

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ASPIRIN® ZIPP 500 mg rakeet

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 500 mg asetyyliisalisyylihappoa.

Apuaineet jonka vaikutus tunnetaan:

Sisältää 19 mg natriumia ja 5 mg aspartaamia per annospussi.

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

Asetyyliisalisyylihappoa 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

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys asetyylisalisyylihapolle tai muille tulehduskipulääkkeille (salisylaateille) tai apuaineelle (ks. myös kohta 4.4).
- Tieto, että potilas on saanut astman salisyalaatin 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, ahtauttava sydämen vajaatoiminta, nestevajaus, suurehko leikkaus, verenmyrkytys tai vakava verenvuoto), sillä asetyylisalisyylihapoo 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.

Asetyyilisalisyylihapoo saattaa laukaista bronkospasmin ja astma-kohtauksen tai muun yliherkkyysreaktion. Potilaat, joilla on keuhkoastma, keuhko-astma- 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 asetyylisalisyylihapoo voi aiheuttaa hemolyyysiä ja hemolyyttistä anemiaa. Riskitekijöitä ovat mm. suuret asetyylisalisyylihapooannokset, kuume ja akuutti tulehdus.

Pediatriset potilaat:

Asetyyilisalisyylihapoovalmisteita 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.

Tämä lääkevalmiste sisältää 5 mg aspartaamia per annospussi. Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa fenyylialaniinia kertyy elimistöön, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä riittävästi.

Asetyylisalisyylihapo saattaa suurentaa vuotovaaraa leikkausten aikaan ja niiden jälkeen (koskee myös pienkirurgisia toimenpiteitä, kuten hampaanpoisto), sillä asetyylisalisyylihapo inhiboi verihituleiden kokkaroitumista ja siten niiden veren hyytymistä edistävää toimintaa. Tämä vaikutus voi jatkua vielä monta vuorokautta lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Virtsahapon erittyminen elimistöstä vähenee henkilöillä, jotka käyttävät asetyylisalisyylihapoa pieninä annoksina. Herkillä potilailla tämä saattaa laukaista kihtikohtauksen (ks. myös kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheet yhteisvaikutukset

Yhdessä metotreksaatin kanssa, jos metotreksaatin annos on 15 mg viikossa tai enemmän: Metotreksaatin aiheuttama hematologinen toksisuus suurenee (tulehduskipuläkkeet vähentävät metotreksaatin poistumista munuaisteitse ja salisylaatti 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 (tulehduskipuläkkeet vähentävät metotreksaatin poistumista munuaisteitse ja salisylaatti vähentää metotreksaatin kiinnittymistä plasman proteiineihin).

Antikoagulantit, trombolyyttiset valmisteet, muut verihituleiden aggregaation estäjät, he mostaasin estäjät:

Suurentunut verenvuotoriski.

Systemiset glukokortikosteroidit, lukuun ottamatta korvaushoitona Addisonin taudissa käytettävää hydrokortisonia:

Asetyylisalisyylihapon samanaikainen käyttö glukokortikosteroidien kanssa saattaa lisätä ruuansulatuskanavan verenvuodon vaaraa.

Kortikosteroidihoito pienentää veren salisylaattipitoisuutta lisäämällä salisylaatin erittymistä. Tämä suurentaa salisylaattitoksisuuden riskiä, kun kortikosteroidihoito lopetetaan.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI):

Verenvuodot ruuansulatuskanavassa saattavat lisääntyä asetyylisalisyylihapon samanaikaisen käytön yhteydessä.

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

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

Tulehduskipuläkkeet 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. Tulehduskipuläkkeen 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 asetyylisalisyylihappoannosten kanssa:

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

Diabeteslääkkeet, mm. insuliini ja sulfonyyliureat:

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

Urikosuuriset valmisteet (mm. probe nesidi):

Urikosuurinen vaikutus heikkenee, koska virtsahapon tubulaarinen erityis vähenee.

