

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ASPIRIN® ZIPP 500 mg rakeet

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 500 mg asetyyylisalisyylihappoa.

Apuaineet jonka vaikutus tunnetaan:

Sisältää natriumia ja aspartaamia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet.

Valmisteen kuvaus

Valkoiset tai kellertävät rakeet.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Erilaiset särky-, reuma- ja kuumesairaudet, kuten esim. päänsärky, hammassärky, kuukautiskivut, herpesäryt, reumatismi, kuume ja vilustumistaudit.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Valmistetta ei saa käyttää yhtäjaksoisesti 3 - 5 vuorokautta pidempään ilman lääkärin määräystä. Kun hoito on aloitettu lääkärin aloitteesta ja ohjauksessa, hoitava lääkäri päättää hoidon kestoajan.

Aikuiset

500 mg - 1000 mg kerta-annoksena (vastaa 1 - 2 annospussillista); annos voidaan toistaa tarvittaessa aikaisintaan 4 tunnin kuluttua. Enimmäisannosta 4000 mg/vuorokausi ei pidä ylittää.

Pediatriset potilaat

Asetyyylisalisyylihappoa suositellaan käytettäväksi alle 12-vuotiaille lapsille vain lääkärin suosituksesta. Ei suositella ensisijaiseksi kuumelääkkeeksi lapsille

Vähintään 12-vuotiaat lapset: 500 mg kerta-annoksena (vastaa 1 annospussillista); annos voidaan toistaa tarvittaessa aikaisintaan 4 tunnin kuluttua, enintään 3 kertaa vuorokaudessa.

Antotapa

Annosrakeet kaadetaan suoraan kielelle. Rakeiden annetaan liueta suussa olevaan sylkeen ennen annoksen nielemistä. Vettä voidaan ottaa lääkkeen ottamisen yhteydessä, mutta se ei ole välttämätöntä. Rakeet tulisi mieluiten ottaa aterian jälkeen.

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa

Asetyyლისისიყილიჰოპოა on käytettävä varoen potilailla, joilla maksan tai munuaisten toiminta on epänormaalina (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys asetyylისისიყილიჰოპოalle tai muille tulehduskipulääkkeille (salisylaateille) tai apuaineelle (ks. myös kohta 4.4).
- Tieto, että potilas on saanut astman salisylaatin tai samankaltaisesti vaikuttavien lääkkeiden, eritoten tulehduskipulääkkeiden, annon jälkeen.
- Vuototaipumus, esimerkiksi trombosytopenian tai hemofilian vuoksi.
- Akuutti maha- ja pohjukaissuolihaava.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea sydämen vajaatoiminta.
- Yhdessä metotreksaatin kanssa, jos annos on 15 mg viikossa tai enemmän (ks. kohta 4.5).
- Raskauden viimeisen kolmanneksen aikainen käyttö (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Aspirin Zipp -rakeiden käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta seuraavissa tapauksissa:

- kahden ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana
- jos potilas on yliherkkä muille kipulääkkeille, tulehduskipulääkkeille tai reumalääkkeille, tai jos potilaalla on tiedossa muita yliherkkyksiä
- samanaikainen antikoagulanttilääkitys (ks. kohta 4.5)
- jos potilaalla on heikentynyt munuaistoiminta tai verenkiertohäiriöitä (kuten munuaisverisuonisairaus, ahtaava sydämen vajaatoiminta, nestevajaus, suurehko leikkaus, verenmyrkytys tai vakava verenvuoto), sillä asetyylისისიყილიჰოპო voi lisätä munuaisten toimintahäiriön tai äkillisen munuaisten vajaatoiminnan riskiä
- heikentynyt maksan toiminta (ks. kohta 4.5)
- imetyksen aikana, jos käyttö on runsasta tai jatkuvaa (ks. kohta 4.6)
- jos on kroonisia tai toistuvia maha- ja pohjukaissuolihaavoja tai jos on tiedossa, että potilaalla on ollut ruuansulatuskanavan verenvuoto.

