenemisen riski on suurentunut etenkin kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä ja niiden jälkeen (myös pienissä toimenpiteissä, kuten hampaan poistossa). Lääkettä on käytettävä varoen ennen kirurgisia toimenpiteitä, hampaiden poistot mukaan lukien. Hoito voi olla tarpeen keskeyttää tilapäisesti.

Bartal-valmistetta ei suositella käytettäväksi, jos potilaalla on runsaat kuukautiset, koska se voi lisätä kuukautisvuotoa.

Bartal-valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on kontrolloimaton hypertensio ja kun potilaalla on aiemmin ollut maha- tai pohjukaissuolihaava tai verenvuotoja tai hän saa antikoagulanttihoitoa.

Potilaiden on ilmoitettava lääkärille epätavallisista verenvuodoista. Jos ilmenee ruuansulatuskanavan verenvuoto tai haavauma, hoito on lopetettava.

Tulehduskipulääkkeiden käyttö voi heikentää munuaisten toimintaa, joten asetyylisalisyylihappoa on käytettävä varoen hoidettaessa potilaita, joiden munuaisten tai maksan toiminta on keskivaikeasti heikentynyt (käyttö on vasta-aiheista, jos vajaatoiminta on vaikeaa), ja potilaille, joiden elimistö on kuivunut. Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, maksan toimintakokeita on seurattava säännöllisesti.

Asetyylisalisyylihapo saattaa edistää bronkospasmeja ja astmakohtauksia tai muita yliherkkyysoireyksiä. Riskitekijöitä ovat astma, heinänuha, nenäpolyypit tai krooniset hengitystiesairaudet. Sama pätee potilaisiin, joilla on ollut muiden aineiden aiheuttamia allergisia reaktioita (esim. ihoreaktioita, kutinaa tai nokkosihottumaa).

Asetyylisalisyylihapon käytön yhteydessä on harvoin raportoitu vaikeita ihoreaktioita, mukaan lukien Steven-Johnsonin oireyhtymä (ks. kohta 4.8). Bartal-valmisteen käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita yliherkkyyden merkkejä.

Läkkäät potilaat ovat erityisen alttiita tulehduskipulääkkeiden, myös asetyylisalisyylihapon, haittavaikutuksille, etenkin ruuansulatuskanavan verenvuodoille tai perforaatiolle, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.2). Jos pitkäaikainen hoito on tarpeen, potilaan tilaa on arvioitava säännöllisesti.

Bartal-valmisteen yhteiskäyttö muiden hemostaasia muuttavien lääkkeiden (esim. antikoagulanttien, kuten varfariinin, trombolyyttien, verihutaleiden estäjien, tulehduslääkkeiden ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien) kanssa ei ole suositeltavaa, ellei se ole ehdottomasti välttämätöntä, koska samanaikainen käyttö voi suurentaa verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.5). Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilasta on suositeltavaa seurata tarkasti verenvuodon merkkien varalta.

Hoidossa on oltava varovainen, jos potilas käyttää samaan aikaan muita lääkkeitä, jotka voivat lisätä haavaumariskiä, kuten suun kautta otettavia kortikosteroideja, selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä ja deferasiroksia (ks. kohta 4.5).

Pieninä annoksina käytettynä asetyylisalisyylihapo vähentää virtsahapon eritystä. Kihtikohtauksia voi sen vuoksi esiintyä potilailla, joiden virtsahapon erittyminen on alentunutta (ks. kohta 4.5).

Bartal-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on glukoosi-6-fosfataasidehydrogenaasin puutos.

Bartal-valmiste saattaa voimistaa sulfonyyliureoiden ja insuliinien käyttöön liittyvää hypoglykeemisten vaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5).

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Vasta-aiheiset yhdistelmät

*Metotreksaatti (annostus > 15 mg/viikko):*

Metotreksaatti ja asetyylialisyylihapo voimistavat yhdessä käytettyinä metotreksaatin hematologista toksisuutta, sillä asetyylialisyylihapo vähentää metotreksaatin puhdistumaa munuaisten kautta. Metotreksaatin (annostus > 15 mg/viikko) samanaikainen käyttö Bartal-valmisteen kanssa on sen vuoksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

### Yhdistelmät, joita ei suositella

*Urikosuuriset aineet, esim. probenesidi, sulfiinipyratsoni*

Salisylaattit kumoavat probenesidin ja sulfiinipyratsonin vaikutuksen. Yhdistelmää on vältettävä.

### Yhdistelmät, joiden käyttöön liittyy varoituksia tai jotka on otettava huomioon

*Antikoagulantit ja trombolyytit, esim. kumariini, hepariini, varfariini, alteplaasi*

Suurentunut verenvuotoriski, joka johtuu trombosyyttien toiminnan estymisestä, pohjukais-suolen limakalvon vaurioitumisesta ja suun kautta otettavien antikoagulanttien syrjäytymisestä niiden plasman proteiinien sitoutumiskohdilta. Vuotoaikaa pitää seurata (ks. kohta 4.4). Asetyyli-alisyylihapoa ei pidä aloittaa etenkään alteplaasihoidon ensimmäisten 24 tunnin aikana potilaille, joilla on akuutti aivohalvaus. Samanaikaista käyttöä ei siten suositella.

*Verihiutaleiden estäjät (esim. klopidogreeli, tiklopidiini, silostatsoli ja dipyridamoli) ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet, kuten sertraliini tai paroksetiini)*

Ruoansulatuselimestön verenvuodon vaara on suurentunut (ks. kohta 4.4).

*Diabeteslääkkeet, kuten sulfonyyliureat ja insuliini*

Salisylaattit voivat voimistaa diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta. Diabeteslääkkeen annostusta voi sen vuoksi olla tarpeen pienentää hieman käytettäessä suuria annoksia salisylaatteja. Veren glukoosipitoisuuden mittauksia on suositeltavaa lisätä.

*Digoksiini ja litium*

Asetyyli-alisyylihapo heikentää digoksiinin ja litiumin erittymistä munuaisissa, jolloin niiden pitoisuudet plasmassa kasvavat. Plasman digoksiini- ja litiumpitoisuuksien seuranta on suositeltavaa asetyyli-alisyylihapohoidon alussa ja lopussa. Annosta voi olla tarpeen säätää.

