

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aspirin® Cardio 100 mg enterotabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 100 mg asetyylisalisyylihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti.

*Valmisteen kuvaus:* Valkoinen, pyöreä, kalvopäällystetty tabletti. Halkaisija 7 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tilat, joissa tromboottisten ja tromboembolisten valtimotukosten vaara on lisääntynyt, kuten lyhytkestoinen aivoverenkierron häiriö (TIA), epästabili angina pectoris, sydäninfarktin tai aivoinfarktin uusiutumisen ehkäisy, ja potilaille, joille on suoritettu sepelvaltimoiden revaskularisaatio. Ensimmäisen sydäninfarktin riskin pienentäminen potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä, kuten diabetes mellitus, hyperlipidemia, hypertensio, ylipaino, tupakointi tai korkea ikä. Voidaan käyttää akuutin sydäninfarktin ensiapuna.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Sydän- ja aivoperäisten tromboembolisten valtimotukosten estossa annossuositus on 100–300 mg vuorokaudessa (annostus ja hoito lääkärin ohjeen mukaan).

Ensimmäisen sydäninfarktin riskin pienentäminen potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä, kuten diabetes mellitus, hyperlipidemia, hypertensio, ylipaino, tupakointi tai korkea ikä: 100 mg vuorokaudessa tai 300 mg joka toinen päivä.

Akuutti sydäninfarkti: aloitusannos 200-300 mg annetaan heti kun epäillään sydäninfarktia. Ylläpitoannos on 100 mg/vrk ja sen kesto pitää arvioida uusiutuvan sydäninfarktin eston tarpeen mukaan.

Viivästyneeseen imeytymiseen johtavan lääkemuodon vuoksi Aspirin Cardio 100 mg enterotabletit on murskattava tai pureskeltava ja nieltävä asetyylisalisyylihapon imeytymistä nopeuttamaan kun niitä käytetään akuutin sydäninfarktin ensiapuna. Akuutin sydäninfarktin ensiapuna voidaan myös pureskella ei-suolistoliukoinen asetyylisalisyylihappotabletti.

##### *Pediatriset potilaat*

Aspirin Cardio -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla lapsilla ei ole tutkittu. Tietoa ei ole saatavilla. Aspirin Cardio -valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella.

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Aspirin Cardio -valmistetta on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Aspirin Cardio -valmistetta on käytettävä erityistä varovaisuutta noudattaen potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, koska asetyylisalisylihapo voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemistä ja akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä (ks. kohta 4.4).

### Antotapa

Suun kautta.

Enterotabletit niellään **kokonaisina** runsaan veden kera vähintään 30 minuuttia ennen ateriala. Enterotablettia ei saa murskata, halkaista tai pureskella, jotta varmistetaan että vaikuttava aine vapautuu ohutsuolen emäksisessä ympäristössä.

Akuutin sydäninfarktin hoidossa ensimmäinen tabletti olisi purtava rikki ennen nielemistä, jolloin asetyylisalisylihapon imeytyminen nopeutuu.

### Hoidon kesto

Kun hoito on aloitettu lääkärin aloitteesta ja ohjauksessa, hoitava lääkäri päättää hoidon kestoajan.

## 4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- salisylaattien tai muiden samalla tavalla vaikuttavien lääkkeiden (esim. tulehduskipulääkkeiden) aiemmin aiheuttama astma.
- hemofilia (verenvuototaipumus).
- trombosytopenia.
- maha- ja pohjukaissuolihaava.
- vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- vaikea maksan vajaatoiminta.
- vaikea sydämen vajaatoiminta.
- samanaikainen metotreksaatin (väh. 15 mg viikossa) käyttö (ks. kohta 4.5).
- raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohta 4.6).