Asetyyლისისიყილიჰოპო saattaa laukaista bronkospasmin ja astma-kohtauksen tai muun yliherkkyysreaktion. Potilaat, joilla on keuhkoastma, keuhko-kohtaus tauti tai muu krooninen ahtaava keuhkosairaus, heinänuha tai nenäpolyyppeja tai jotka saavat yliherkkyysoireita (esim. yliherkkyysihottumaa, kutinaa tai nokkosrokkoa) muista aineista ovat erityisen alttiita näille reaktioille.

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

Pediatriset potilaat:

Asetyyლისისიყილიჰოპო-valmisteita ei suositella lapsille eikä nuorille kuumeisten tai kuumeettomien virusinfektioiden hoitoon ilman lääkärin määräystä, koska ne saattavat lisätä Reyen oireyhtymän vaaraa, 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 kestävä oksentelu.

Tietoa apuaineista

Tämä valmiste sisältää sisältää 19 mg natriumia per annospussi, joka vastaa 1 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

on käytettävä varoen, erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

Muut tulehduskipulääkkeet yhdessä suurehkojen asetyylisalisyylihapoannosten kanssa:

Muiden tulehduskipulääkkeiden vaikutukset ja haittavaikutukset, eritoten haavaumat ja vuodot ruuansulatuskanavassa saattavat lisääntyä asetyylisalisyylihapon samanaikaisen käytön yhteydessä.

Diabeteslääkkeet, mm. insuliini ja sulfonyyliureat:

Suurehkot asetyylisalisyylihapoannokset aiheuttavat itsessään hypoglykemiaa ja voivat myös vähentää sulfonyyliureoiden kiinnittymistä plasman proteiineihin. Nämä vaikutukset lisäävät hypoglykemian mahdollisuutta.

Urikosuuriset valmisteet (mm. probenesidi):

Urikosuurinen vaikutus heikkenee, koska virtsahapon tubulaarinen eritysvähenee.

Digoksiini:

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

Valproiinihappo:

Asetyylisalisyylihappo vähentää valproiinihapon sitoutumista plasman proteiineihin ja sen on todettu suurentavan natriumvalproaatin pitoisuuksia plasmassa (erityisesti vapaan natriumvalproaatin) ja voimistavan tai lisäävän sekä sen vaikutuksia että sen haittavaikutuksia. Salisylaattien ja natriumvalproaatin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta ja potilasta on seurattava huolellisesti.

Alkoholi:

Asetyylisalisyylihapon ja alkoholin samanaikainen käyttö voi lisätä ruuansulatuskanavan verenvuotojen vaaraa, sillä yhteiskäyttö suurentaa ruuansulatuskanavan limakalvovaurioiden ilmaantumisen vaaraa ja pidentää vuotoaika.

Sulfonamidit:

Sulfonamidien vaikutukset ja haittavaikutukset voivat voimistua tai lisääntyä samanaikaisessa käytössä asetyylisalisyylihapon kanssa.

Litium ja barbituraatit:

Barbituraattien ja litiumin pitoisuudet plasmassa voivat nousta asetyylisalisyylihapon vaikutuksesta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskauden ja imetyksen aikaisesta käytöstä tulisi aina neuvotella lääkärin kanssa ja käytön hyötyhaittasuhdetta on arvioitava tarkoin. Valmisteen käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana ja sen käyttö on vasta-aiheista viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon ja epämuodostumien riskiä. Riskin arvellaan suurenevan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Käytettävissä olevan tiedon perusteella ei kuitenkaan voida varmuudella osoittaa yhteyttä asetyylisalisyylihapon käytön ja suurentuneen keskenmenoriskin välillä. Asetyylisalisyylihapon kohdalla epidemiologiset tiedot eivät ole johdonmukaiset mitä epämuodostumariskiin tulee, mutta gastroskiisin mahdollisuus on ilmeisesti suurentunut. Noin 14 800 äiti-lapsiparin keskuudessa tehdyssä prospektiivisessä tutkimuksessa salisylaattien käytön ei havaittu lisänneen epämuodostumien ilmaantuvuutta, kun äidit altistuivat asetyylisalisyylihapolle alkuraskauden (1. - 4. raskauskuukauden) aikana.

Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntymistoksisuuteen (ks. kohta 5.3), lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana asetyylisalisyylihappoa ei pitäisi käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos ensimmäisellä tai toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää asetyylisalisyylihappoa, on hänen käytettävä mahdollisimman pientä annosta mahdollisimman lyhyen aikaa.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydän ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikaiselle valtimotiehyen sulkeutumiselle ja keuhkovaltimopaineen nousulle)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihiutaleiden aggregaation estolle ja mahdolliselle vuotoajan pitenemiselle, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiselle, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen
- verenvuotoriskin lisääntymiselle.

Siksi asetyylisalisyylihapon käyttö on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Asetyylisalisyylihappo ja sen aineenvaihduntatuotteet erittyvät äidinmaitoon pieninä määrinä.

Koska satunnaisesti käytettynä salisylaattien ei ole todettu aiheuttavan haittavaikutuksia lapselle, imetystä ei yleensä tarvitse keskeyttää. Käytettäessä lääkettä säännöllisesti tai suurempia annoksia (> 300 mg/vrk) imetys tulisi lopettaa varhain, koska lääke tällöin saattaa aiheuttaa haittaa vastasyntyneelle, jonka detoksikaatiokyky on vielä riittämätön.

Hedelmällisyys

Käytettävissä olevien vähäisten julkaistujen tietojen perusteella asetyylisalisyylihapon ei ole ihmisille tehdyissä tutkimuksissa todettu heikentävän johdonmukaisesti hedelmällisyyttä, eikä eläinkokeista ole saatu pitävää näyttöä.

Koska valmisteen käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä sitä ei suositella raskautta yrittäville naisille. Jos raskautta yrittävä nainen käyttää asetyylisalisyylihappoa, on hänen käytettävä mahdollisimman pientä annosta mahdollisimman lyhyen aikaa. Asetyylisalisyylihappohoidon lopettamista tulisi harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuushoidossa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Ruuansulatuskanava:

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): Ruuansulatuskanavan oireita, kuten ruuansulatusvaivoja ja mahakipuja, pahoinvointia, ripulia, oksentelua. Suolen kuroumat (etenkin pitkäkestoisen hoidon yhteydessä).

Verisuonisto:

Asetyyylisalisyylihapo altistaa vuodoille, koska se estää verihituleiden toimintaa. Tällaisia vuotoja ovat esim. toimenpiteisiin liittyvä verenvuoto, hematoomat, nenäverenvuoto, vuoto urogenitaalielimistä ja ienvuoto.

Harvinaiset (>1/10 000, <1/1000) tai hyvin harvinaiset (<1/10 000): Harvoin tai erittäin harvoin ilmaantuu vakavia vuotoja, kuten vuoto ruuansulatuskanavassa, aivoverenvuoto (riski on suurentunut jos potilaalla on hoitamaton verenpaine tai jos hän käyttää muita veritukosmuodostusta estäviä lääkkeitä). Näissä tapauksissa on olemassa kuoleman riski.

Vuoto voi aiheuttaa vuotoanemian (raudanpuuteanemian). Krooninen raudanpuutosanemia johtuu piiloverenvuodosta ruuansulatuskanavassa. Tila on arvioitavissa laboratorioarvojen perusteella ja kliinisesti (uupumus, kalpeus ja heikentynyt ääreisverenkierto).

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin harvinaiset (<1/10 000): Vaikeat reaktiot kuten anafylaktinen šokki ja vaikeat ihoreaktiot.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): Yliherkkyysoireita ja niiden aiheuttamia laboratoriolöydöksiä ja kliinisiä löydöksiä voi liittyä asetyylisalisyylihapon käyttöön. Tällaisia reaktioita ovat mm. asetyylisalisyylihapon vaikutuksesta paheneva hengitystiesairaus sekä lievät tai keskivaikeat reaktiot iholla, hengitysteissä, ruuansulatuskanavassa ja sydän- ja verenkiertoelimissä. Esimerkkejä näistä reaktioista ovat ihottuma, nokkosrokko, turvotus, kutina, nuha, nenän verekyys sekä sydän- ja verenkiertoelinten pettäminen.

