

## 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 asetyylisalisylihappon 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 yliherkkysoireita (esim. astmakohtauksia, ihoreaktioita, nuhaa) tulehduskipu- tai reumalääkkeistä tai erilaisista muista allergeeneista
- potilailla, joilla on samanaikainen antikoagulanttilääkitys (esim. kumariinijohdannaiset tai hepariini)
- vakavan glukosi-6-fosfaattidehydrogenaasipuutoksen yhteydessä; asetyylisalisylihappon saattaa aiheuttaa hemolyyasia tai hemolyyttista anemiaa; hemolyyisiriskiä 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 asetyylisalisylihappon saattaa lisätä edelleen munuaisten toiminnanvajausten ja

- akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä
- maksan vajaatoiminnan yhteydessä; myös sydämen toiminnanvajausten 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 astma-kohtauksen, paikallista ihon tai limakalvojen turvotusta (Quincken edeema) tai urtikariaa herkemmin kuin muut potilaat.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID), kuten ibuprofeeni ja naprokseeni, voivat heikentää asetyylisalisyylihapon verihituleiden aggregaatiota estävää vaikutusta. Potilasta pitää neuvota 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 asetyylisalisyylihappo saattaa lisätä verenvuototaipumusta kirurgisen toimenpiteen aikana tai sen jälkeen (myös pienemmät leikkaukset, kuten hampaiden poistot).

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

#### *Pediatriset potilaat*

Asetyylisalisyylihappovalmisteita 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 verihituleiden 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.

### **Diabetelääkkeit, esim. insuliini, sulfonyyliureat**

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

### **Systemisesti 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. Sitä johtuen se saattaa laukaista kihdin potilailla, joilla virtsahapon erityks on jo ennestään vähentynyt.

### **Alkoholi**

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

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

Tulehduskipulääkkeit saattavat vähentää diureettien (aldosteroniantagonistien esim. spironolaktonin ja 'loop'-diureettien esim. furosemiidi) 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 tulehduskipuläkkeen 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. Potilailla, 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).

Asetyylisalisylihapon käyttö 20. raskausviikosta alkaen voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydramnionia. Tämä voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja on yleensä korjaantuvaa kun hoito lopetetaan. Lisäksi on ilmoitettu valtimotiehyen kuroumaa raskauden toisella kolmanneksella tapahtuvan hoidon jälkeen. Suurin osa tapauksista korjaantui, kun hoito lopetettiin. Täten 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. Oligohydramnionin ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittava syntymää edeltävää seurantaa, kun asetyylisalisylihapolle on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Asetyylisalisylihapon käyttö on lopetettava, mikäli oligohydramnion tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana saattaa altistaa sikiön:

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

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 (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

### 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 -valmisteeseen ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Alla mainitut haittavaikutukset perustuvat valmisteeseen 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 elinjärjestelmäluokitus	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

<b>Ruoansulatus-elimistö</b>	Dyspepsia Maha-suolikanavan kipu ja vatsakipu Ruoansulatuskanavan tulehdus Ruoansulatuskanavan verenvuoto <sup>3</sup>	Ienverenvuoto Ruoansulatuskanavan eroosio ja haavaumia	Ruoansulatuskanavan limakalvon perforaatio	Suolen tukkeava kalvosairaus, (intestinal diaphragm disease, IDD).
<b>Maksa ja sappi</b>		Maksan vajaatoiminta	Transaminaasiarvojen kohoaminen	
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Ihottuma Kutina	Urtikaria		
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	Virts- 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 aspirinalistus oli 5,0 vuotta (vaihteluväli 0-7 vuotta).