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. Salisyalaattien 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 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 asetyylisalisyylihapon käytön ja suurentuneen keskenmenoriskin välillä. Asetyylisalisyylihapon kohdalla epidemiologiset tiedot eivät ole johdonmukaiset mitä epämuodostumariskiä tulee, mutta gastroskiisin mahdollisuus on ilmeisesti suurentunut. Noin 14 800 äiti-lapsiparin keskuudessa tehdyssä prospektiivisessä tutkimuksessa salisyalaattien 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.

Asetyyylisalisyylihapon 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 asetyyylisalisyylihappoa ei pitäisi käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos ensimmäisellä tai toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää asetyyylisalisyylihappoa, on hänen käytettävä mahdollisimman pientä annosta mahdollisimman lyhyen aikaa. Oligohydramnionin ja valtimotiehyen kurouman varalta on harkittavaa syntymää edeltävää seurantaa, kun asetyyylisalisyylihapolle on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Asetyyylisalisyylihapon käyttö on lopetettava, mikäli oligohydramnion tai valtimotiehyen kurouma todetaan.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

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

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

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

Siksi asetyyylisalisyylihapon käyttö on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Asetyyylisalisyylihapo 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 asetyyylisalisyylihapon 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 asetyyylisalisyylihappoa, on hänen käytettävä mahdollisimman pientä annosta mahdollisimman lyhyen aikaa. Asetyyylisalisyylihapohoidon 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:

Asetyyliisilyihappo altistaa vuodoille, koska se estää verihutaleiden 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).

Yleisoreet 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 asetyyliisilyihapon käyttöön. Tällaisia reaktioita ovat mm. asetyyliisilyihapon 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 verekyky 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 hemolyyysiä ja hemolyyttistä anemiaa.

Sydän:

Tuntematon (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.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden
haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

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 ('salisyylismi'). Oireita ovat huimaus, pyöritys, 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 alkaalisella diureesilla, pyritään estämään vaikuttavan aineen imeytymistä verenkiertoon ja nopeuttamaan sen erittymistä elimistöstä. Lisäksi voivat olla tarpeen happo-emäs- ja elektrolyytitasapainon normalisointi, ruumiinlämmön säätelyjärjestelmän palauttaminen normaaliksi sekä hengityksen ylläpito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Aspirin Zipp rakeet sisältävät asetyylisalisyylihappoa, joka on salisyalaattiryhmään kuuluva tulehduskipulääke. Asetyylisalisyylihappo 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). Asetyylisalisyylihapo 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 Farmakokineetikka

Imeytyminen

Oraalisen annoksen jälkeen asetyyylisalisyylihapon imeytyminen on nopeaa ja täydellistä. Imeytyessään ja imeydyttyään asetyyylisalisyylihapo muuttuu salisyylilhapoksi, joka on asetyyylisalisyylihapon pääaineenvaihduntatuote.

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

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

Salisyylilihapon 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 (salisyylilhapo). Suurten annosten jälkeen asetyyylisalisyylihappoa on määritettävissä aivo-, selkäydin- ja nivelnesteistä. Salisyylilhapo läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon.

Biotransformaatio

Asetyyylisalisyylihapo muuttuu salisyylilhapoksi, joka on sen päämetaboliitti ja jolla on myös analgeettinen, antipyreettinen ja anti-inflammatorinen teho. Asetyyylisalisyylihapon asetyyyliryhmä lohkeaa hydrolyytisesti osittain jo ruuansulatuskanavan limakalvon läpi kulkiessaan, mutta pääosin tämä tapahtuu vasta maksassa. Salisyylilihapon pääasialliset aineenvaihduntatuotteet ovat glysiinin konjugaatit (salisyylilurihapo), salisyylilihapon eetteri- ja esteriglukuronidit (salisyylifenoliglukuronidi ja salisyyliasetyyliglukuronidi) sekä gentisiinihapo ja sen glysiinikonjugaatit.

Eliminaatio

Salisyylilihapon 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. Salisyylilhapo ja sen aineenvaihduntatuotteet erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Asetyyylisalisyylihapon prekliininen turvallisuusprofiili tunnetaan hyvin.