Maksa ja sappi:

Hyvin harvinaiset (<1/10 000): Maksan transaminaasiarvojen kohoaminen.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Hyvin harvinaiset (<1/10 000): Hypoglykemia.

Veri ja imukudos:

Hyvin harvinaiset (<1/10 000): Trombosytopenia. Vakavaa glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutosta (G6PD) sairastavilla potilailla on raportoitu esiintyneen hemolyysiä ja hemolyyttistä anemiamia.

Sydän:

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

Munuaiset ja virtsatiet:

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja

kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Salisyalaattitoksisuus on mahdollinen, jos annosta > 100 mg/kg/vrk on käytetty yli 2 vuorokautta. Kuitenkin myös terapeuttiset annokset voivat aiheuttaa yliannostusoireita. Aikuisille yli 10 g:n ja lapsille yli 4 g:n kerta-annos asetyylisalisyylihappoa voi olla hengenvaarallinen.

Yliannostustapauksissa on otettava heti yhteyttä lääkäriin tai lähimpään sairaalaan. Heti aloitettu hoito on tärkeää sekä aikuisille että lapsille, vaikka oireita ei vielä olisikaan havaittavissa.

Krooniseen yliannostukseen liittyviä oireita voi olla vaikea todeta. Ne liittyvät pääasiassa keskushermoston häiriöihin ('salisyylimismi'). Oireita ovat huimaus, pyöräytys, tinnitus, kuurous, hikoilu, nopeutunut hengitys, pahoinvointi ja oksentelu, päänsärky ja sekavuus. Annoksen pienentäminen poistaa oireet. Tinnitusta voi ilmaantua, kun salisyalaattipitoisuus plasmassa on 150 - 300 mikrog/ml. Kun pitoisuus on yli 300 mikrog/ml, yliannostuksen oireet ovat vakavampia, vaikka myrkytyksen vakavuuden astetta ei voi arvioida pelkästään pitoisuuden perusteella. Pitoisuudet 400 - 500 mikrog/ml voivat liittyä koomaan ja kuolemaan. Vakavassa myrkytyksessä voi esiintyä lämmönnousua, sydäimestä riippumaton keuhkopöhö, tukehtuminen, rytmihäiriöt, sydämenpysähdys, oliguria, anuria, hyperglykemia ja ketoosi sekä toksiseen enkefalopatiaan liittyvänä oireena keskushermoston lamautuminen, joka ilmenee sekavuutena, koomana ja kouristuksina.

Akuutin yliannostuksen oireita ovat happo-emästasapainon häiriöt.

Lapsen akuutti salisyalaattimyrkytys ilmenee usein metabolisena asidoosina. Asetyylisalisyylihappoa voi imeytyä lääkkeen ottamisen jälkeen vielä pitkään, jos potilaan mahalaukun tyhjeneminen on hidasta, jos mahalaukussa on konkrementteja tai jos potilas on ottanut asetyylisalisyylihappoa depotvalmisteena. Spesifistä antidoottia ei ole. Asetyylisalisyylihappomyrkytyksen hoito riippuu myrkytyksen vakavuudesta (lääkeaineen määrästä), potilaan tilasta ja kliinisistä oireista. Tavanomaisilla toimenpiteillä, kuten mahahuuhtelulla, lääkehiilen annolla, sekä tarvittaessa alkalisella diureesilla, pyritään estämään vaikuttavan aineen imeytymistä verenkiertoon ja nopeuttamaan sen erittymistä elimistöstä. Lisäksi voivat olla tarpeen happo-emäs- ja elektrolyyttitasapainon normalisointi, ruumiinlämmön säätelyjärjestelmän palauttaminen normaaliksi sekä hengityksen ylläpito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Asetyylisalisyylihapolla on myös trombosyyttien aggregaatiota eli kokkaroitumista estävä vaikutus, joka perustuu tromboksaani A₂:n synteesin estoon trombosyyteissä. Palautumaton syklo-oksigenaasin toiminnan estyminen on erityisen merkittävää trombosyyteissä, koska ne eivät kykene syntetisoimaan lisää tätä entsyymiä. Antitromboottinen vaikutus kestääkin koko trombosyytin elinajan, joka on 7 - 10 vrk.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oraalisen annoksen jälkeen asetyylisalisyylihapon imeytyminen on nopeaa ja täydellistä. Imeytyessään ja imeydyttyään asetyylisalisyylihappo muuttuu salisyylihapoksi, joka on asetyylisalisyylihapon pääaineenvaihduntatuote.