<sup>1</sup> Verenvuodon yhteydessä

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

<sup>3</sup> Henkeä uhkaavia / kuolemaan johtaneita tapauksia asetyylisalisyylihappolla 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haittasapainon 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**

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 salisylihappopitoisuudet 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

lääkärinhoito 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 ('salisylicismi'), jotka esiintyvät toistuvien suurten annosten käytössä. Oireita ovat heitehuimaus, pyöräytyminen, 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. Asetyylisalisyylihapon imeytyminen saattaa viivästyä mahalaukun hidastuneen tyhjentymisen, mahalaukkuun muodostuvien saostumien tai enterotablettien ominaisuuksien takia. Asetyylisalisyylihappomyrkytyksen 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. Asetyylisalisyylihappomyrkytyksen 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 asetyylisalisyylihappoa, joka on salisyylaattiryhmään kuuluva ei-steroidirakenteinen anti-inflammatorinen analgeetti. Asetyylisalisyylihapo on salisylihapon esteri ja sillä on analgeettinen, antipyreettinen ja anti-inflammatorinen vaikutus. Sen vaikutukset perustuvat prostaglandiinisynteesiin osallistuvan syklo-oksigenaasin irreversiibeliin estoon (tällöin prostaglandiiniin E<sub>2</sub>, prostaglandiiniin I<sub>2</sub> ja tromboksaanin A<sub>2</sub> muodostuminen estyy). Asetyylisalisyylihapo vähentää perifeeristen hermopäätteiden herkkyyttä kinineille ja muille kipu- ja tulehdusreaktioiden välittäjäaineille. Myös antipyreettinen vaikutus perustuu prostaglandiinisynteesin estoon.

Asetyylisalisyylihapolla 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 asetyylisalisyylihapon verihiiutaleiden 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 asetyylisalisyylihapoannosta tai 30 minuuttia sen jälkeen, ASA:n vaikutukset tromboksaanin synteesiin ja verihiiutaleiden 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 asetyylisalisyylihapon 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 asetyylisalisyylihapo 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

Asetyylisalisyylihapo hydrolysoituu sekä imeytymisen aikana että sen jälkeen salisyylihapoksi, jolla on myös analgeettinen, antipyreettinen ja anti-inflammatorinen teho. Asetyylisalisyylihapon asetyyliryhmä lohkeaa hydrolyytisesti osittain jo ruoansulatuskanavan limakalvon läpi kulkiessaan, mutta pääosin vasta maksassa.

Salisyylihapon päämetaboliitteja ovat glysiinin konjugaatit (salisyylurihapo), salisyylihapon eetteri- ja esteriglukuronidit (salisyylifenoliglukuronidi ja salisyyliasetyyliglukuronidi) sekä gentisiinihapo ja sen glysiinikonjugaatit. Salisyylihapolla ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

### Jakautuminen

Plasman proteiineihin sitoutumiseen vaikuttaa lääkeaineen pitoisuus plasmassa ja sitoutuminen vaihtelee 66-98 % välillä (salisyylihapolla). Suurten annosten jälkeen asetyylisalisyylihapolla on määritettävissä aivo-selkäydin- ja nivelnesteistä. Salisyylihapolla läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon.

### Eliminaatio

Salisyylihapon 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 asetyylisalisyylihapolla 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

Asetyylisalisyylihapolla ja sen metaboliitilla, salisyylihapolla, 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 asetyylisalisyylihapolla olisi mutageenisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia.

### Lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimukset

Salisyylaateilla on havaittu olevan teratogeenisiä vaikutuksia joillakin eläinlajeilla. Tutkimuksissa on raportoitu häiriöitä munasolun kiinnittymisessä kohdun seinämään, sikiötoksisia vaikutuksia sekä oppimishäiriöitä syntymän jälkeen, joita altistuminen salisyylaateille 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 verenkiertoelimestön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tabletin ydin: selluloosajauhe, maissitärkkelys.

Päällyste: metakryylihapo-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**

16.10.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aspirin® Cardio 100 mg enterotablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En enterotablett innehåller 100 mg acetylsalicylsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett.

*Beskrivning av läkemedlet:* Vit, rund, filmdragerad tablett. Diameter 7 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tillstånd med ökad risk för trombotiska och tromboemboliska artäroklusioner, t.ex. kortvarig transitorisk cerebral ischemisk attack (TIA), instabil angina pectoris, profylax mot återfall av hjärt- eller hjärninfarkt samt till patienter som genomgått revaskularisering av kransartärerna. För att minska risken för första hjärtinfarkt hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer, såsom diabetes mellitus, hyperlipidemi, hypertoni, övervikt, rökning eller hög ålder. Kan användas som förstahjälp vid akut hjärtinfarkt.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

För profylax av kardiella eller cerebrala tromboemboliska artäroklusioner är den rekommenderade dosen 100-300 mg dagligen (dosering och behandling enligt läkarens anvisningar).