Eläinkokeiden mukaan salisyylaatit aiheuttavat suurina annoksina munuaisvaurioita.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Tutkimuksissa ei ole havaittu, että asetyyylisalisyylihapolla olisi mutageenisia tai karsinogeenisia 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

Asetyylisalisyylihapolla 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

Salisyylaateilla on havaittu olevan teratogeenisiä vaikutuksia joillakin eläinlajeilla. Tutkimuksissa on raportoitu häiriöitä alkion kiinnittymisessä kohdun seinämään, sikiötoksisia vaikutuksia sekä oppimishäiriöitä syntymän jälkeen, joita altistuminen salisyylaateille 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 pakkaus koko (pakkaus koot)

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

19.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ASPIRIN® ZIPP 500 mg granulat

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dospåse innehåller: acetylsalicylsyra 500 mg

Hjälpämnen med känd effekt:

Innehåller 19 mg natrium och 5 mg aspartam per dospåse.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Granulat

Beskrivning av läkemedlet

Vita eller gulaktiga granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Olika smärtor, reumatiska sjukdomar och febersjukdomar, t.ex. huvudvärk, tandvärk, menstruationsvärk, nervvärk, reumatism, feber och förkylningar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Läkemedlet får inte användas i mer än 3–5 dagar i följd utan läkares föreskrift. När behandlingen har påbörjats och under ledning av en läkare, kommer den behandlande läkaren att bestämma behandlingens varaktighet.

Vuxna

500 mg–1000 mg som en enkeldos (motsvarar 1–2 dospåsar); dosen kan upprepas vid behov efter ett intervall på minst 4 timmar. En maximal daglig dos på 4000 mg får inte överskridas.

Pediatrik population

Acetylsalicylsyra rekommenderas för barn under 12 år endast efter läkares anvisning. Rekommenderas inte som primärt febernedsättande medel för barn.

Barn från 12 år: 500 mg som en enkeldos (motsvarar 1 dospåse); dosen kan upprepas vid behov efter ett intervall på minst 4 timmar, högst 3 gånger per dygn.

Administreringssätt

Dosgranulaten hålls direkt på tungan. Granulaten får lösas upp i saliven i munnen innan dosen sväljs. Vatten kan tas med medicinen, men det är inte nödvändigt. Granulaten ska helst tas efter en måltid.

Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion

Acetylsalicylsyra ska användas med försiktighet till patienter med onormal lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska läkemedel (salicylater) eller mot något hjälpämne (se även avsnitt 4.4).
- Vetskapen om att patienten har fått astma efter administrering av salicylat eller läkemedel med liknande effekt, speciellt antiinflammatoriska läkemedel.
- Tendens att blöda, till exempel på grund av trombocytopeni eller hemofili.
- Akut magsår och duodenalsår.
- Allvarligt nedsatt njurfunktion.
- Allvarligt nedsatt leverfunktion.
- Svår hjärtsvikt.
- I kombination med metotrexat i en dos av 15 mg per vecka eller mer (se avsnitt 4.5).
- Användning under graviditetens sista trimester (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid användning av Aspirin Zipp-granulat bör särskild försiktighet iakttas i följande fall:

- under graviditetens första två trimestrar
- om patienten är överkänslig mot andra smärtstillande, antiinflammatoriska eller antireumatiska läkemedel, eller om patienten är medveten om någon annan överkänslighet
- samtidig antikoagulantterapi (se avsnitt 4.5)
- om patienten har nedsatt njurfunktion eller cirkulationsproblem (såsom renovaskulär sjukdom, kongestiv hjärtsvikt, uttorkning, större operation, sepsis eller svår blödning), eftersom acetylsalicylsyra kan öka risken för njurproblem eller akut njursvikt.
- nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.5).
- under amning om användningen är riklig eller kontinuerlig (se avsnitt 4.6)
- i fall av kroniska eller återkommande magsår eller duodenalsår, eller om patienten är känd för att ha drabbats av gastrointestinal blödning.