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Aspirin Cardio 100 mg -valmisteen käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta

- jos valmistetta joudutaan käyttämään kahden ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (käyttö kolmen viimeisen raskauskuukauden aikana, ks. kohta 4.3)
- imetyksen aikana, etenkin käytettäessä suuria annoksia (yli 300 mg vuorokaudessa)
- potilailla, jotka ovat saaneet yliherkkyysoireita (esim. astmakohtauksia, ihoreaktioita, nuhaa) tulehduskipu- tai reumalääkkeistä tai erilaisista muista allergeeneista
- potilailla, joilla on samanaikainen antikoagulanttilääkitys (esim. kumariini johdannaiset tai hepariini)
- vakavan glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasipuutoksen yhteydessä; asetyylisalisylihapo saattaa aiheuttaa hemolyyssia tai hemolyyttistä anemiamia; hemolyyysiriskiä lisäävät esimerkiksi suuri annostus, kuume ja akuutit infektiot
- munuaisten vajaatoiminnan tai heikentyneen verenkierron yhteydessä (esim. munuaisten verenkiertosaireus, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, nestevajaus, suuri leikkaus, sepsis tai vakavat verenvuodot), sillä asetyylisalisylihapo saattaa lisätä edelleen munuaisten toiminnanvajausten ja

- akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä
- maksan vajaatoiminnan yhteydessä; myös sydämen toiminnanvajauksen yhteydessä voi turvotustaipumus lisääntyä
- potilailla, joilla on kroonisia tai toistuvia maha- ja pohjukais-suolivaivoja samoin kuin muidenkin ruoansulatuskanavan sairauksien yhteydessä.

Potilaat, joilla on keuhkoastma, krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus, heinänuha tai nenäpolyyppeja, voivat saada ei-steroidirakenteisista tulehduskipulääkkeistä astmakohtauksen, paikallista ihon tai limakalvojen turvotusta (Quincken edeema) tai urtikariaa herkemmin kuin muut potilaat.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID), kuten ibuprofeeni ja naprokseeni, voivat heikentää asetyylisalisyylihapon verihiihtaleiden aggregaatiota estävää vaikutusta. Potilasta pitää neuvoa keskustelemaan lääkärin kanssa, jos hänellä on asetyylisalisyylihappolääkitys ja hän suunnittelee käyttävänsä tulehduskipulääkkeitä (ks. kohta 4.5).

Verihiutaleiden aggregaatiota estävä vaikutus kestää usean päivän ajan asetyylisalisyylihapon käytön jälkeen, joten asetyylisalisyylihapo saattaa lisätä verenvuototaipumusta kirurgisen toimenpiteen aikana tai sen jälkeen (myös pienemmät leikkaukset, kuten hampaiden poistot).

Pieniä annoksia käytettäessä asetyylisalisyylihapo vähentää virtsahapon eritystä. Tämä saattaa laukaista kihdin siihen alttiilla henkilöillä.

#### *Pediatriset potilaat*

Asetyylisalisyylihapovalmisteita ei suositella ensisijaiseksi kuumelääkkeeksi lapsille ja nuorille, koska virustartuntojen yhteydessä ne saattavat lisätä Reyen oireyhtymän vaaraa. Reyen oireyhtymän oireisiin kuuluu akuutti enkefalopatia ja maksan toimintahäiriöitä; ensioireena mm. pitkään kestävä oksentelu.

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

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

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

### **Aspirin Cardio -valmistetta ei pidä käyttää:**

**Yhdessä metotreksaatin kanssa, jos metotreksaatin annos on 15 mg viikossa tai enemmän**  
Metotreksaatin aiheuttama hematologinen toksisuus suurenee (tulehduskipulääkkeet vähentävät metotreksaatin munuaispuhdistumaa ja salisylaattit estävät sen sitoutumista plasman proteiineihin; ks. kohta 4.3).

### **Käytä Aspirin Cardio -valmistetta harkiten seuraavien lääkkeiden kanssa:**

**Yhdessä metotreksaatin kanssa, jos metotreksaatin annos on vähemmän kuin 15 mg viikossa**  
Metotreksaatin aiheuttama hematologinen toksisuus suurenee (tulehduskipulääkkeet vähentävät metotreksaatin munuaispuhdistumaa ja salisylaattit estävät sen sitoutumista plasman proteiineihin).

### **Antikoagulantit, trombolyytit, muut verihiihtaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet**

Samanaikainen käyttö lisää verenvuodon riskiä.

### **Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet käytettäessä salisylaatteja**

Samanaikainen käyttö lisää haavaumien ja ruoansulatuskanavan verenvuodon riskiä synergistisen vaikutuksen vuoksi.

**Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)**

Samanaikainen käyttö lisää verenvuodon riskiä ruoansulatuskanavan yläosassa mahdollisen synergistisen vaikutuksen vuoksi.

**Digoksiini**

Samanaikainen käyttö lisää digoksiinipitoisuuksia plasmassa vähentyneen munuais erityyksen vuoksi.