Minskning av risk för första hjärtinfarkt hos patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära sjukdomar, såsom diabetes mellitus, hyperlipidemi, hypertoni, övervikt, rökning eller hög ålder: 100 mg dagligen eller 300 mg varannan dag.

Akut hjärtinfarkt: startdosen 200-300 mg ska ges så snart hjärtinfarkt misstänks. Underhållsdosen är 100 mg/dag och behandlingens längd ska utvärderas enligt behov för profylax mot återfall av hjärtinfarkt.

På grund av beredningsformen som leder till fördröjd absorption ska Aspirin Cardio 100 mg enterotabletter krossas eller tuggas och sväljas för att påskynda absorptionen av acetylsalicylsyra när de används som förstahjälp vid akut hjärtinfarkt. Vid akut hjärtinfarkt kan man som förstahjälp också tugga en icke-tarmlöslig acetylsalicylsyratablett.

##### *Pediatriiska patienter*

Säkerhet och effekt av Aspirin Cardio hos barn under 18 år har inte studerats. Det finns inga tillgängliga data. Aspirin Cardio rekommenderas inte till barn under 18 år.

### *Nedsatt leverfunktion*

Aspirin Cardio är kontraindicerat för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Aspirin Cardio ska användas med särskild försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

### *Nedsatt njurfunktion*

Aspirin Cardio är kontraindicerat för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3). Aspirin Cardio ska användas med särskild försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion, eftersom acetylsalicylsyra kan öka risken för ökad nedsatt njurfunktion och akut njursvikt (se avsnitt 4.4).

### Administreringsätt

För oral användning.

Enterotabletter ska sväljas **hela** med en riklig mängd vatten minst 30 minuter före måltid. Enterotabletten får inte krossas, delas eller tuggas, för att säkerställa att den aktiva substansen frigörs i tunntarmens basiska miljö.

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

### Behandlingstid

När behandlingen har initierats av och vägleds av läkare, bestämmer den behandlande läkaren behandlingens längd.

## **4.3 Kontraindikationer**

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- astma som tidigare orsakats av salicylater eller andra läkemedel som verkar på liknande sätt (t.ex. NSAID)
- hemofili (blödningsbenägenhet)
- trombocytopeni
- mag- och tolvfingertarmssår
- svårt nedsatt njurfunktion
- svårt nedsatt leverfunktion
- svår hjärtsvikt
- samtidig användning av metotrexat (minst 15 mg per vecka) (se avsnitt 4.5)
- graviditetens sista trimester (se avsnitt 4.6).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Aspirin Cardio 100 mg ska användas med särskild försiktighet

- om läkemedlet måste användas under graviditetens två första trimestrar (användning under graviditetens sista trimester, se avsnitt 4.3)
- under amning, särskilt vid användning av höga doser (över 300 mg per dygn)
- vid behandling av patienter som har fått överkänslighetssymtom (t.ex. astmaanfall, hudreaktioner, rinit) vid intag av NSAID, antireumatika eller andra allergener
- vid behandling av patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia (t.ex. kumarinderivat eller heparin)
- vid behandling av patienter med svår glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist; acetylsalicylsyra kan orsaka hemolys eller hemolytisk anemi; risken för hemolys kan öka i samband med hög dos, feber och akuta infektioner
- vid nedsatt njurfunktion eller försvagad blodcirkulation (såsom störning i njurcirkulationen, kongestiv hjärtsvikt, vätskebrist, stor operation, sepsis eller allvarlig blödning), eftersom acetylsalicylsyra kan ytterligare öka risken för nedsatt njurfunktion och akut njursvikt
- vid nedsatt leverfunktion; även vid hjärtsvikt kan benägenheten för svullnad öka

- vid behandling av patienter med kroniska eller återkommande gastroduodenala besvär såsom även i samband med andra gastrointestinala sjukdomar.