Acetylsalicylsyra kan utlösa bronkospasm och astmaattack eller annan överkänslighetsreaktion. Patienter med bronkialastma, kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) eller annan kronisk obstruktiv lungsjukdom, hösnuva eller näspolyper eller som får allergisymtom (t.ex. utslag relaterade till överkänslighet, klåda och urtikaria) från andra ämnen, är särskilt mottagliga för dessa reaktioner.

Hos patienter med svår glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (G6PD) kan acetylsalicylsyra orsaka hemolys och hemolytisk anemi. Riskfaktorer inkluderar t.ex. höga doser acetylsalicylsyra, feber och akut inflammation.

Pediatrisk population:

Läkemedel med acetylsalicylsyra rekommenderas inte för behandling av virusinfektioner (med eller utan feber) hos barn och ungdomar utan läkarordination, eftersom de kan öka risken för Reyes syndrom, särskilt i samband med influensa A, influensa B och vattkoppor. Orsakssambandet är dock

inte obestritt. Reyes syndrom är ett sällsynt men även livshotande tillstånd som måste behandlas omedelbart. Symtom inkluderar akut encefalopati och nedsatt leverfunktion; som första symtom t.ex. långvariga kräkningar.

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 19 mg natrium per dospåse, motsvarande 1 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för vuxna.

Detta läkemedel innehåller 5 mg aspartam per dospåse. Aspartam är en fenyylalaninkälla som kan vara skadligt för personer med fenyylketonuri (PKU), en sällsynt ärftlig sjukdom där fenyylalanin ackumuleras i kroppen eftersom kroppen inte kan eliminera det tillräckligt.

Acetylsalicylsyra kan öka risken för blödning under och efter kirurgi (inklusive små kirurgiska ingrepp såsom tandutdragning), eftersom acetylsalicylsyra hämmar trombocyttaggregation och sålunda motverkar koagulation. Denna effekt kan fortgå i många dagar efter avslutad medicinering.

Utsöndring av urinsyra minskar hos personer som tar låga doser acetylsalicylsyra. Hos känsliga patienter kan detta utlösa en giktattack (se även avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerade interaktioner

I kombination med metotrexat, om metotrexatdosen är 15 mg per vecka eller mer:

Den hematologiska toxiciteten som orsakas av metotrexat ökar (antiinflammatoriska läkemedel minskar renal eliminering av metotrexat och salicylat minskar vidhäftningen av metotrexat på plasmaproteiner) (se avsnitt 4.3).

Interaktioner som förknippas med varning eller försiktighetsåtgärder vid samtidig användning

I kombination med metotrexat, om metotrexatdosen är mindre än 15 mg per vecka:

Den hematologiska toxiciteten som orsakas av metotrexat ökar (antiinflammatoriska läkemedel minskar renal eliminering av metotrexat och salicylat minskar vidhäftningen av metotrexat på plasmaproteiner).

Antikoagulantia, trombolytiska preparat, andra trombocyttaggregationshämmare, hemostashämmare:

Ökad risk för blödning.

Systemiska glukokortikosteroider, med undantag för ersättningssterapi med hydrokortison som används vid Addisons sjukdom:

Samtidig användning av acetylsalicylsyra och glukokortikosteroider kan öka risken för gastrointestinal blödning.

Kortikosteroidbehandling minskar salicylatnivåerna i blodet genom att öka utsöndringen av salicylat. Detta ökar risken för salicylattoxicitet när kortikosteroidbehandlingen avbryts.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI):

Blödningar kan öka i magtarmkanalen i samband med samtidig användning av acetylsalicylsyra.

Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare i kombination med högre doser acetylsalicylsyra:

Minskad renal prostaglandinsyntes minskar glomerulär filtrering när diuretika används i kombination med högre doser acetylsalicylsyra.

NSAID kan minska diuretikas (aldosteronantagonister, t.ex. spironolakton och "loop"-diuretika, till

exempel furosemid) och andra antihypertensiva läkemedels blodtryckssänkande effekt (t.ex. enalapril och kaptopril). Samtidig användning av ACE-hämmare/angiotensin II-receptorblockerare med cyklooxygenashämmare kan äventyra njurfunktionen hos patienter med redan existerande nedsatt njurfunktion (t.ex. patienter med vätskebrist och åldringar). Detta kan resultera i akut njursvikt, som dock vanligtvis är reversibel. En kombination av antiinflammatoriska läkemedel och ACE-hämmare/angiotensin II-receptorblockerare måste användas försiktigt, särskilt hos äldre patienter. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och övervakning av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och därefter regelbundet.