Aspirin Zipp 500 mg -rakeita käytettäessä asetyylisalisyylihapon huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) on keskimäärin 5,4 µg/ml, ja huippupitoisuus saavutetaan (T_{max}) noin 28 minuutissa.

Asetyylisalisyylihapon keskimääräinen kokonaisaltistus (pitoisuuskäyrän alapuolelle jäävä pinta-ala eli AUC-arvo) on 6,2 µg x h/ml.

Salisyylihapon keskimääräinen C_{max}-arvo on 25,5 µg/ml, keskimääräinen T_{max}-arvo 2 tuntia ja keskimääräinen AUC-arvo 158 µg x h/ml.

Jakautuminen

Lääkeaineen pitoisuus plasmassa vaikuttaa sen sitoutumiseen plasman proteiineihin ja sitoutuminen vaihtelee 66 - 98 %:n välillä (salisyylihappo). Suurten annosten jälkeen asetyylisalisyylihappoa on määritettävissä aivo-, selkäydin- ja nivelnesteistä. Salisyylihappo läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon.

Biotransformaatio

Asetyylisalisyylihappo muuttuu salisyylihapoksi, joka on sen päämetaboliitti ja jolla on myös analgeettinen, antipyreettinen ja anti-inflammatorinen teho. Asetyylisalisyylihapon asetyyliryhmä lohkeaa hydrolyytisesti osittain jo ruuansulatuskanavan limakalvon läpi kulkiessaan, mutta pääosin tämä tapahtuu vasta maksassa. Salisyylihapon pääasialliset aineenvaihduntatuotteet ovat glysiinin konjugaatit (salisyylurihappo), salisyylihapon eetteri- ja esteriglukuronidit (salisyylifenoliglukuronidi ja salisyyliasetyyliglukuronidi) sekä gentisiinihappo ja sen glysiinikonjugaatit.

Eliminaatio

Salisyylihapon eliminaation kinetiikka riippuu annoksesta, koska sen metaboliaa säätelee maksan entsyymikapasiteetti. Eliminaation puoliintumisaika on 2 - 3 tuntia pienten annosten jälkeen. Suurempien, kivun lievittämisessä käytettyjen annosten jälkeen puoliintumisaika voi olla jopa 15 tuntia. Salisyylihappo ja sen aineenvaihduntatuotteet erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Asetyylisalisyylihapon prekliininen turvallisuusprofiili tunnetaan hyvin.

Eläinkokeiden mukaan salisylaatit aiheuttavat suurina annoksina munuaisvaurioita.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

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

Akuutti toksisuus

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

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

Krooninen toksisuus

Asetyylisalisyylihappolla ja sen metaboliitilla, salisyylihapolla on paikallinen limakalvoja ärsyttävä

vaikutus. Jos ruuansulatuskanavassa on jo ennestään haavaumia, lisääntynyt verenvuototaipumus saattaa aiheuttaa vakavia verenvuotoja. Akuuteissa ja kroonisissa toksisuuskokeissa koe-eläimillä havaittiin suurten annosten jälkeen myös munuaisvaurioita.

Lisääntymistoksikologiset tutkimukset

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tiedossa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistetta ei tule käyttää viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy, Pansiontie 47, 20210 Turku.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16587

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.2.2002/ 31.1.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.3.2021