

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ASPIRIN® 500 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mg asetyyilisalisyylihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valmisteen kuvaus

Valkoinen, pyöreä tabletti. Merkinnät 'Aspirin 0.5' ja Bayer-risti. Halkaisija 12 mm.

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:

Särkyyn ja kuumeeseen aikuisille ja 16 vuotta täyttäneille 1-2 tablettia kerta-annoksena; annos voidaan toistaa tarvittaessa aikaisintaan 4 tunnin kuluttua. Enimmäisannosta 4000 mg/vuorokausi ei pidä ylittää.

Pediatriset potilaat:

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

Lapsille vuorokausiannos on noin 60 mg/kg annettuna 3 - 6 annoksena, eli esim. 10 mg/kg 4 tunnin välein tai 20 mg/kg 8 tunnin välein:

12 - 15-vuotiaille 1 tabletti kerta-annoksena annos voidaan toistaa tarvittaessa aikaisintaan 4 tunnin kuluttua, korkeintaan 3 kertaa vuorokaudessa.

Jos valmistetta annetaan vahingossa lapselle, katso kohta "Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet".

Antotapa:

Suun kautta. Tabletit otetaan mieluiten aterian jälkeen, runsaan vesimäärän kanssa.

Potilaat, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa

Asetyyilisalisyylihappoa on käytettävä varoen potilailla, joilla maksan tai munuaisten toiminta on

epänormaalia (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys asetyylisalisyylilihapolle 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

Valmisteen 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, ahtauttava sydämen vajaatoiminta, nestevajaus, suurehko leikkaus, verenmyrkytys tai vakava verenvuoto), sillä asetyylisalisyylilihapo 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.

Asetyylisalisyylilihapo saattaa laukaista bronkospasmin ja astmakohtauksen tai muun yliherkkyysreaktion. Potilaat, joilla on keuhkoastma, keuhkoastma- tai muu krooninen ahtauttava 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 asetyylisalisyylilihapo voi aiheuttaa hemolyysia ja hemolyyttistä anemiamia. Riskitekijöitä ovat mm. suuret asetyylisalisyylilihapoannokset, kuume ja akuutti tulehdus.

Pediatriset potilaat:

Asetyylisalisyylilihapovalmisteita 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.

Asetyylisalisyylilihapo saattaa suurentaa vuotovaaraa leikkausten aikaan ja niiden jälkeen (koskee myös pienkirurgisia toimenpiteitä, kuten hampaanpoisto), sillä asetyylisalisyylilihapo inhiboi verihiutaleiden kokkaroitumista ja siten niiden verenhiyytymistä edistävää toimintaa. Tämä vaikutus voi jatkua vielä monta vuorokautta lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Virtsahapon erittyminen elimistöstä vähenee henkilöillä, jotka käyttävät asetyylisalisyylilihapoa pieninä

annoksina. Herkillä potilailla tämä saattaa laukaista kihtikohtauksen (ks. myös kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheiset yhteisvaikutukset

Yhdessä metotreksaatin kanssa, jos metotreksaatin annos on 15 mg viikossa tai enemmän:

Metotreksaatin aiheuttama hematologinen toksisuus suurenee (tulehduskipulääkkeet vähentävät metotreksaatin poistumista munuaisteitse ja salisyalaatti vähentää metotreksaatin kiinnittymistä plasman proteiineihin) (ks. kohta 4.3).

Yhteisvaikutukset, joihin liittyy varoitus tai yhteiskäyttöön varotoimia

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

Metotreksaatin aiheuttama hematologinen toksisuus suurenee (tulehduskipulääkkeet vähentävät metotreksaatin munuaispuhdistumaa ja salisyalaatti vähentää metotreksaatin kiinnittymistä plasman proteiineihin).

Antikoagulantit, trombolyyttiset valmisteet, muut verihiutaleiden aggregaation estäjät, hemostaasin estäjät:

Suurentunut verenvuotoriski.

Systemiset glukokortikosteroidit, lukuun ottamatta korvaushoitona Addisonin taudissa käytettävää hydrokortisonia:

Asetyyლისისყილიჰონის samanaikainen käyttö glukokortikosteroidien kanssa saattaa lisätä ruuansulatuskanavan verenvuodon vaaraa.