Andra antiinflammatoriska läkemedel i kombination med högre doser acetylsalicylsyra:

Effekterna och biverkningarna av andra antiinflammatoriska läkemedel, särskilt sårbildning och blödningar i magtarmkanalen, kan öka vid samtidig användning av acetylsalicylsyra.

Antidiabetika, t.ex. insulin och sulfonureider:

Högre doser acetylsalicylsyra orsakar i sig själv hypoglykemi och kan också minska bindningen av sulfonylurea till plasmaproteiner. Dessa effekter ökar risken för hypoglykemi.

Urikosuriska preparat (inklusive probenecid):

Den urikosuriska effekten minskar när den tubulära utsöndringen av urinsyra minskar.

Digoxin:

Plasmakoncentrationer av digoxin kan öka med acetylsalicylsyra på grund av minskad utsöndring av digoxin via njurarna.

Valproinsyra:

Acetylsalicylsyra minskar bindningen av valproinsyra till plasmaproteiner och detta har visat sig att öka plasmakoncentrationerna av natriumvalproat (särskilt fritt natriumvalproat) och förstärka eller öka både dess effekter och dess biverkningar. Samtidig användning av salicylater och natriumvalproat bör göras med försiktighet och patienten bör övervakas noggrant.

Alkohol:

Samtidig användning av acetylsalicylsyra och alkohol kan öka risken för gastrointestinal blödning, eftersom samtidig användning ökar risken för gastrointestinal slemhinneskada och förlänger blödningstiden.

Sulfonamider:

Effekterna och biverkningarna av sulfonamider kan förstärkas eller ökas vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra.

Litium och barbiturater:

Plasmakoncentrationer av barbiturater och litium kan öka vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning under graviditet och amning bör alltid diskuteras med läkare och nytta-risk-balansen bör utvärderas noggrant. Användning av produkten rekommenderas inte under graviditet och dess användning är kontraindicerad under graviditetens sista trimester.

Epidemiologiska studier har påvisat att användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet ökar risken för spontan abort och medfödda anomalier. Risken förväntas öka med högre dos och långvarig användning. Utgående från tillgängliga data man kan emellertid inte med säkerhet fastställa ett samband mellan användning av acetylsalicylsyra och en ökad risk för missfall. För acetylsalicylsyra är epidemiologiska data inkonsekventa när det gäller risken för missbildningar, men

riskerna för gastroschis är tydligen ökade. I en prospektiv studie av cirka 14 800 mor-barn-par visade det sig att användningen av salicylater inte ökade förekomsten av missbildningar när mödrar utsattes för acetylsalicylsyra under tidig graviditet (1:a–4:e graviditetsmånaden).

I djurstudier har användningen av en prostaglandinsynteshämmare visat sig leda till reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3), ökad oocytdestruktion (både före och efter implantation) och ökad fosterdödlighet. Dessutom har djurstudier visat en ökad förekomst av olika missbildningar (inklusive kardiovaskulära) efter administrering av en prostaglandinsynteshämmare under organogenes.

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 konstriktion av *ductus arteriosus* efter behandling under den andra graviditetstrimestern rapporterats. Största delen av dessa fall var reversibla efter avslutad behandling. Under graviditetens första och andra trimester bör acetylsalicylsyra därför inte användas, förutom när det är absolut nödvändigt. Om en kvinna använder acetylsalicylsyra under den första eller andra trimestern, så bör hon använda så små doser som möjligt under en så kort tid som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och konstriktion 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.

Användningen av en prostaglandinsynteshämmare under graviditetens sista trimester utsätter fostret för:

- Kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension)
- störd njurfunktion som kan leda till njurinsufficiens och minskad fostervattenvolym (se ovan).