*Diureetit ja verenpainelääkkeet*

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Verenpainetta on tarkkailtava huolellisesti. ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja kalsiumsalpaajien käyttö samanaikaisesti käyttö suuriannoksisen asetyyli-alisyylihapohoidon kanssa suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä. Loop-diureetit: Akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, joka johtuu munuaisten prostaglandiinisynteesin vähenemisen aiheuttamasta glomerulusten suodatusnopeuden pienemisestä. Potilaan nesteyttäminen ja munuaisten toiminnan seuraaminen hoidon alussa on suositeltavaa. Jos lääkettä käytetään yhdessä verapamiilin kanssa, myös vuotoaikaa on seurattava.

*Hiilihappoanhydraasin estäjät (asetatsoliamidi)*

Samanaikainen käyttö voi aiheuttaa voimakasta asidoosia ja lisätä keskushermostotoksisuutta.

*Systeemiset kortikosteroidit*

Asetyyli-alisyylihapon ja kortikosteroidien samanaikainen käyttö voi suurentaa ruoansulatuskanavan haavauman ja verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.4).

*Metotreksaatti (annostus < 15 mg/viikko):*

Metotreksaatti ja asetyylisalisyylihappo voivat samanaikaisesti käytettyinä voimistaa metotreksaatin hematologista toksisuutta, sillä asetyylisalisyylihappo vähentää metotreksaatin puhdistumaa munuaisten kautta. Veriarvot on sen vuoksi tarkistettava viikoittain yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Tavanomaista tiiviimpi seuranta on tarpeen, jos potilaan munuaisten toiminta on lievästikin heikentynyt tai jos potilas on iäkäs.

#### *Muut tulehduskipulääkkeet*

Haavaumien ja ruuansulatuskanavan verenvuotojen riski on suurentunut synergististen vaikutusten vuoksi.

#### *Ibuprofeeni*

Kokeellisen tiedon perusteella ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon trombosyyttiaggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti. Koska tähän liittyvä tieto on rajallista ja *ex vivo* -tietoihin perustuva kliinisten vaikutusten arviointi on kuitenkin epävarmaa, ei voida tehdä selvää johtopäätöstä ibuprofeenin säännöllisestä käytöstä. Ibuprofeenin satunnaisella käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta (ks. kohta 5.1).

#### *Metamitsoli*

Metamitsoli saattaa heikentää asetyylisalisyylihapon verihituleiden aggregaatiota estävää vaikutusta, kun näitä lääkeaineita otetaan samanaikaisesti. Siksi tätä yhdistelmää on käytettävä varoen potilailla, jotka ottavat pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa sydämen suojaukseen.

#### *Siklosporiini, takrolimuusi*

Tulehduskipulääkkeiden ja siklosporiinin tai takrolimuusin samanaikainen käyttö saattaa lisätä siklosporiinin ja takrolimuusin munuaistoksisia vaikutuksia. Jos näitä aineita ja asetyylisalisyylihappoa käytetään samanaikaisesti, munuaisten toimintaa on seurattava.

#### *Valproaatti*

Asetyylisalisyylihapon on raportoitu vähentävän valproaatin sitoutumista seerumin albumiiniin, jolloin valproaatin vakaan tilan vapaat plasmapitoisuudet kasvavat.

#### *Fenytoiini*

Salisylaatti vähentää fenytoiinin sitoutumista plasman albumiiniin. Sen vuoksi plasman kokonaisfenytoiinipitoisuus voi pienentyä, mutta vapaan fenytoiinin osuus voi suurentua. Sitoutumaton pitoisuus ja sitä kautta hoitoteho eivät näyttäisi muuttuvan merkittävästi.

#### *Alkoholi*

Alkoholin ja asetyylisalisyylihapon samanaikainen käyttö suurentaa ruuansulatuskanavan verenvuodon riskiä.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

#### *Pienet annokset (enintään 100 mg/vuorokausi):*

Kliinisten tutkimusten mukaan enintään 100 mg/vrk annokset vaikuttavat turvallisilta rajoitetussa obstetrisessä käytössä, joka edellyttää erityistä seuranta.

#### *Annos 100–500 mg/vuorokausi:*

Annoksista 100–500 mg/vrk ei ole riittävästi kliinistä tietoa. Sen vuoksi myös tällä annosalueella pätevät seuraavat suositukset, jotka koskevat vähintään 500 mg:n vuorokausiannoksia.

#### *Annos vähintään 500 mg/vrk:*

Prostaglandiinisynteesin estyminen voi vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai alkion tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että keskenmenon ja

sydämen epämuodostumien ja vatsahalkion vaara on suurentunut, jos prostaglandiinisynteesiä estäviä lääkkeitä käytetään raskauden alkuvaiheessa. Sydämen ja verisuoniston epämuodostumien absoluuttinen riski suureni alle 1 prosentista noin 1,5 prosenttiin. Riskin uskotaan suurenevan annoksen ja hoidon keston mukaan. Prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden antamisen on osoitettu johtavan eläimillä alkiokuolemien lisääntymiseen ennen implantaatiota ja implantaation jälkeen sekä alkion ja sikiön kuolleisuuden lisääntymiseen. Myös erilaisten epämuodostumien, kuten sydämen ja verisuonten epämuodostumien, ilmaantuvuuden on ilmoitettu lisääntyneen, kun eläimille on annettu prostaglandiinisynteesiä estäviä lääkkeitä organogeneesin aikana.

Asetyyylisalisyylihappoa ei saa antaa ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos raskaaksi tulemistä yrittävä nainen tai ensimmäisellä tai toisella raskauskolmanneksella raskaana oleva nainen käyttää asetyyylisalisyylihappoa, annoksen on oltava mahdollisimman pieni ja hoitoajan mahdollisimman lyhyt.

Kaikki prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet saattavat altistaa sikiön kolmannella raskauskolmanneksella

- sydämeen ja keuhkoihin kohdistuvalle toksisuudelle (myös valtimotiehyen ennenaikaiselle sulkeutumiselle ja keuhkoverenpainetaudille)
- munuaisten toimintahäiriöille, jotka voivat edetä munuaisten vajaatoiminnaksi ja joihin liittyy lapsiveden niukkuutta.