Patienter med bronkial astma, kronisk obstruktiv lungsjukdom, hörsnuva eller näspolyper kan vara mer känsliga än andra patienter att få astmaanfall, lokal svullnad i hud eller slemhinnor (Quinckes ödem) eller urtikaria vid intag av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel.

Antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID), såsom ibuprofen och naproxen, kan minska den trombocyttaggregationshämmande effekten av acetylsalicylsyra. Patienten ska rådas att tala med läkare om patienten behandlas med acetylsalicylsyra och planerar att ta NSAID (se avsnitt 4.5).

Eftersom den trombocyttaggregationshämmande effekten varar i flera dagar efter användning av acetylsalicylsyra, kan acetylsalicylsyra öka blödningsbenägenheten under eller efter kirurgiska ingrepp (inklusive mindre operationer såsom tandutdragningar).

Vid låga doser minskar acetylsalicylsyra utsöndringen av urinsyra. Detta kan utlösa gikt hos känsliga personer.

#### *Pediatrika patienter*

Acetylsalicylsyraprodukter rekommenderas inte som primär febermedicin för barn och ungdomar eftersom de kan öka risken för Reyes syndrom vid virusinfektioner. Symtom på Reyes syndrom inkluderar akut encefalopati och störning i leverfunktionen; första symtom inkluderar långvariga kräkningar.

Användning av acetylsalicylsyra kan försämra kvinnans fertilitet och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Utsättning av acetylsalicylsyra ska övervägas hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsundersökningar.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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

### **Aspirin Cardio ska inte användas:**

#### **I kombination med metotrexat om dosen av metotrexat är 15 mg per vecka eller mer**

Metotrexatinducerad hematologisk toxicitet ökar (NSAID minskar renalt clearance av metotrexat och salicylater hämmar dess plasmaproteinbindning; se avsnitt 4.3).

### **Använd Aspirin Cardio med särskild försiktighet i kombination med följande läkemedel:**

#### **I kombination med metotrexat om dosen av metotrexat är mindre än 15 mg per vecka**

Metotrexatinducerad hematologisk toxicitet ökar (NSAID minskar renalt clearance av metotrexat och salicylater hämmar dess plasmaproteinbindning).

#### **Antikoagulantia, trombolytika, andra trombocyttaggregationshämmande läkemedel**

Samtidig användning ökar risken för blödning.

#### **Icke-steroida antiinflammatoriska medel vid användning av salicylater**

Samtidig användning ökar risken för ulcerationer och gastrointestinal blödning på grund av risken för synergistisk effekt.

#### **Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)**

Samtidig användning kan ge en ökad risk för övre gastrointestinal blödning på grund av risken för synergistisk effekt.

**Digoxin**

Samtidig användning ökar koncentrationen av digoxin i plasma på grund av minskad renal utsöndring.

**Diabetesläkemedel, t.ex. insulin, sulfonureider**

Samtidig användning av höga doser av acetylsalicylsyra ökar den hypoglykemiska effekten, eftersom acetylsalicylsyra också har en hypoglykemisk effekt och hämmar plasmaproteinbindningen av sulfonureid.

**Systemiskt använda glukokortikoider, förutom hydrokortison som substitutionsbehandling vid Addisons sjukdom**

Samtidig användning av acetylsalicylsyra och glukokortikosteroider kan öka risken för gastrointestinala blödningar och ulceration. Salicylatnivån i blodet minskar vid behandling med kortikosteroider och efter avslutad behandling ökar risken för överdosering av salicylater eftersom kortikosteroider ökar elimineringen av salicylater.

**Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister vid höga doser av acetylsalicylsyra**

Samtidig användning hämmar aktiviteten hos prostaglandiner som utvidgar blodkärlen och fördröjer därmed den glomerulära filtrationshastigheten. Dessutom minskar samtidig användning den blodtryckssänkande effekten.

**Litium och barbiturater**

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

**Natriumvalproat**

Samtidig användning förhindrar bindningen av natriumvalproat till proteiner och förstärker/ökar dess effekter och biverkningar. Samtidig användning av salicylat och natriumvalproat ska ske med försiktighet och noggrann uppföljning av patienten.

**Läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra, såsom probe necid**

Samtidig användning minskar effekten av ökad utsöndring av urinsyra (konkurrens om renal tubulär utsöndring). Redan vid låga doser minskar acetylsalicylsyra utsöndringen av urinsyra. Det kan därför utlösa gikt hos patienter som redan har minskad utsöndring av urinsyra.

**Alkohol**

Samtidig användning av acetylsalicylsyra och alkohol kan öka risken för gastrointestinal blödning eftersom samtidig administrering kan skada magtarmslemhinnan och förlänga blödningstiden.

**Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister**

NSAID kan minska den blodtryckssänkande effekten av diuretika (aldosteronantagonister såsom spironolakton och loop-diuretika såsom furosemid) och andra antihypertensiva läkemedel (t.ex. enalapril, kaptopril). Samtidig administrering av ACE-hämmare/angiotensin II-antagonister och cyklooxygenashämmare kan resultera i försämrad njurfunktion hos patienter med tidigare nedsatt njurfunktion (t.ex. uttorkade och äldre patienter). Detta kan resultera i akut njursvikt som dock vanligtvis är reversibel. Kombinationen av NSAID och ACE-hämmare/angiotensin II-antagonister ska användas med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och uppföljning av njurfunktionen ska övervägas vid inledning av kombinationsbehandling och med regelbundna mellanrum under behandling.

**Metamizol**

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

**Antiinflammatoriska smärts tillande medel (NSAID)**

NSAID, såsom ibuprofen och naproxen, kan minska den trombocyttaggregationshämmande effekten av

acetylsalicylsyra om dessa läkemedel ges samtidigt (på samma dag). Den kliniska relevansen av denna interaktion är okänd. Hos patienter med ökad kardiovaskulär risk kan behandling med vissa NSAID, såsom ibuprofen eller naproxen, reducera det kardiovaskulära skyddet hos acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Hämning av prostaglandinsyntes kan ha skadliga effekter på graviditeten och/eller fostrets utveckling. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall samt risk för missbildning efter intag av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Risken tros öka med högre dos samt med förlängd behandlingstid. Tillgängliga data tyder dock inte på ett säkert samband mellan användning av acetylsalicylsyra och ökad risk för missfall. Epidemiologiska data om sambandet mellan acetylsalicylsyra och missbildningar är motstridiga men en ökad risk för gastroschis har inte kunnat uteslutas. Inget samband konstaterades mellan acetylsalicylsyra och den ökade risken för missbildning i en prospektiv studie där cirka 14 800 par av mammor och barn exponerades för läkemedlet under den första graviditetsperioden (från första till fjärde graviditetsmånaden).

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av acetylsalicylsyra orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av *ductus arteriosus* efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Acetylsalicylsyra ska därför inte användas under graviditetens första och andra trimester om det inte är absolut nödvändigt. Om läkemedel som innehåller acetylsalicylsyra används av en kvinna som önskar bli gravid eller tas under den första och andra trimestern av graviditeten ska dosen vara så låg som möjligt och behandlingstiden så kort som möjligt.

Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av *ductus arteriosus* vid exponering för acetylsalicylsyra under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Acetylsalicylsyra ska utsättas om oligohydramnios eller konstriktion av *ductus arteriosus* upptäcks.

Användning av prostaglandinsynteshämmare under den sista trimestern av graviditeten kan utsätta fostret för

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertoni)
- störning av njurfunktionen (se ovan), som kan leda till nedsatt njurfunktion och minskad mängd fostervatten.

Användning av prostaglandinsynteshämmare under graviditetens slutskede kan utsätta modern och barnet för

- ökad risk för blödning
- eventuell ökad blödningstid, som beror på hämning av trombocyttaggregation och som kan förekomma redan vid mycket låga doser
- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Följaktligen är acetylsalicylsyra kontraindicerat under graviditetens sista trimester (se avsnitten 4.3 och 5.3).

##### Amning

Acetylsalicylsyra passerar över i bröstmjolk i små mängder. Eftersom salicylater inte har visat några skadliga effekter på barnet vid sporadisk användning, behöver amningen i allmänhet inte avbrytas. Vid regelbunden användning av högre doser (mer än 300 mg dagligen) ska amningen avbrytas i ett tidigt skede, eftersom läkemedlet kan orsaka skada på det nyfödda barnet vars avgiftningsförmåga ännu är otillräcklig.