**Diabeteslääkkeet, esim. insuliini, sulfonyyliureat**

Suurten asetyylisalisyyliannosten samanaikainen käyttö voimistaa hypoglykeemistä vaikutusta, sillä asetyylisalisyylihapolla on myös hypoglykeeminen vaikutus ja se estää sulfonyyliurean sitoutumisen plasman proteiineihin.

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

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

**Diureetit, ACE-estäjät sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajat käytettäessä suuria asetyylisalisyyliannoksia**

Samanaikainen käyttö estää verisuonia laajentavien prostaglandiinien toimintaa ja hidastaa näin glomerulusten suodattumisnopeutta. Lisäksi samanaikainen käyttö vähentää verenpainetta laskevaa vaikutusta.

**Litium ja barbituraatit**

Barbituraattien, fenytoiinin ja litiumin pitoisuudet plasmassa voivat nousta asetyylisalisyylihapon vaikutuksesta.

**Natriumvalproaatti**

Samanaikainen käyttö estää natriumvalproaatin sitoutumista proteiineihin ja voimistaa/lisää sen vaikutuksia ja haittavaikutuksia. Salisylaattien ja natriumvalproaatin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta ja potilasta on seurattava huolellisesti.

**Virtsahapon erittymistä lisäävät lääkkeet, kuten probenesidi**

Samanaikainen käyttö vähentää virtsahapon erittymistä lisäävää vaikutusta (kilpailu munuaistubulusten kautta tapahtuvasta erittymisestä). Jo pienillä annoksilla asetyylisalisyylihapo vähentää virtsahapon eritystä. Siitä johtuen se saattaa laukaista kihdin potilailla, joilla virtsahapon erityys on jo ennestään vähentynyt.

**Alkoholi**

Asetyylisalisyylihapon ja alkoholin samanaikainen käyttö voi lisätä maha-suolikanavan verenvuotojen vaaraa, sillä yhteiskäyttö voi vahingoittaa ruoansulatuskanavan limakalvoa ja pidentää vuotoaika.

**Diureetit, ACE-estäjät sekä angiotensiini II -antagonistit**

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien (aldosteroniantagonistien esim. spironolaktonin ja 'loop'-diureettien esim. furosemidi) ja muiden verenpainelääkkeiden (esim. enalapriili, kaptopriili) verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE-estäjän/angiotensiini II -antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen ja ACE-estäjän/angiotensiini II -antagonistin yhdistelmää tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

**Metamitsoli**

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

### **Tulehduskipulääkkeet (NSAID)**

Tulehduskipulääkkeet, kuten ibuprofeeni ja naprokseeni, voivat heikentää asetyylisalisylihapon verihutaleiden aggregaatioon kohdistuvaa estovaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti (samana päivänä). Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Potilaille, joilla on lisääntynyt kardiovaskulaarinen riski, voi hoito joillakin tulehduskipulääkkeillä, kuten ibuprofeenilla tai naprokseenilla, vähentää asetyylisalisylihapon kardiovaskulaarista suojavaikutusta (katso kohta 4.4).

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

### Raskaus

Prostaglandiinisynteesin estolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon ja epämuodostumien riskiä. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Käytettävissä olevan tiedon perusteella ei kuitenkaan voida varmuudella osoittaa yhteyttä asetyylisalisylihapon käytön ja suurentuneen keskenmenoriskin välillä. Epidemiologiset tiedot asetyylisalisylihapon ja epämuodostumien välisestä yhteydestä ovat ristiriitaiset, mutta vatsahalkion (gastroksiisin) suurentunutta riskiä ei ole voitu sulkea pois. Asetyylisalisylihapon ja suurentuneen epämuodostumariskin välillä ei todettu mitään yhteyttä prospektiivisessä tutkimuksessa, jossa noin 14 800 äiti-lapsiparia altistettiin lääkeaineelle alkuraskauden aikana (1.–4. raskauskuukausi).

Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana asetyylisalisylihappoa ei pitäisi käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä tai toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää asetyylisalisylihappoa sisältäviä lääkkeitä, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

Prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana saattaa altistaa sikiön

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

Prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö raskauden loppuvaiheessa voi altistaa äidin ja lapsen

- verenvuotoriskin lisääntymiselle
- mahdolliselle vuotoajan pitenemiselle, joka johtuu verihutaleiden aggregaation estosta ja voi liittyä hyvin pieniinkin annoksiin
- heikentyneelle kohdun supistumiselle, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi asetyylisalisylihappo on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

### Imetys

Asetyylisalisylihappo erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Koska satunnaisesti käytettynä salisylaattien ei ole todettu aiheuttavan haittavaikutuksia lapselle, imetystä ei yleensä tarvitse keskeyttää. Käytettäessä säännöllisesti suurempia annoksia (yli 300 mg vuorokaudessa) imetys tulisi lopettaa varhaisessa vaiheessa, koska lääke tällöin saattaa aiheuttaa haittaa vastasyntyneelle, jonka detoksikaatiokyky on vielä riittämätön.

### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Aspirin Cardio -valmisteen ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Alla mainitut haittavaikutukset perustuvat valmisteen markkinoille tulon jälkeen saatuihin spontaaneihin haittavaikutusraportteihin. Mukana ovat kaikki Aspirin-lääkemuodot, myös suun kautta otettavat lyhyt- ja pitkäkestoiset hoidot sekä kliiniset tutkimukset, joissa Aspirin on tutkimuslääkkeenä. Haittavaikutusten yleisyys perustuu ainoastaan ARRIVE-tutkimuksen Aspirin-haarasta saatuun tietoon.

Aspirin-valmisteille ilmoitettujen haittavaikutusten yleisyydet on esitetty yhteenvedona alla olevassa taulukossa seuraavan. Yleisyysluokat on määritetty seuraavasti:

Yleinen  $(\geq 1/100, < 1/10)$   
 Melko harvinainen  $(\geq 1/1\ 000, < 1/100)$   
 Harvinainen  $(\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000)$

Haittavaikutukset, jotka on havaittua markkinoille tulon jälkeen ja joiden yleisyyttä ei ole voitu arvioida, on lueteltu kohdassa ”tuntematon”.

Taulukko 1: Haittavaikutukset, jotka raportoitiin ARRIVE-tutkimuksessa\* tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa potilailla, joita hoidettiin Aspirin Cardio -valmisteella.

MedDRA elinjärjestelmä-luokitus	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Raudanpuutos-anemia <sup>1</sup>	Vuotoanemia	Hemolyysi <sup>2</sup> Hemolyyttinen anemia <sup>2</sup>
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys Lääkeaineallergia Allerginen edeema ja angioedeema	Anafylaktinen reaktio	Anafylaktinen sokki
Hermosto	Heitehuimaus	Aivoverenvuoto ja kallonsisäinen verenvuoto <sup>3</sup>		
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus			
Sydän				Sydämeen ja hengitykseen liittyvät oireet <sup>4</sup>
Verisuonisto		Mustelma	Verenvuoto Lihaksensisäinen verenvuoto	Verenvuoto leikkauksen yhteydessä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto Nuha	Nenän tukkoisuus		Aspirinin aiheuttama hengitystiesairaus
Ruoansulatus-elimistö	Dyspepsia Maha-suolikanavan kipu ja vatsakipu Ruoansulatuskanavan tulehdus Ruoansulatuskanavan	Ienverenvuoto Ruoansulatuskanavan eroosio ja haavaumia	Ruoansulatuskanavan limakalvon perforaatio	Suolen tukkeava kalvosairaus, (intestinal diaphragm disease, IDD).

	verenvuoto <sup>3</sup>			
<b>Maksa ja sappi</b>		Maksan vajaatoiminta	Transaminaasi-arvojen kohoaminen	
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>	Ihottuma Kutina	Urtikaria		
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	Virtsa- ja sukupuolielinten verenvuoto		Munuaisten toiminnan häiriö <sup>5</sup> Akuutti munuaisten vajaatoiminta <sup>5</sup>	
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	Ks. kohta 4.9			

\* ARRIVE on Bayerin sponsoroima kliininen tutkimus, jossa oli 6270 tutkittavaa aspirin 100 mg -haarassa ja 6276 tutkittavaa lumelääkehaarassa. Keskimääräinen aspirinaltistus oli 5,0 vuotta (vaihteluväli 0-7 vuotta).

<sup>1</sup> Verenvuodon yhteydessä

<sup>2</sup> Vakavan glukooosi-6-fosfaattidehydrogenaasi (G6PD) -puutoksen yhteydessä

<sup>3</sup> Henkeä uhkaavia / kuolemaan johtaneita tapauksia asetyylisalisyylihapolla ja lumelääkkeellä raportoitiin samalla yleisyydellä, < 0,1%.