Käyttö raskauden loppupuolella voi aiheuttaa äidille tai vastasyntyneelle

- verenvuotoajan mahdollista pitenemistä; kyseessä on veren hyytymistä estävä vaikutus, joka voi ilmetä jo hyvin pienillä annoksilla
- kohdun supistusten estymistä, mikä johtaa synnytyksen viivästymiseen tai pitenemiseen.

Asetyyylisalisyylihapon 100 mg:n tai sitä suuremmat vuorokausiannokset ovat näin ollen vasta-aiheisia viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

#### Imetys

Rintamaitoon erittyy pieniä määriä salisylaatteja ja niiden metaboliitteja. Koska tähän mennessä ei ole raportoitu imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia, lyhytaikaista käyttöä suositellulla annoksella ei tarvitse keskeyttää imetyksen aikana. Pitkäaikaisen ja/tai suurempien annosten käytön yhteydessä imetys on keskeytettävä.

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

Tutkimuksia Bartal-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Asetyyylisalisyylin farmakodynaamisten ominaisuuksien ja haittavaikutusten perusteella ei ole odotettavissa, että valmiste aiheuttaisi vaikutuksia reaktiokykyyn ja ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

- 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 arviointiin)

|                  | Yleinen                             | Melko yleinen | Harvinainen  | Tuntematon  |
|------------------|-------------------------------------|---------------|--|---|
| Veri ja imukudos | Verenvuototaipumuksen lisääntyminen |               | Trombosytopenia, granulocytoosi, aplastinen anemia | Verenvuotoja, joihin liittyy vuotoajan piteneminen, esimerkiksi |

|  | Yleinen                                    | Melko yleinen        | Harvinainen  | Tuntematon  |
|--|--|----------------------|--|---|
|  |  |                      |  | nenäverenvuoto, ienverenvuoto. Oireet voivat jatkua 4–8 päivän ajan asetyylisalisyylihapon käytön lopettamisesta. Näin ollen kirurgisiin toimenpiteisiin voi liittyä suurentunut verenvuotoriski. Ilmeinen (verioksennus, mustat veriulosteet) tai piilevä ruoansulatuskanavan verenvuoto, joka voi johtaa raudanpuuteanemian (yleisempi käytettäessä suuria annoksia). |
| Immuunijärjestelmä                       |  |                      | Yliherkkyysoireet, angioedeema, allerginen edeema, anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien sokki |   |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus            |  |                      |  | Hyperurikemia, hypoglykemia   |
| Hermosto                                 |  |                      | Kallonsisäinen verenvuoto  | Päänsärky, heitehuimaus   |
| Kuulo ja tasapainoelin                   |  |                      |  | Kuulon heikkeneminen, tinnitus  |
| Verisuonisto                             |  |                      | Verenvuotoinen vaskuliitti   |   |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina |  | Nuha, hengenahdistus | Bronkospasmi, astmaohtaukset   |   |
| Ruoansulatuselimistö                     | Dyspepsia, pahoinvointi, oksentelu, ripuli |                      | Vaikea ruoansulatuskanavan verenvuoto  | Maha- tai pohjukaissuolen haava ja perforaatio  |
| Maksa ja sappi                           |  |                      | Reyen oireyhtymä   | Maksan vajaatoiminta, maksaentsyymiarvojen nousu  |
| Iho ja ihonalainen kudos                 |  | Nokkosihottuma       | Steven-Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, purppura,                                     |   |

|                           | Yleinen | Melko yleinen | Harvinainen                                    | Tuntematon   |
|---------------------------|---------|---------------|--|--|
|                           |         |               | kyhmyruusu,<br>monimuotoinen<br>punavihoittuma |  |
| Munuaiset ja virtsatiet   |         |               |  | Munuaisten toiminnan heikentyminen, akuutti munuaisten vajaatoiminta |
| Sukupuolielimet ja rinnat |         |               | Runsaat kuukautiset                            |  |

#### 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Vaikka yksilöiden väliset vaihtelut ovat suuria, toksinen annos on yleensä aikuisilla noin 200 mg/kg ja lapsilla noin 100 mg/kg. Asetyylihalisylihapon tappava annos on 25–30 grammaa. Jos plasman salisylaattipitoisuus on yli 300 mg/l, kyseessä on myrkytys. Vaikea toksisuus on yleensä kyseessä, jos pitoisuus plasmassa on aikuisilla yli 500 mg/l ja lapsilla yli 300 mg/l. Yliannostus voi olla haitallinen iäkkäille potilaille ja etenkin pienille lapsille (hoitoon liittyvä yliannostus tai usein toistuva tahaton myrkytys voi johtaa kuolemaan).

#### Keskivaikean myrkytyksen oireet

Tinnitus, kuuloaistin häiriöt, päänsärky, heitehuimaus, sekavuus ja ruoansulatuskanavan oireet (pahoinvointi, oksentelu ja vastakipu).

#### Vaikean myrkytyksen oireet

Oireet liittyvät happo-emästatapainon vaikeaan häiriöön. Ensimmäinen oire on hyperventilaatio, joka johtaa respiratoriseen alkaloosiin. Hengityskeskukseen lama johtaa respiratoriseen asidoosiin. Lisäksi salisylaatin vuoksi esiintyy metabolista asidoosia.

Koska oireita ei nuorilla lapsilla usein havaita ennen myrkytyksen myöhäisvaihetta, he ovat silloin yleensä asidoositilassa.

Lisäksi voi esiintyä seuraavia oireita: hypertermia ja hikoilu, jotka johtavat elimistön kuivumiseen; levottomuus, kouristukset, aistiharhat ja hypoglykemia. Hermostolama voi johtaa koomaan, sydämen ja verisuoniston romahdukseen tai hengityslamaan.

#### Hoito

Toksisen annoksen ottanut potilas tarvitsee sairaalahoitoa. Jos kyseessä on keskivaikea myrkytys, potilasta on yritettävä oksennuttua.