##### Fertilitet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

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

Aspirin Cardio har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

Nedanstående biverkningar grundar sig på spontana rapporter efter läkemedlets marknadsintroduktion. Alla former av Aspirin-läkemedel ingår, inklusive perorala korttids- och långtidsbehandlingar samt kliniska studier där Aspirin används som studieläkemedel. Biverkningsfrekvensen baseras endast på data från ARRIVE-studien gällande Aspiringruppen.

Frekvensen av biverkningar som rapporterats för Aspirin sammanfattas i tabellen nedan.

Frekvenskategorierna anges enligt följande:

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

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

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

Biverkningar som observerats efter marknadsintroduktionen och vars frekvens inte har kunnat beräknas anges under "ingen känd frekvens".

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats i ARRIVE- studien\* eller efter marknadsintroduktionen i uppföljning hos patienter som behandlades med Aspirin Cardio.

Organsystem enligt MedDRA-klassificering	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Järnbrist-anemi <sup>1</sup>	Blödningsanemi	Hemolys <sup>2</sup> Hemolytisk anemi <sup>2</sup>
<b>Immunsystemet</b>		Överkänslighet Läkemedelsallergi Allergiskt ödem och angioödem	Anafylaktisk reaktion	Anafylaktisk chock
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Svindel	Hjärnblödning och intrakraniell blödning <sup>3</sup>		
<b>Öron och balansorgan</b>	Tinnitus			
<b>Hjärtat</b>				Hjärt- och andningssymtom <sup>4</sup>
<b>Blodkärl</b>		Blåmärken	Blödning Intramuskulär blödning	Blödning i samband med operation
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Näsblödning Rinit	Nästäppa		Respiratorisk sjukdom orsakad av Aspirin
<b>Magtarmkanalen</b>	Dyspepsi Gastrointestinal smärta och buksmärta Infektion i magtarmkanalen Blödning i magtarmkanalen <sup>3</sup>	Blödning i tandkött Magtarmkanalens erosion och ulceration	Perforation i magtarmkanalens slemhinna	Membransjukdom med ocklusiva defekter på tarmen (intestinal diaphragm disease, IDD).



Organsystem enligt MedDRA-klassificering	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar		Nedsatt leverfunktion	Ökning av transaminasvärden	
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag Klåda	Urtikaria		
Njurar och urinvägar	Blödning i urinvägar och könsorgan		Störning i njurfunktionen <sup>5</sup> Akut nedsatt njurfunktion <sup>5</sup>	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Se avsnitt 4.9			

\* ARRIVE är en klinisk studie sponsrad av Bayer som omfattade 6270 studiedeltagare i aspirin 100 mg-gruppen och 6276 studiedeltagare i placebogruppen. Den genomsnittliga exponeringen för aspirin var 5,0 år (intervall 0–7 år).

<sup>1</sup> Vid blödning

<sup>2</sup> Vid allvarlig glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (G6PD)

<sup>3</sup> Livshotande/dödliga fall med acetylsalicylsyra och placebo rapporterades med samma frekvens, < 0,1 %.

<sup>4</sup> Vid allvarliga allergiska reaktioner

<sup>5</sup> Hos patienter med försämrad njurfunktion eller blodcirkulation

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Salicylatförgiftning kan bero på långvarig användning av läkemedlet (> 100 mg/kg/dygn i 2 dagar kan leda till förgiftning) eller en potentiellt livshotande akut överdos som kan variera från en dos som oavsiktligt intagits av ett barn till en avsiktlig överdos.

En engångsdos av acetylsalicylsyra på mer än 10 g för vuxna och mer än 4 g för barn kan vara livshotande. Vid plasmakoncentrationer av salicylsyra mellan 300–350 mikrog/ml uppstår ofta förgiftningssymtom. Koncentrationer på 400–500 mikrog/ml kan leda till koma och död.

I överdoseringsfall ska läkare eller närmaste sjukhus omedelbart kontaktas. I sådana fall är snabb medicinsk behandling viktig för både vuxna och barn, även om symtomen ännu inte är märkbara.