Kortikosteroidihoito pienentää veren salisyalaattipitoisuutta lisäämällä salisyalaatin erittymistä. Tämä suurentaa salisyalaattitoksisuuden riskiä, kun kortikosteroidihoito lopetetaan.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI):

Verenvuodot ruuansulatuskanavassa saattavat lisääntyä asetyლისისყილიჰონის samanaikaisen käytön yhteydessä.

Diureetit, ACE:n estäjät sekä angiotensiini II -reseptorin salpaajat yhdessä suurehkojen asetyლისისყილიჰონის kanssa:

Munuaisten prostaglandiinisynteesin väheneminen vähentää glomerulussuodosta, kun diureetteja käytetään yhdessä suurehkojen asetyლისისყილიჰონის kanssa.

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien (aldosteroniantagonistien esim. spironolaktonin ja 'loop'-diureettien esim. furosemidin) ja muiden verenpainelääkkeiden (esim. enalapriilin ja kaptopriilin) verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE:n estäjän/angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhtäaikainen käyttö syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi heikentää munuaistoimintaa potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. potilaat, joilla on nestevajaus ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka kuitenkin on yleensä palautuva. Tulehduskipulääkkeen ja ACE:n estäjän/angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhdistelmää 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 asetyლისისყილიჰონის kanssa:

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

Diabeteslääkkeet, mm. insuliini ja sulfonyyliureat:

Suurehkot asetyლისისყილიჰონის asetyლისისყილიჰონის 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 erityys vähenee.

Digoksiini:

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

Valproiinihappo:

Asetyylisalisylihappo 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. Salisyylaattien ja natriumvalproaatin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta ja potilasta on seurattava huolellisesti.

Alkoholi:

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

Sulfonamidit:

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

Litium ja barbituraatit:

Barbituraattien ja litiumin pitoisuudet plasmassa voivat nousta asetyylisalisylihapon vaikutuksesta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Raskauden ja imetyksen aikaisesta käytöstä tulisi aina neuvotella lääkärin kanssa ja käytön hyöty-haittasuhdetta 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 asetyylisalisylihapon käytön ja suurentuneen keskenmenoriskin välillä. Asetyylisalisylihapon kohdalla epidemiologiset tiedot eivät ole johdonmukaiset mitä epämuodostumariskiinkin tulee, mutta gastroskiisin mahdollisuus on ilmeisesti suurentunut. Noin 14 800 äiti-lapsiparin keskuudessa tehdyssä prospektiivisessä tutkimuksessa salisyylaattien käytön ei havaittu lisänneen epämuodostumien ilmaantuvuutta, kun äidit altistuivat asetyylisalisylihapolle 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 verenkierroelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

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

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

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

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihituleiden 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:

Asetyylisalisyylihapo 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 asetyylisalisyylihapoa, 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

Valmisteen ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Ruoansulatuskanava:

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 ruoansulatusvaivoja ja mahakipuja, pahoinvointia, ripulia, oksentelua. Suolen kuroumat (etenkin pitkäkestoisen hoidon yhteydessä).

Verisuonisto:

Asetyylisalisyylihapo 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).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

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

Tunteimatonta (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): Yliherkkyysoireita ja niiden aiheuttamia laboratoriolöydöksiä ja kliinisiä löydöksiä voi liittyä asetyylialisyylihapon käyttöön. Tällaisia reaktioita ovat mm. asetyylialisyylihapon 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 verekkyyks 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 anemiaa.

Sydän:

Tunteimatonta (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): Sydämen toiminnanvajaudessa voi turvotustaipumus lisääntyä.