Jos se ei onnistu, vatsahuuhtelua voidaan yrittää tunnin kuluessa siitä, kun potilas on ottanut huomattavan määrän lääkettä. Myöhemmin annetaan lääkehiiltä (adsorboiva aine) ja natriumsulfaattia (laksatiivi).

Lääkehiili voidaan antaa kerta-annoksena (50 g aikuiselle, 1 g/painokilo enintään 12-vuotiaalle lapselle).



Virtsan alkalisointi (250 mmol NaHCO<sub>3</sub>, kolmen tunnin ajan) ja virtsan pH:n seuranta. Jos kyseessä on vaikea myrkytys, suositeltava hoito on hemodialyysi. Muita oireita hoidetaan oireenmukaisesti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

Asetyyლისისილიჰაპო estää verihituleiden aktivoitumista: se asetyloi verihituleiden syklo-oksigenaasia ja estää siten tromboksaani A<sub>2</sub>:n synteesiä. Tromboksaani A<sub>2</sub> on verihituleista vapautuva fysiologisesti aktivoiva aine, jolla ajatellaan olevan merkitystä ateromatoottisten leesioiden komplikaatioissa. TXA<sub>2</sub>-synteesin esto on palautumatonta, koska trombositit, joissa ei ole tumaa, eivät pysty syntetisoimaan uutta syklo-oksigenaasia (koska ne eivät pysty syntetisoimaan proteiinia) asetyლისისილიჰაპონ asetyloiman syklo-oksigenaasin tilalle.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Annettaessa toistuvasti 20–325 mg:n annoksia entsyymin aktiivisuus alenee 30–95 %. Koska sitoutuminen on luonteeltaan pysyvää, vaikutus kestää trombositin koko eliniän (7–10 vuorokautta). Estovaikutus ei lievene pitkäkestoisessa hoidossa, ja entsyymiaktiivisuus alkaa palautua asteittain verihituleiden uusiutuessa 24–48 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä. Asetyyლისისილიჰაპო pidentää verenvuotoaikaa keskimäärin noin 50–100 %, mutta yksilöllistä vaihtelua esiintyy. Kokeellisen tiedon perusteella ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyლისისილიჰაპონ trombositia aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti. Tutkimuksessa, jossa annettiin 400 mg:n ibuprofeenikerta-annos joko enintään 8 tuntia ennen 81 mg:n nopeasti imeytyvää asetyლისისილიჰაპოannosta tai 30 minuutin aikana sen jälkeen, asetyლისისილიჰაპონ vaikutukset tromboksaanin synteesiin ja trombositia aggregaatioon heikkenivät. Koska tähän liittyvä tieto on rajallista ja *ex vivo* -tietoihin 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

Suun kautta otettu asetyლისისილიჰაპო imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja täydellisesti. Ensisijainen imeytymispaikka on proksimaalinen ohutsuoli. Merkittävä osa annoksesta hydrolysoituu kuitenkin salisyylipoksi jo suolenseinämässä imeytymisen aikana. Hydrolyysin aste vaihtelee imeytymisnopeuden mukaan.

Asetyyლისისილიჰაპონ enimmäispitoisuudet plasmassa havaitaan noin 3,5 tunnin ja salisyylipohjon enimmäispitoisuudet noin 4,5 tunnin kuluttua siitä, kun Bartal-enterotabletit on otettu paastotilassa. Jos tabletit otetaan ruoan kanssa, enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 3 tuntia myöhemmin kuin paastotilassa.

#### Jakautuminen

Asetyyლისისილიჰაპო ja sen tärkein metaboliitti, salisyylipohjo, sitoutuvat pitkälti plasman proteiineihin, etenkin albumiiniin, ja jakautuvat nopeasti elimistön kaikkiin osiin. Salisyylipohjon proteiineihin sitoutumisen aste vaihtelee voimakkaasti sekä salisyylipohjon että albumiinin pitoisuuksien mukaan. Asetyyლისისილიჰაპონ jakautumistilavuus on noin 0,16 l/painokilo. Salisyylipohjo diffundoituu hitaasti nivelnesteeseen, läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon.

#### Biotransformaatio

Asetyyylisalisyylihapo metaboloituu nopeasti salisyylihapoksi. Puoliintumisaika on 15–30 minuuttia. Salisyylihapto muuntuu puolestaan pääasiassa glysiiniksi ja glukuronihappoknjugaateiksi. Lisäksi muodostuu pieniä määriä gentisiinihappoa.

Salisyylihapon eliminaatiokinetiikka on annosriippuvaista, koska maksaentsyymikapasiteetti rajoittaa aineenvaihduntaa. Tämän vuoksi eliminaation puoliintumisaika vaihtelee ja on 2–3 tuntia pienten annosten, 12 tuntia tavanomaisten analgeettisten annosten ja 15–30 tuntia suurten hoitoannosten tai myrkytyksen jälkeen.

### Eliminaatio

Salisyylihapto ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Asetyyylisalisyylihapon prekliininen turvallisuusprofiili on dokumentoitu hyvin.

Eläinkokeissa salisyylihapon on todettu aiheuttavan vaurioita vain munuaisille. Rottatutkimuksissa havaittiin asetyyylisalisyylihapon aiheuttavan sikiötöksisyyttä ja teratogeenisiä vaikutuksia emälle myrkyllisillä annoksilla. Näiden havaintojen kliininen merkitys ei ole tiedossa, koska ei-kliinisissä tutkimuksissa käytetyt annokset ovat paljon suurempia (vähintään 7-kertaisia) kuin suurimmat suositeltavat annokset, joita käytetään kardiovaskulaarisissa käyttöaiheissa. Asetyyylisalisyylihapon mutageenisia ja karsinogeenisiä vaikutuksia on tutkittu laajalti. Kokonaisuutena arvioituna hiiri- ja rottakokeiden tuloksista ei käy ilmi mitään mutageenisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### **Bartal 100 mg**

##### Tablettiydin

Laktoosimonohydraatti

Selluloosa, mikrokiteinen

Piidioksidi, kolloidinen vedetön

Perunatärkkelys

##### Kalvopäällyste

Talkki

Triasetiini

Metakryylihapto-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30 % dispersio\*

\*Saattaa sisältää natriumlauryylisulfaattia ja polysorbaatti 80:tä

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

100 mg:

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Läpipainopakkaus (PVC/alumiini).