<sup>4</sup> Vakavien allergisten reaktioiden yhteydessä

<sup>5</sup> Potilailla, joilla munuaisten toiminta tai verenkierto on heikentynyt

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon 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

Salisyalaattimyrkytys voi johtua lääkkeen pitkäaikaisesta käytöstä (> 100 mg/kg/vrk kahden päivän ajan voi johtaa myrkytykseen) tai mahdollisesti hengenvaarallisesta akuutista yliannostuksesta vaihdellen lapsen vahingossa nielemästä lääkeannoksesta tarkoitukselliseen yliannostukseen.

Aikuisille yli 10 g:n ja lapsille yli 4 g:n kerta-annos asetyylisalisyylihappoa voi olla hengenvaarallinen. Kun salisyylisalisyylihapopitoisuudet plasmassa ovat 300–350 mikrog/ml, ilmaantuu usein myrkytysoireita. Pitoisuudet 400-500 mikrog/ml voivat johtaa koomaan ja kuolemaan.

Yliannostustapauksissa on otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan. Tällöin pikainen lääkinhoito on tärkeää sekä aikuisilla että lapsilla, vaikka oireita ei vielä olisikaan havaittavissa.

**Krooniseen yliannostukseen** liittyviä oireita voi olla vaikea todeta. Ne ovat pääasiassa keskushermoston häiriöitä ('salisyliismi'), jotka esiintyvät toistuvien suurten annosten käytössä. Oireita ovat heitehuimaus, pyörrytys, tinnitus, kuulon heikkeneminen, hikoilu, pahoinvointi, oksentelu, päänsärky ja sekavuus. Oireita voi hillitä annosta pienentämällä. Korvien soimista voi ilmetä, kun plasman lääkeainepitoisuudet ovat 150-300 mikrog/ml. Vakavampia haittavaikutuksia ilmenee pitoisuuksien ylittäessä 300 mikrog/ml.

**Akuutin myrkytyksen oireita ovat** vakavat happo-emästasapainon häiriöt, jotka voivat vaihdella potilaan iän ja myrkytyksen vakavuuden mukaan (esim. hengenahdistus, respiratorinen alkaloosi, kaliumkato, hypoglykemia ja ihottuma). Lapsilla tyypillisin oire on metabolinen asidoosi. Myrkytyksen vakavuutta ei voi päätellä pelkästään plasman lääkeainepitoisuuksista. Asetyyლისისყილიჰაპონ imeytyminen saattaa viivästyä mahalaukun hidastuneen tyhjentymisen, mahalaukkuun muodostuvien saostumien tai enterotablettien ominaisuuksien takia. Asetyyლისისყილიჰაპონ myrkytyksen hoito riippuu myrkytyksen vakavuudesta, potilaan tilasta ja kliinisistä oireista, ja se valitaan vakiotoimenpiteiden mukaan. Ensisijaisena tavoitteena on lääkkeen erittymisen nopeuttaminen sekä elektrolyytti- ja happo-emästasapainon palauttaminen.

Spesifistä antidoottia ei ole. Asetyyლისისყილიჰაპონ myrkytyksen hoito riippuu myrkytyksen vakavuudesta (lääkeaineen määrästä), potilaan tilasta ja kliinisistä oireista. Tavanomaisilla toimenpiteillä, kuten mahahuuhtelulla, lääkehiilen annolla sekä tarvittaessa alkaalisella diureesilla, pyritään estämään vaikuttavan aineen imeytymistä verenkiertoon ja nopeuttamaan sen erittymistä elimistöstä. Lisäksi voivat olla tarpeen neste- ja elektrolyyttitasapainon korjaaminen, ruumiinlämmön säätelyjärjestelmän palauttaminen normaaliksi sekä hengityksen ylläpito.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC06

Aspirin Cardio 100 mg -enterotabletti sisältää asetyyლისისყილიჰაპონ, joka on salisylaattiryhmään kuuluva ei-steroidirakenteinen anti-inflammatorinen analgeetti. Asetyyლისისყილიჰაპონ on salisyylihapon esteri ja sillä on analgeettinen, antipyreettinen ja anti-inflammatorinen vaikutus. Sen vaikutukset perustuvat prostaglandiinisynteesiin osallistuvan syklo-oksigenaasin irreversiibeliin estoon (tällöin prostaglandiinin E<sub>2</sub>, prostaglandiinin I<sub>2</sub> ja tromboksaanin A<sub>2</sub> muodostuminen estyy). Asetyyლისისყილიჰაპონ vähentää perifeeristen hermopäätteiden herkkyyttä kiniineille ja muille kipu- ja tulehdusreaktioiden välittäjäaineille. Myös antipyreettinen vaikutus perustuu prostaglandiinisynteesin estoon.