Munuaiset ja virtsatie:

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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Salisylaattitoksisuus 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 asetyylialisyylihappoa 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 ('salisyylismi'). Oireita ovat huimaus, pyöräytyminen, tinnitus, kuurous, hikoilu, nopeutunut hengitys, pahoinvointi ja oksentelu, päänsärky ja sekavuus. Annoksen pienentäminen poistaa oireet. Tinnitusta voi ilmaantua, kun salisylaattipitoisuus 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 salisylaattimyrkytys ilmenee usein metabolisena asidoosina. Asetyyლისალისილიჰაპოა voi imeytyä lääkkeen ottamisen jälkeen vielä pitkään, jos potilaan mahalaukun tyhjeneminen on hidasta, jos mahalaukussa on konkrementteja tai jos potilas on ottanut asetyylisaliisyylihappoa depotvalmisteena. Spesifistä antidoottia ei ole. Asetyyლისალისილიჰაპომырkytyksen 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 happo-emäs- ja elektrolyyttitasapainon normalisointi, ruumiinlämmön säätelyjärjestelmän palauttaminen normaaliksi sekä hengityksen ylläpito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Aspirin®-tabletit sisältävät asetyylisaliisyylihappoa, joka on salisylaattiryhmään kuuluva tulehduskipulääke. Asetyyლისალისილიჰაპო on salisyylihapon 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).

Asetyyლისალისილიჰაპო vähentää perifeeristen hermopäätteiden herkkyyttä kiniineille ja muille kipu- ja tulehdusreaktioiden välittäjäaineille. Myös antipyreettinen vaikutus perustuu prostaglandiinisynteesin estoon.

Asetyyლისალისილიჰაპolla 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 asetyylisaliisyylihapon imeytyminen on nopeaa ja täydellistä. Imeytyessään ja imeytyttyään asetyylisaliisyylihapo muuttuu salisyylihapoksi, joka on asetyylisaliisyylihapon pääaineenvaihduntatuote.

Aspirin 500 mg tabletteja käytettäessä asetyylisaliisyylihapon huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) on keskimäärin 5,4 µg/ml, ja huippupitoisuus saavutetaan (T_{max}) noin 30 minuutissa. Asetyyლისალისილიჰაპონ keskimääräinen kokonaisaltistus (pitoisuuskäyrän alapuolelle jäävä pinta-ala eli AUC-arvo) on 6,2 µg x h/ml. Salisyylihapon keskimääräinen C_{max}-arvo on 25,4 µg/ml, keskimääräinen T_{max}-arvo 2 tuntia ja keskimääräinen AUC-arvo 145 µg x h/ml.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio Asetyyliäsalisyylimuuttuu salisyylimuokoksi, joka on sen päämetaboliitti ja, jolla on myös analgeettinen, antipyreettinen ja anti-inflammatorinen teho. Asetyyliäsalisyylimuokun asetyyliäryhmä lohkeaa hydrolyyttisesti osittain jo ruuansulatuskanavan limakalvon läpi kulkiessaan, mutta pääosin tämä tapahtuu vasta maksassa.

Salisyylimuokun pääasialliset aineenvaihduntatuotteet ovat glysiinin konjugaatit (salisyylimuuriämuokko), salisyylimuokun eetteri- ja esteriglukuronidit (salisyylimufenoliglukuronidi ja salisyylimuasiätyylimuokkuronidi) sekä gentisiiniämuokko ja sen glysiiniäkonjugaatit.

Eliminaatio Salisyylimuokun 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. Salisyylimuokko ja sen aineenvaihduntatuotteet erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Virtsan alkalisoituminen nopeuttaa erittymistä vähentämällä takaisinimeytymistä tubuluksessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Asetyyliäsalisyylimuokun prekliininen turvallisuusprofiili tunnetaan hyvin.

Eläinkokeiden mukaan salisyylimuokko aiheuttavat suurina annoksina munuaisvaurioita.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Tutkimuksissa ei ole havaittu, että asetyyliäsalisyylimuokolla olisi mutageenisia tai karsinogeenisia vaikutuksia.

Akuutti toksisuus

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

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

Krooninen toksisuus

Asetyyliäsalisyylimuokolla ja sen metaboliitilla, salisyylimuokolla 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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosajauhe, maissitärkkelys.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tiedossa.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:ssa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

20, 50 ja 100 tablettia, polypropyleeni/alumiini- läpipainopakkaus.

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

138

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.09.1964 / 17.4.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.3.2021