*Pakkauskoot:*

Läpipainopakkaukset: 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 ja 168 enterotablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Krka, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

100 mg: 34001

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.3.2017

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.04.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Bartal 100 mg enterotabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enterotablett innehåller 100 mg acetylsalicylsyra.

#### Hjälpämnen med känd effekt

100 mg: Laktosmonohydrat .....60 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Enterotablett

Bartal 100 mg: vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med en diameter på ca 8,1 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Sekundärprofylax efter hjärtinfarkt.
- Profylax mot kardiovaskulär dödlighet hos patienter med stabil angina pectoris.
- Anamnes på instabil angina pectoris, förutom under den akuta fasen.
- Profylax mot graftoklusion efter CABG (Coronary Artery Bypass Grafting).
- Vid koronarangioplastik, förutom under den akuta fasen.
- Sekundärprofylax efter TIA (transitoriska ischemiska attacker) och ischemiska cerebrovaskulära händelser, givet att intracerebral blödning har uteslutits.

Bartal rekommenderas ej vid akuta situationer. Användningen är begränsad till sekundärprofylax vid kronisk behandling.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### Vuxna

##### *Sekundärprofylax efter hjärtinfarkt:*

Den rekommenderade dosen är 100 mg en gång dagligen.

##### *Profylax mot kardiovaskulär dödlighet hos patienter med stabil angina pectoris:*

Den rekommenderade dosen är 100 mg en gång dagligen.

##### *Anamnes på instabil angina pectoris, förutom under den akuta fasen:*

Den rekommenderade dosen är 100 mg en gång dagligen.

##### *Profylax mot graftoklusion efter CABG (Coronary Artery Bypass Grafting):*

Den rekommenderade dosen är 100 mg en gång dagligen.

*Vid koronarangioplastik, förutom under den akuta fasen:*

Den rekommenderade dosen är 100 mg en gång dagligen.

*Sekundärprofylax efter TIA (transitoriska ischemiska attacker) och ischemiska cerebrovaskulära händelser, givet att intracerebral blödning har uteslutits:*

Den rekommenderade dosen är 100-300 mg en gång dagligen.

Bartal bör inte användas i högre doser om inte läkare har ordinerat detta och den dagliga dosen ska inte överstiga 300 mg.

Vid dosering bör nationella och lokala behandlingsriktlinjer beaktas.

#### Äldre

Generellt sett ska acetylsalicylsyra användas med försiktighet hos äldre patienter som är mer benägna till att utveckla biverkningar. Den normala dosen för vuxna rekommenderas i avsaknad av allvarlig njur- eller leversvikt (se avsnitt 4.3 och 4.4). Behandlingen bör regelbundet ses över.

#### Pediatrisk population

Acetylsalicylsyra bör inte ges till barn och ungdomar yngre än 16 år, förutom efter läkarens ordination där nyttan med behandlingen överväger riskerna (se avsnitt 4.4).

#### Administreringsätt

För oral användning.

Tabletterna bör sväljas hela med en tillräcklig mängd vatten (1/2 glas vatten). På grund av den magsyrabeständiga drageringen ska tabletterna inte krossas, brytas eller tuggas eftersom drageringen motverkar irritation av magslemhinnan.

#### Behandlingstid:

Långtidsbehandling med lägsta möjliga dos.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, prostaglandinsyntetasinhibitorer (t.ex. vissa astmapatienter som kan drabbas av en astmaattack eller svimma) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1;
- Aktivt eller tidigare återkommande magsår och/eller blödning i magsäck eller tarm eller andra typer av blödningar såsom cerebrovaskulära blödningar;
- Hemorragisk diates; koaguleringsrubbingar såsom hemofili och trombocytopeni;
- Allvarligt nedsatt leverfunktion;
- Allvarligt nedsatt njurfunktion;
- Svår hjärtinsufficiens;
- Doser överstigande 100 mg/dag under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.6);
- Metotrexatdoser överstigande 15 mg/vecka (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Bartal är inte lämpligt för användning i antiinflammatoriskt, analgetiskt eller antipyretiskt syfte.

Rekommenderas till vuxna och ungdomar över 16 års ålder. Detta läkemedel rekommenderas ej till barn och ungdomar under 16 års ålder om inte förväntad nytta med behandlingen överväger riskerna. Acetylsalicylsyra kan vara en bidragande faktor till utlösandet av Reyes syndrom hos vissa barn.

Det finns en ökad blödningsrisk och förlängning av blödningstiden, särskilt under eller efter kirurgiska ingrepp (även vid mindre ingrepp, t.ex. tandutdragning). Används med försiktighet före kirurgi, inklusive tandutdragning. Tillfälligt upphörande av behandlingen kan vara nödvändigt.

Bartal rekommenderas ej vid kraftiga menstruationsblödningar då det kan öka blödningsmängden.

Bartal ska användas med försiktighet i fall av hypertoni som ej är under kontroll där patienten har en historik med magsäcks- eller duodenalsår eller blödningsepisoder eller står på behandling med antikoagulantia.

Patienter bör rapportera onormala blödningar till sin läkare. Om gastrointestinal blödning eller sårbildning uppstår ska behandlingen avslutas.

Acetylsalicylsyra ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion (kontraindicerat vid kraftig nedsättning), eller hos patienter som är uttorkade eftersom användning av NSAID-preparat kan resultera i försämrad njurfunktion. Leverfunktionstester ska utföras regelbundet hos patienter som uppvisar mild eller måttlig leverinsufficiens.

Acetylsalicylsyra kan orsaka bronkospasm och astmaattacker eller andra överkänslighetsreaktioner. Riskfaktorer är astma, hösnuva, näspolyper eller kroniska respirationssjukdomar. Detsamma gäller för patienter som också uppvisar allergiska reaktioner mot andra ämnen (t.ex. med hudreaktioner, klåda eller nässelfeber).

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom, har i sällsynta fall rapporterats i samband med användning av acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.8). Behandling med Bartal ska avbrytas vid första symtom på hudutslag, slemhinneförändringar eller andra tecken på överkänslighet.