Asetyyლისისყილიჰაპონilla on trombosyyttien aggregaatiota estävä vaikutus, joka perustuu tromboksaanin A<sub>2</sub> synteesin estoon trombosyyteissä. Irreversiibeli syklo-oksigenaasin toiminnan estyminen on erityisen merkittävää trombosyyteissä, koska ne eivät kykene syntetisoimaan lisää tätä entsyymiä. Antitromboottinen vaikutus kestääkkin koko trombosyyttien elinajan, 7–10 vrk.

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyyლისისყილიჰაპონ verihutaleiden 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 asetyyლისისყილიჰაპონannosta tai 30 minuuttia sen jälkeen, ASA:n vaikutukset tromboksaanin synteesiin ja verihutaleiden 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

Oraalisen annoksen jälkeen asetyyლისისყილიჰაპონ imeytyminen on nopeaa ja täydellistä, lääke muodosta riippuen. Kiinteällä, nopeasti lääkeainetta vapauttavalla lääke muodolla huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 20–120 minuutin kuluttua oraalisen annoksen jälkeen (kokonaissalisylaatti). Aspirin Cardio -enterotabletin mahahapporesistentistä päällysteestä johtuen asetyyლისისყილიჰაპონ vapautuu vasta ohutsuolen emäksisessä ympäristössä, eikä sen vuoksi ärsytä mahalaukkuun siinä määrin kuin tavallinen tabletti. Viivästyneestä imeytymisestä johtuen huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2-7 tunnin kuluttua enterotabletin nauttimisesta eli myöhemmin kuin välittömästi lääkeainetta vapauttavan tabletin jälkeen.

### Metabolia

Asetyyლისისისyyliihappo hydrolysoituu sekä imeytymisen aikana että sen jälkeen salisyylilihapoksi, jolla on myös analgeettinen, antipyreettinen ja anti-inflammatorinen teho. Asetyyლისისისyyliihapon asetyyliiryhmä lohkeaa hydrolyytisesti osittain jo ruoansulatuskanavan limakalvon läpi kulkiessaan, mutta pääosin vasta maksassa.

Salisyylilihapon päämetaboliitteja ovat glysiinin konjugaatit (salisyyluriihappo), salisyylilihapon eetteri- ja esteriglukuronidit (salisyylifenoliglukuronidi ja salisyyliasetyyliglukuronidi) sekä gentisiinihappo ja sen glysiinikonjugaatit. Salisyylilihappo ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

### Jakautuminen

Plasman proteiineihin sitoutumiseen vaikuttaa lääkeaineen pitoisuus plasmassa ja sitoutuminen vaihtelee 66-98 % välillä (salisyylilihappo). Suurten annosten jälkeen asetyylisisisyyliihappoa on määritettävissä aivo-selkädin- ja nivelnesteistä. Salisyylilihappo läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon.

### Eliminaatio

Salisyylilihapon eliminaation kinetiikka on annoksesta riippuvaa, koska sen metaboliaa säätelee maksan entsyymikapasiteetti. Eliminaation puoliintumisaika on 2–3 tuntia pienten annosten jälkeen. Suurempien, kivun lievittämisessä käytettyjen annosten jälkeen puoliintumisaika voi olla jopa 15 tuntia.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Akuutti toksisuus

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

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

### Krooninen toksisuus

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

### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

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

### Lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimukset

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tabletin ydin: selluloosajauhe, maissitärkkelys.

Päällyste: metakryyliihappo-etyyliakrylaattikopolymeeri, natriumlauryylisulfaatti, polysorbaatti 80, talkki, trietyylisitraatti.

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

**6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

**6.4 Säilytys**

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

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

98 ja 100 tablettia, polypropyleeni/alumiini-läpipainopakkaus.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer Oy, Pansiontie 47, 20210 Turku.

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

12236

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.7.1996  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.2.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.05.2021