Användning av prostaglandinsynteshämmare under sen graviditet utsätter modern och den nyfödda för:

- hämning av trombocytaggregation och, eventuellt, en förlängning av blödningstiden som även kan förknippas med små doser.
- försämring av livmoderkontraktioner, vilket kan leda till fördröjd eller förlängd förlossning.
- ökad risk för blödning.

Därför är användning av acetylsalicylsyra kontraindicerad under graviditetens sista trimester (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Acetylsalicylsyra och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk i små mängder.

Eftersom det inte har visat sig att salicylater kan orsaka negativa effekter hos spädbarn när de används ibland, behöver amning vanligtvis inte avbrytas. Om läkemedlet används regelbundet eller i högre doser (> 300 mg/dag), ska amningen avbrytas tidigt, eftersom läkemedlet kan skada den nyfödda, vars avgiftningskapacitet fortfarande är otillräcklig.

Fertilitet

Baserat på begränsat antal publicerade uppgifterna har acetylsalicylsyra inte visat sig konsekvent försämra fertiliteten i studier på människor och det finns inga avgörande bevis från djurstudier.

Eftersom användningen av läkemedlet kan försämra kvinnlig fertilitet rekommenderas det inte för kvinnor som försöker bli gravida. Om en kvinna som försöker bli gravid använder acetylsalicylsyra så bör hon använda så små doser som möjligt under en så kort tid som möjligt. Avbrytande av behandling med acetylsalicylsyra bör övervägas hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som behandlas för infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter på förmågan att köra bil eller sköta maskiner har observerats efter intag av Aspirin Zipp-granulat.

4.8 Biverkningar

Magtarmkanalen:

Sällsynta (>1/10 000, <1/1 000): Inflammation och sårbildning i magtarmkanalen.

Mycket sällsynta (<1/10 000): Blödning och perforation i magtarmkanalen.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): Symtom i magtarmkanalen, t.ex. matsmältningsbesvär och magont, illamående, diarré, kräkningar. Tarmförträngningar (särskilt vid långtidsbehandling).

Blodkärl:

Acetylsalicylsyra predisponerar för blödning eftersom det hämmar trombocytfunktionen. Sådan blödning inkluderar till exempel ingreppsrelaterad blödning, hematom, epistaxis, urogenital blödning och blödande tandkött.

Sällsynta (> 1/10 000, <1/1 000) eller mycket sällsynta (<1/10 000): Sällsynta eller mycket sällsynta fall av svår blödning, såsom gastrointestinal blödning, hjärnblödning (ökad risk om patienten har obehandlat högt blodtryck eller om hen använder andra antikoagulantia). I dessa fall finns det risk för dödsfall.

Blödning kan orsaka blödningsanemi (järnbristanemi). Kronisk järnbristanemi orsakas av ockult blödning i magtarmkanalen. Tillståndet kan bedömas på basis av laboratorievärden och kliniskt (trötthet, blekhet och försämrad perifer cirkulation).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mycket sällsynta (<1/10 000): Svåra reaktioner, t.ex. Anafylaktisk chock och svåra hudreaktioner.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): Överkänslighetsreaktioner och de resulterande laboratoriefynd och kliniska fynden kan vara relaterade till användningen av acetylsalicylsyra. Sådana reaktioner är bl.a. förvärrad luftvägssjukdom från acetylsalicylsyra och milda till måttliga reaktioner i huden, luftvägarna, magtarmkanalen och kardiovaskulära systemet. Exempel på dessa reaktioner inkluderar hudutslag, urtikaria, ödem, klåda, rinit, epistaxis och nedsatt kardiovaskulär funktion.

Lever och gallvägar:

Mycket sällsynta (<1/10 000): Förhöjningar i levertransaminasvärden.

Metabolism och nutrition:

Mycket sällsynta (<1/10 000): Hypoglykemi.

Blodet och lymfsystemet:

Mycket sällsynta (<1/10 000): Trombocytopeni. Hos patienter med svår glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (G6PD) har hemolys och hemolytisk anemi rapporterats.