Äldre patienter är särskilt känsliga för biverkningar av NSAID-preparat, inklusive acetylsalicylsyra, särskilt gastrointestinal blödning och perforation som kan vara dödlig (se avsnitt 4.2). När förlängd behandling behövs bör patienten regelbundet kontrolleras.

Samtidig behandling med Bartal och andra läkemedel som ändrar hemostasen (d.v.s. antikoagulantia som warfarin, trombolytiska och antitrombocytmedel, antiinflammatoriska läkemedel och selektiva serotoninåterupptagshämmare) rekommenderas ej om det inte är helt nödvändigt, eftersom de kan öka risken för blödningar (se avsnitt 4.5). Om kombinationen inte kan undvikas bör tecken på blödning noga observeras.

Uppmärksamhet bör också ges till patienter som samtidigt får läkemedel som kan öka risken för magsår, såsom orala kortikosteroider, selektiva serotoninåterupptagshämmare och deferasirox (se avsnitt 4.5).

Acetylsalicylsyra i låga doser minskar utsöndringen av urinsyra. På grund av detta kan patienter som tenderar att ha minskad urinsyrasekretion uppleva giktattacker (se avsnitt 4.5).

Bartal bör användas med försiktighet hos patienter med Glukos-6-fosfatdehydrogenas-brist.

Risken för hypoglykemi vid behandling med sulfonylurea och insulin kan potentieras vid överdosering av Bartal (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### Kontraindicerade kombinationer

*Metotrexat (vid doser över 15 mg/vecka):*

Kombinationen acetylsalicylsyra och metotrexat ökar den hematologiska toxiciteten av metotrexat eftersom acetylsalicylsyra minskar renal utsöndring av metotrexat. Därför är samtidig behandling med metotrexat (vid doser över 15 mg/vecka) och Bartal kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### Ej rekommenderade kombinationer

*Medel som ökar utsöndringen av urinsyra, t.ex. probenecid, sulfinpyrazon*

Salicylater motverkar effekten av probenecid och sulfinpyrazon. Kombinationen bör undvikas.

#### Kombinationer som kräver försiktighet eller bör tas i beaktande

*Antikoagulantia och trombolytika, t.ex. kumarin, heparin, warfarin, alteplas*

Ökad risk för blödning p.g.a. inhiberad trombocytfunktion, skada på duodenala mukosan och bortträngning av orala antikoagulantia från deras bindningsställen på plasmaproteiner. Blödningstid bör övervakas (se avsnitt 4.4). Behandling med acetylsalicylsyra bör inte inledas inom de första 24 timmarna efter behandling med alteplas hos akuta strokepatienter. Samtidig användning rekommenderas därför inte.

*Anti-trombocytläkemedel (t.ex. klopidogrel, tiklopidin, cilostazol och dipyridamol) och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-medel, t.ex. sertralin eller paroxetin)*

Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

*Antidiabetika, t.ex. sulfonylurea och insulin*

Salicylater kan öka den hypoglykemiska effekten hos antidiabetika. Således kan en viss nedjustering av dosen av det antidiabetiska medlet vara lämplig om stora doser av salicylater används. Ökade blodglukosmätningar rekommenderas.

*Digoxin och litium*

Acetylsalicylsyra försämrar den renala utsöndringen av digoxin och litium, vilket resulterar i ökade plasmakoncentrationer. Övervakning av plasmakoncentrationer av digoxin och litium rekommenderas vid inledande eller avslutande av behandling med acetylsalicylsyra. Dosjustering kan vara nödvändig.

*Diuretika och blodtryckssänkande medel*

NSAID-preparat kan minska den blodtryckssänkande effekten hos diuretika och andra blodtryckssänkande medel. Blodtrycket bör vara väl kontrollerat.

Samtidig administrering med ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och kalciumantagonist ökar risken för akut njursvikt i kombination med hög dos acetylsalicylsyra. Loop diuretika: Risk för akut njursvikt på grund av minskad glomerulär filtration via minskad prostaglandinsyntes. Uppvätskning av patienten och övervakning av njurfunktion rekommenderas vid behandlingsstart. Blödningstid bör övervakas vid behandling med verapamil.

*Karbanhydrashämmare (acetazolamid)*

Kan resultera i svår acidosis och ökad centralnervsystemtoxicitet.

*Systemiska kortikosteroider*

Risken för gastrointestinal ulceration och blödning kan öka när acetylsalicylsyra och kortikosteroider ges samtidigt (se avsnitt 4.4).

*Metotrexat (vid doser under 15 mg/vecka)*

Kombinationen av metotrexat och acetylsalicylsyra kan öka den hematologiska toxiciteten hos metotrexat p.g.a. minskad renal utsöndring av metotrexat. Blodvärden bör analyseras varje vecka under de första veckorna med kombinationen. Ökad övervakning av blodvärden bör göras även vid något nedsatt njurfunktion, så även hos äldre.

*Andra NSAID-preparat*

Ökad risk för ulcerationer och gastrointestinal blödning p.g.a. synergistiska effekter.

### *Ibuprofen*

Experimentella data tyder på att ibuprofen kan hämma effekten av lågdos acetylsalicylsyra på blodplättsaggregation när de används samtidigt. Dock är dessa data begränsade och osäkerheten kring extrapolering av *ex vivo*-data till den kliniska situationen ger att inga bestämda slutsatser kan dras gällande normal ibuprofenanvändning, samt att ingen kliniskt relevant effekt anses sannolik vid tillfällig ibuprofenanvändning (se avsnitt 5.1).

### *Metamizol*

Metamizol kan minska effekten av acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation, när det tas samtidigt. Denna kombination ska därför användas med försiktighet hos patienter som tar låga doser acetylsalicylsyra för kardioprotektion.

### *Ciklosporin, takrolimus*

Samtidig användning av NSAID-preparat och ciklosporin eller takrolimus kan öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin och takrolimus. Njurfunktionen ska övervakas om dessa läkemedel används samtidigt som acetylsalicylsyra.

### *Valproat*

Acetylsalicylsyra har rapporterats att minska valproats bindning till serumalbumin och därigenom öka dess fria plasmakoncentrationer vid steady state.