Symtom förknippade med **kronisk överdosering** kan vara svåra att upptäcka. Dessa är huvudsakligen störningar i centrala nervsystemet ("salicylism") som förekommer vid upprepad administrering av höga doser. Symtomen inkluderar svindel, yrsel, tinnitus, hörselnedsättning, svettning, illamående, kräkningar, huvudvärk och förvirring. Symtomen kan reduceras genom att minska dosen. Öronsusning kan uppträda vid plasmakoncentrationer på 150-300 mikrog/ml. Allvarligare biverkningar uppträder vid koncentrationer över

300 mikrog/ml.

**Symtom på akut förgiftning** är allvarliga störningar i syra-basbalansen, som kan variera beroende på patientens ålder och förgiftningens allvarlighetsgrad (t.ex. dyspné, respiratorisk alkalos, kaliumförlust, hypoglykemi och hudutslag). Hos barn är det vanligaste symtomet metabolisk acidosis. Förgiftningens allvarlighetsgrad kan inte enbart fastställas genom läkemedlets plasmakoncentration. Absorptionen av acetylsalicylsyra kan fördröjas på grund av långsam tömning av magsäcken, utfällningar i magsäcken eller enterotablettens egenskaper. Behandlingen av acetylsalicylsyraförgiftning beror på förgiftningens allvarlighetsgrad, patientens tillstånd och kliniska symtom och väljs ut enligt standardproceduren. Det primära målet är att påskynda utsöndringen av läkemedlet samt återställa elektrolyt- och syra-basbalansen.

Det finns ingen specifik antidot. Behandlingen av acetylsalicylsyraförgiftning beror på hur allvarlig förgiftningen är (läkemedelsmängden), patientens tillstånd och de kliniska symtomen. Med normala åtgärder, såsom ventrikelskölning, tillförsel av aktivt kol och vid behov alkalisk diures, strävar man efter att förhindra att den aktiva substansen tas upp i blodloppet och att påskynda dess eliminering. Dessutom kan det vara nödvändigt att återställa vätske- och elektrolytbalansen, återställa systemet för reglering av kroppstemperaturen och upprätthålla andningen.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Aspirin Cardio 100 mg enterotablett innehåller acetylsalicylsyra som är ett icke-steroidalt antiinflammatoriskt analgetikum som hör till salicylatgruppen. Acetylsalicylsyra är en ester av salicylsyra och har en analgetisk, antipyretisk och antiinflammatorisk effekt. Dess effekter baserar sig på en irreversibel hämning av cyklooxygenas i prostaglandinsyntesen (vilket hämmar bildning av prostaglandin E<sub>2</sub>, prostaglandin I<sub>2</sub> och tromboxan A<sub>2</sub>). Acetylsalicylsyra minskar känsligheten hos perifera nervterminaler för kininer och andra signalsubstanser för smärt- och inflammationsreaktioner. Den antipyretiska effekten baseras också på hämning av prostaglandinsyntesen.

Acetylsalicylsyra har en hämmande effekt på trombocytagerationen som baseras på hämning av syntesen av tromboxan A<sub>2</sub> i trombocyter. Irreversibel hämning av cyklooxygenas är särskilt relevant för trombocyter eftersom de inte ytterligare kan syntetisera detta enzym. Den antitrombotiska effekten kvarstår under trombocyternas hela livscykel, 7–10 dygn.

Experimentella data tyder på att ibuprofen kan hämma den effekt som acetylsalicylsyra i låg dos har på trombocytagerationen när de ges samtidigt. I en studie, då en engångsdos ibuprofen 400 mg antingen gavs 8 timmar före eller inom 30 min efter intag av en dos på 81 mg acetylsalicylsyra av en läkemedelsform som absorberas snabbt, visades en minskad effekt av acetylsalicylsyra på syntesen av tromboxan eller på trombocytagerationen. Eftersom data i detta avseende är begränsade och den kliniska konsekvensbedömningen baserad på icke-kliniska studieresultat är osäker, kan ingen tydlig slutsats dras om regelbunden användning av ibuprofen. Tillfällig användning av ibuprofen har troligtvis inte någon kliniskt betydande effekt.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Absorptionen av acetylsalicylsyra sker snabbt och fullständigt efter en oral dos, beroende på läkemedelsform. Maximala plasmakoncentrationer (totalt salicylat) uppnås 20-120 minuter efter oral administrering av en fast läkemedelsform med snabb läkemedelsfrisättning. Eftersom Aspirin Cardio enterotabletter har en magsyreresistent dragering frigörs acetylsalicylsyra först i tunntarmens basiska miljö och irriterar därför inte magsäcken i samma utsträckning som en vanlig tablett. På grund av fördröjd

absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer 2-7 timmar efter intag av enterotablett, dvs. senare än efter en tablett med omedelbar läkemedelsfrisättning.

#### Metabolism

Acetylsalicylsyra hydrolyseras både under och efter absorption till salicylsyra som även har analgetisk, antipyretisk och antiinflammatorisk effekt. Acetylsalicylsyrans acetylgrupp hydrolyseras delvis redan när den passerar genom den gastrointestinala slemhinnan men huvudsakligen sker detta i levern.

Huvudmetaboliter för acetylsalicylsyra är glycinokjugat (salicylurinsyra), salicylsyrans eter- och esterglukuronider (salicylfenolglukuronid och salicylacetylglukuronid) samt gentisinsyra och dess glycinokjugat. Salicylsyra och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna.

#### Distribution

Plasmaproteinbindningen påverkas av plasmakoncentrationen och bindningen varierar mellan 66-98 % (salicylsyra). Efter administrering av höga doser är acetylsalicylsyra detekterbar i cerebral-, spinal- och synovialvätska. Salicylsyra passerar placenta och utsöndras i bröstmjolk.

#### Eliminering

Eliminationskinetiken för salicylsyra är dosberoende, eftersom dess metabolism regleras av leverns enzymkapacitet. Halveringstiden för elimineringen är 2-3 timmar efter låga doser. Efter högre doser vid smärtlindring kan halveringstiden vara upp till 15 timmar.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Akut toxicitet

En engångsdos av acetylsalicylsyra på mer än 10 g för vuxna och mer än 4 g för barn kan vara livshotande. Döden orsakas vanligtvis av att andningen upphör.

Vid plasmakoncentrationer av salicylsyra mellan 300-350 mikrog/ml uppstår ofta förgiftningssymtom. Koncentrationer mellan 400-500 mikrog/ml kan leda till koma och död.

#### Kronisk toxicitet

Acetylsalicylsyra och dess metabolit, salicylsyra, har lokal irriterande effekt på slemhinnorna. Om det redan finns ulceration i magtarmkanalen kan ökad blödningsbenägenhet orsaka allvarliga blödningar. I akuta och kroniska toxicitetsstudier observerades hos försöksdjur även njurskador efter höga doser.

#### Mutagenicitet och karcinogenicitet

I studier har inte mutagena eller karcinogena effekter av acetylsalicylsyra observerats.

#### Reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier

Salicylat har visat teratogena effekter hos vissa djurarter. I studier har det rapporterats störningar i äggcellens förmåga att fästa sig till livmoderväggen, fostertoxiska effekter och inlärningsstörningar efter födseln orsakade av exponering för salicylater före födseln.

I djurstudier har användning av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förlust av äggceller (både före och efter implantation) och ökad fosterdödlighet. I djurförsök har dessutom ökad förekomst av olika (bl.a. kardiovaskulära) missbildningar rapporterats när prostaglandinsynteshämmare har använts under organogenesisen.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna: cellulosapulver, majsstärkelse.

Dragering: metakrylsyra-etylakrylatsampolymer, natriumlaurylsulfat, polysorbat 80, talk, trietylcitrat.

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Fuktkänsligt.

Förvaras i originalförpackningen.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

98 och 100 tabletter, blister av polypropylen/aluminium.

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

Inga särskilda anvisningar.

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

Bayer Oy, Pansiovägen 47, 20210 Åbo.

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

12236

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

Datum för det första godkännandet: 29.7.1996

Datum för den senaste förnyelsen: 26.2.2007

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

16.10.2023