Hjärtat:

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): I fall av nedsatt hjärtfunktion kan svullnadstendensen öka.

Njurar och urinvägar:

Mycket sällsynta (<1/10 000): Njurfunktionsrubbnings och akut njurskada.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Salicylattoxicitet är möjlig om doser > 100 mg/kg/dag har tagits i mer än 2 dagar. Men terapeutiska doser kan också orsaka symtom på överdosering. En enda dos acetylsalicylsyra på mer än 10 g för vuxna och på mer än 4 g för barn kan vara livshotande.

Vid överdosering, ska läkare eller närmaste sjukhus omedelbart kontaktas. Omedelbar behandling är viktig för både vuxna och barn, även om symtomen ännu inte är märkbara.

Symtom förknippade med **kronisk överdos** kan vara svåra att diagnostisera. De är främst förknippade med störningar i centrala nervsystemet ("salicylism"). Symtomen inkluderar yrsel, vertigo, tinnitus, dövhet, svettning, snabb andning, illamående och kräkningar, huvudvärk och förvirring. Minskad dos eliminerar symtomen. Tinnitus kan uppstå när salicylatkoncentrationen i plasma är 150-300 mikrogram/ml. Vid koncentrationer över 300 mikrogram/ml är symtomen på överdosering allvarligare, även om svårighetsgraden av toxiciteten inte kan bedömas endast utifrån koncentrationen.

Koncentrationer på 400-500 mikrogram/ml kan associeras med koma och död. Allvarlig förgiftning kan innefatta feber, icke-hjärt-lungödem, kvävning, arytmier, hjärtstillestånd, oliguri, anuri, hyperglykemi och ketos samt CNS-depression som är relaterad till toxisk encefalopati och som kännetecknas av förvirring, koma och krampanfall.

Symtom på **akut överdosering** inkluderar syra-bas-obalans.

Akut salicylatförgiftning hos ett barn manifesteras ofta som metabolisk acidosis. Acetylsalicylsyra kan absorberas under lång tid efter att ha tagit läkemedlet om patientens magtömning är långsam, om det finns konkretioner i magen eller om patienten har tagit acetylsalicylsyra som depotberedning. Det finns inget specifikt antidot. Behandling av acetylsalicylsyraförgiftning beror på förgiftningens svårighetsgrad (mängd läkemedel), patientens tillstånd och kliniska symptom. Konventionella åtgärder, såsom magsköljning, administrering av aktivt kol och vid behov alkalisk diures, syftar till att förhindra att den aktiva substansen absorberas i blodloppet och påskynda utsöndringen från kroppen. Dessutom kan det vara nödvändigt att normalisera syra-bas- och elektrolytbalansen, återställa kroppens temperaturreglering till det normala och bibehålla andningen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Salicylsyraderivat, inklusive kombinerade preparat. ATC-kod: N02BA01

Aspirin Zipp-granulat innehåller acetylsalicylsyra, ett icke-steroidalt antiinflammatoriskt läkemedel som tillhör salicylatgruppen. Acetylsalicylsyra är en ester av salicylsyra och har smärtstillande, febernedsättande och antiinflammatoriska effekter. Dess effekter baseras på den irreversibla hämningen av cyklooxygenas som är involverad i prostaglandinsyntesen (hämning av bildning av prostaglandin E₂, prostaglandin I₂ och tromboxan A₂). Acetylsalicylsyra minskar känsligheten hos perifera nervterminaler för kininer och andra förmedlare av smärta och inflammation. Den antipyretiska effekten är också baserad på hämning av prostaglandinsyntes.

Acetylsalicylsyra har också en anti-trombocyttaggregationseffekt baserad på hämning av tromboxan-

A₂-syntes i trombocyter. Irreversibel hämning av cyklooxygenasaktivitet är särskilt signifikant i trombocyter eftersom de inte kan syntetisera mer av detta enzym. Den antitrombotiska effekten kvarstår under hela trombocytens livslängd, vilket är 7-10 dagar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering är absorptionen av acetylsalicylsyra snabb och fullständig. Vid absorption och efter absorption omvandlas acetylsalicylsyra till salicylsyra, som är huvudmetaboliten för acetylsalicylsyra.