### *Fenytoin*

Salicylater minskar bindningen av fenytoin till plasmaalbumin. Detta kan leda till minskade totala nivåer av fenytoin i plasma, men ökad fri fraktion fenytoin. Den obundna koncentrationen, och därmed den terapeutiska effekten, verkar inte signifikant ändras.

### *Alkohol*

Samtidig användning av alkohol och acetylsalicylsyra ökar risken för gastrointestinala blödningar.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

#### *Låga doser (upp till 100 mg/dag)*

Kliniska studier indikerar att doser upp till 100 mg/dag vid begränsad obstetrisk användning, vilket kräver specialiserad övervakning, är säkra.

#### *Doser 100-500 mg/dag*

Det finns otillräcklig klinisk erfarenhet gällande användning av doser över 100 mg/dag upp till 500 mg/dag. Därför gäller rekommendationerna för 500 mg/dag eller högre doser också för detta doseringsintervall.

#### *Doser 500 mg/dag eller högre*

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller den embryonala utvecklingen/fosterutvecklingen negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall och hjärtmissbildningar och gastroschis efter användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för hjärt-kärllmissbildningar ökade från mindre än 1 % till ungefär 1,5 %. Risken antas öka med dos och duration av behandlingen. I djur ger administrering av prostaglandinsynteshämmare ökade pre- och postimplantationsförluster och embryo/fosterdödlighet. Dessutom har ökad incidens av olika missbildningar, inklusive hjärt-kärllmissbildningar, rapporterats i djur som fått en prostaglandinsynteshämmare under organogenesen. Under den första och andra trimestern bör inte acetylsalicylsyra ges om det inte är helt nödvändigt. Om acetylsalicylsyra tas av en kvinna som försöker bli gravid, eller under första eller andra trimestern, ska dosen hållas så låg som möjligt och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under den tredje trimestern kan samtliga prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:



- Hjärt-lungtoxicitet (med för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension);
- Renal dysfunktion, vilket kan leda till njursvikt med oligo-hydroamnios;

Modern och den nyfödda, vid slutet av graviditeten, för:

- Möjlig förlängning av blödningstid, en anti-aggregationseffekt som kan inträffa även vid mycket låga doser.
- Hämmning av livmodersammandragningar vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Därav är acetylsalicylsyra vid doser över 100 mg/dag kontraindicerat under den tredje trimestern.

#### Amning

Låga mängder av salicylater och deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Eftersom inga effekter på spädbarn har rapporterats hittills, behöver inte amning avbrytas vid de rekommenderade låga doserna vid korttidsanvändning. Vid långtidsbehandling och/eller högre doser bör amning avbrytas.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts med Bartal.

Baserat på de farmakodynamiska egenskaperna och biverkningarna av acetylsalicylsyra förväntas ingen påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

- 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                 | Ökad blödningsbenägenhet                 |                | Trombocytopeni, granulocytos, aplastisk anemi   | Fall av blödning med förlängd blödningstid såsom näsblödning, tandköttsblödning. Symtomen kan vara kvarstå i 4-8 dagar efter avslutad behandling med acetylsalicylsyra. Till följd av detta kan en ökad blödningsrisk föreligga vid kirurgiska ingrepp. Befintlig (blodiga kräkningar eller avföringar) eller ockult gastrointestinal blödning vilket kan leda till järnbristsanemi (vanligare vid högre doser) |
| Immunsystemet                           |  |                | Överkänslighetsreaktioner, angioödem, allergiskt ödem, anafylaktiska reaktioner inklusive chock |   |
| Metabolism och nutrition                |  |                |   | Hyperuricemi, hypoglykemi   |
| Centrala och perifera nervsystemet      |  |                | Intrakraniell blödning  | Huvudvärk, yrsel  |
| Öron och balansorgan                    |  |                |   | Nedsatt hörsel, tinnitus  |
| Blodkärl                                |  |                | Hemoragisk vaskulit   |   |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum |  | Rinit, dyspné  | Bronkospasm, astmaattacker  |   |
| Magtarmkanalen                          | Dyspepsi, illamående, kräkningar, diarré |                | Svåra gastrointestinala blödningar  | Sår i magslemhinna eller duodenum och perforation   |
| Lever och gallvägar                     |  |                | Reyes syndrom   | Leversvikt, förhöjda leverenzym   |

|                                    | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta  | Ingen känd frekvens                  |
|------------------------------------|---------|----------------|--|--------------------------------------|
| Hud och subkutan vävnad            |         | Nässelfeber    | Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, purpura, erythema nodosum, erythema multiforme |                                      |
| Njurar och urinvägar               |         |                |  | Nedsatt njurfunktion, akut njursvikt |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel |         |                | Kraftiga menstruationsblödningar   |                                      |

#### 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](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PB 55  
 00034 FIMEA

#### **4.9 Överdoser**

Även om stora individuella skillnader föreligger kan den toxiska dosen hos vuxna anses vara ungefär 200 mg/kg och hos barn 100 mg/kg. Den dödliga dosen av acetylsalicylsyra är 25-30 g. Plasmakoncentrationer av salicylat över 300 mg/l indikerar intoxication. Plasmakoncentrationer över 500 mg/l hos vuxna och 300 mg/l hos barn orsakar vanligtvis allvarlig toxicitet. Överdoser kan vara skadlig för äldre patienter och särskilt för små barn (terapeutisk överdos eller täta oavsiktliga intoxicationer kan vara dödliga).

#### Symtom på måttlig intoxication

Tinnitus, nedsatt hörsel, huvudvärk, yrsel, förvirring och gastrointestinala symtom (illamående, kräkningar och buksmärtor).

#### Symtom på kraftig intoxication

Symtomen är kopplade till allvarlig störning i syra-basbalansen. Först inträffar hyperventilation, som leder till respiratorisk alkalos. Följden blir respiratorisk acidosis p.g.a. nedtryckning av respirationscentrum. Dessutom inträffar metabol acidosis p.g.a. närvaron av salicylat. Eftersom yngre barn ofta inte upptäcks innan de har nått en hög grad av intoxication befinner de sig ofta i en acidosis.