Med Aspirin Zipp 500 mg granulat är den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) för acetylsalicylsyra 5,4 µg/ml och når en maximal koncentration (T_{max}) på cirka 28 minuter. Den genomsnittliga totala exponeringen (arean under koncentrationskurvan eller AUC) för acetylsalicylsyra är 6,2 µg x h/ml.

Salicylsyra har en genomsnittlig C_{max} på 25,5 µg/ml, en genomsnittlig T_{max} på 2 timmar och en genomsnittlig AUC på 158 µg x h/ml.

Distribution

Plasmakoncentrationen av läkemedlet påverkar dess bindning till plasmaproteiner och bindningen varierar mellan 66-98 % (salicylsyra). Efter höga doser kan acetylsalicylsyra detekteras i hjärnan, ryggmärgen och ledvätskor. Salicylsyra passerar moderkakan och utsöndras i bröstmjolk.

Metabolism

Acetylsalicylsyra omvandlas till salicylsyra, som är dess huvudsakliga metabolit och har också smärtstillande, febernedsättande och antiinflammatorisk effekt. Acetylgruppen av acetylsalicylsyra delvis klyvs hydrolytiskt redan när den passerar genom magtarmslemhinnan, men huvudsakligen sker denna process i levern. De viktigaste metaboliterna av salicylsyra är glycinokjugater (salicylursyra), eter- och esterglukuronider av salicylsyra (salicylfenolglukuronid och salicylacetylglukuronid) och gentinsyra och dess glycinokjugater.

Eliminering

Kinetiken för eliminering av salicylsyra är dosberoende eftersom dess metabolism regleras av leverns enzymkapacitet. Eliminationshalveringstiden är 2-3 timmar efter låga doser. Efter högre doser som används för att lindra smärta kan halveringstiden vara upp till 15 timmar. Salicylsyra och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen genom njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den prekliniska säkerhetsprofilen för acetylsalicylsyra är välkänd.

Djurstudier har visat att salicylater orsakar njurskador i höga doser.

Mutagenitet och carcinogenitet

Acetylsalicylsyra har inte visats vara mutagent eller carcinogent i studier.

Akut toxicitet

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

Vid salicylsyrahalter i plasma på 300-350 mikrogram/ml uppträder ofta symtom på förgiftning. Koncentrationer på 400-500 mikrogram/ml kan leda till koma och död.

Kronisk toxicitet

Acetylsalicylsyra och dess metabolit, salicylsyra, har en lokal irriterande effekt på slemhinnor. Om det

redan finns sår i magtarmkanalen kan den ökade blödningstendensen orsaka svår blödning. I akuta och kroniska toxicitetsstudier på försöksdjur observerades också njurskador efter höga doser.

Reproduktionstoxikologiska studier

Salicylater har visat sig vara teratogena hos vissa djurarter. Studier har rapporterat störningar i fästningen av embryot på livmoderväggen, foetotoxiska effekter och postpartum inlärningssjukdomar orsakade av exponering för salicylater före födseln. I djurstudier har användningen av en prostaglandinsynteshämmare visat sig vara förknippad med ökad oocytdestruktion (både före och efter implantation) och ökad fosterdödlighet. Dessutom har djurstudier visat en ökad förekomst av olika missbildningar (inklusive kardiovaskulära) efter administrering av en prostaglandinsynteshämmare under organogenes.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol, natriumvätekarbonat, mononatriumdivätecitrat, askorbinsyra, kola-arom (gummi arabicum, maltodextrin), apelsinarom (gummi arabicum, maltodextrin), citronsyra, aspartam (E951, fenylalaninkälla).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej kända.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och -storlekar

10 och 20 dospåsar (laminerat papper/aluminium/LDPE eller PETP/aluminium/LDPE) i en pappkartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten får inte användas efter utgångsdatum. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Oy, Pansiontie 47, 20210 Åbo, Finland.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16587

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

11.02.2002 / 31.01.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.10.2023