Dessutom kan följande symtom förekomma: hypertermi och svettning som leder till uttorkning: rastlöshet, kramper, hallucinationer och hypoglykemi. Nedtryckning av nervsystemet kan leda till koma, kardiovaskulär kollaps eller andningsstillestånd.

#### Behandling

Om en toxisk dos har intagits ska personen tas till sjukhus. Om intoxicationen är måttlig ska man försöka få patienten att kräkas.

Om detta misslyckas kan magsköljning provas under den första timmen efter intag av en större mängd av läkemedlet. Ge aktivt kol (adsorbant) och natriumsulfat (laxerande) efteråt.

Aktivt kol kan ges som singeldos (50 g till vuxen, 1 g/kg kroppsvikt till barn upp till 12 år).

Alkalisering av urinen (250 mmol NaHCO<sub>3</sub> under tre timmar) under tiden som pH i urinen kontrolleras.

Vid allvarlig intoxikation är hemodialys att föredra.

Andra symtom behandlas symtomatiskt.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antitrombotiska medel: trombocytagerationshämmande medel, exkl. heparin, ATC-kod: B01AC06

#### Verkningsmekanism

Acetylsalicylsyra hämmar trombocytaktiveringen: genom att blockera trombocytens cyklooxygenas genom acetylering hämmar den tromboxan-A<sub>2</sub>-syntesen, en fysiologiskt aktiv substans som frisätts av trombocytorna och som skulle spelat en roll i komplikationerna av en aterosklerotisk skada.

Hämning av TXA<sub>2</sub>-syntesen är irreversibel eftersom trombocyter, som inte har någon cellkärna, inte är kapabla till (p.g.a. avsaknad av förmåga till proteinsyntes) att syntetisera nytt cyklooxygenas som har blivit acetylerat av acetylsalicylsyra.

#### Farmakodynamisk effekt

Upprepade doser från 20 till 325 mg innebär en hämning av den enzymatiska aktiviteten från 30 % till 95 %. P.g.a. den irreversibla bindningen består effekten under trombocytens livstid (7-10 dagar). Den hämmande effekten minskar inte under längre behandlingstider och enzymaktiviteten återkommer gradvis när trombocytorna förnyas 24-48 timmar efter behandlingsstopp.

Acetylsalicylsyra förlänger blödningstiden med i genomsnitt 50 till 100 %, men individuella variationer föreligger.

Experimentella data tyder på att ibuprofen kan hämma effekten av lågdos acetylsalicylsyra på trombocytageration när de ges samtidigt.

I en studie gavs en singeldos 400 mg ibuprofen inom 8 h före eller 30 min efter att en dos snabbupplösande acetylsalicylsyra givits (81 mg) och en minskad effekt på acetylsalicylsyras förmåga att hämma tromboxanbildning eller trombocytageration observerades. Dock finns det begränsningar i dessa data och osäkerheter kring extrapolering av *ex vivo*-data till den kliniska situationen gör att inga bestämda slutsatser kan dras gällande normal ibuprofenanvändning, samt att ingen kliniskt relevant effekt anses sannolik vid tillfällig ibuprofenanvändning.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Efter oral administrering absorberas acetylsalicylsyra snabbt och fullständigt från magtarmkanalen.

Den mesta absorptionen sker i proximala tunntarmen. Dock har redan en signifikant mängd av dosen hydrolyserats till salicylsyra i tarmväggen under absorptionsprocessen. Hydrolyseringsgraden beror på absorptions hastigheten.

Efter intag av Bartal enterotabletter på fastande mage nås maximala plasmanivåer av acetylsalicylsyra och salicylsyra efter ca 3,5 och 4,5 timmar. Om tablettarna tas med mat, uppnås maximala plasmanivåer cirka 3 timmar senare än på fastande mage.

#### Distribution

Acetylsalicylsyra såväl som huvudmetaboliten salicylsyra, binds till stor del till plasmaproteiner, främst albumin, och distribueras snabbt till alla delar av kroppen. Proteinbindningsgraden för salicylsyra beror mycket på både koncentrationen av salicylsyra och av albumin.

Distributionsvolymen för acetylsalicylsyra är ca 0,16 l/kg kroppsvikt. Salicylsyra diffunderar sakta in i synovialvätskan, korsar placenta och passerar över i bröstmjölk.

#### Metabolism

Acetylsalicylsyra metaboliseras snabbt till salicylsyra med en halveringstid på 15-30 minuter. Salicylsyra omvandlas sedan huvudsakligen till glycin- och glukuronsyrakonjugat och spårmängder av gentisinsyra.

Eliminationskinetiken för salicylsyra är dosberoende eftersom metabolismen begränsas av kapaciteten i leverenzymerna. Därav varierar halveringstiden och är 2-3 timmar efter låga doser, 12 timmar efter normala analgetiska doser och 15-30 timmar efter höga terapeutiska doser eller intoxicationer.

#### Eliminering

Salicylsyra och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den prekliniska säkerhetsprofilen för acetylsalicylsyra är väldokumenterad.

I experimentella djurstudier har salicylater inte visat någon annan organskada än njurskador. I rättstudier observerades fostertoxicitet och teratogena effekter av acetylsalicylsyra vid doser skadliga för modern. Den kliniska relevansen är oklar eftersom doserna som givits vid icke-kliniska studier är mycket högre (minst 7 gånger) än den högsta rekommenderade dosen i kardiovaskulära indikationer. Utbredd forskning har utförts kring mutagenes och carcinogenes av acetylsalicylsyra. Resultaten visar inga relevanta tecken på några mutagena eller carcinogena effekter i mus- och rättstudier.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### **Batral 100 mg**

##### Tablettkärna

laktosmonohydrat

mikrokristallin cellulosa

kolloidal vattenfri kiseldioxid

potatisstärkelse

##### Filmdragering

talk

triacetin

metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) dispersion 30 %

natriumdodecylsulfat\*

polysorbat 80\*

\* Det kan innehålla natriumlaurilsulfat och polysorbat-80

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

100 mg:

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisters (PVC/Aluminium).

*Förpackningsstorlekar:*

Blister: 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 och 168 enterotabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Krka, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

100 mg: 34001

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 14.3.2017

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.04.2021