

1. LEGEMIDLETS NAVN

Albyl-E 75 mg enterotabletter
Albyl-E 160 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enterotablett inneholder:
75 mg henholdsvis 160 mg acetylsalisylsyre

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett.

Hvite, runde enterotabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Akuttbehandling og residivprofylakse ved akutte tromboemboliske tilstander som akutt koronarsyndrom (ST-elevasjons myokardinfarkt (STEMI), non-ST-elevasjons myokardinfarkt (NSTEMI) og ustabil angina pectoris), hjerneslag inkl. transitoriske iskemiske angrep (TIA) eller andre akutte tromboemboliske tilstander. Profylakse mot kardiovaskulære hendelser ved aterosklerotisk sykdom eller ved høy risiko for kardiovaskulære hendelser av andre årsaker. Emboliprofylakse ved atrieflimmer hos personer under 65 år med lav embolirisiko eller hos personer der antikoagulasjonsbehandling ikke er egnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Akutt koronarsyndrom, akutt hjerneslag inkl. transitoriske iskemiske angrep og trombose i andre organer:

Behandlingen gis så snart som mulig etter symptomdebut. Første dose bør være 150-320 mg. For å få raskest mulig effekt må tablettene i første dose bites over eller tygges. Som oppfølgingsdose gis 75-160 mg daglig. Ved kombinasjonsbehandling med klopidoogrel eller warfarin gis vanligvis 75 mg daglig.

Profylaktisk: Ved aterosklerotisk sykdom og ved høy risiko for kardiovaskulære hendelser:
75-160 mg daglig.

Ved atrieflimmer
75-320 mg daglig.

Administrasjonsmåte

Enterotabletter skal svelges hele med rikelig væske og bør tas utenom måltid.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre salisylater, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1,
- Aktivt ulcus ventriculi og duodeni,

- Hemofili eller på annen måte økt disposisjon for blødning (trombocytopeni, vitamin K-mangel),
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon,
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon,
- Doser over 100 mg/dag i tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det må utvises særlig forsiktighet når legemidlet brukes

- hos pasienter med samtidig antikoagulasjonsbehandling,
- ved mild og moderat lever- eller nyresvikt,
- hjertesvikt,
- hos pasienter med levercirrhose eller annen leversykdom,
- ved sykdommer i mage-tarm-kanalen,
- hos pasienter med magesår eller gastrointestinal blødning i anamnesen,
- hos pasienter med bronkialastma eller kronisk obstruktiv lungesykdom, fordi acetylsalisylsyre kan utløse astmaanfall hos disse pasientene,
- hos pasienter med overfølsomhetsreaksjoner som hudreaksjoner eller rhinitt på grunn av antiinflammatoriske analgetika.

Regelmessig bruk av acetylsalisylsyre kan forverre prognosen for pasienter med hjerneblødning. Derfor må det utvises forsiktighet hos pasienter med økt risiko for hjerneblødning, som for eksempel pasienter med høyt blodtrykk. Det er også observert at acetylsalisylsyre kan øke risikoen for hjerneblødning hos pasienter med tendens til neseblødning.

Dersom det oppstår langvarig oppkast, bevissthetstap og unormal oppførsel under behandling skal behandlingen med acetylsalisylsyre avbrytes.

Acetylsalisylsyre nedsetter urinutskillelsen også ved lave doser og kan utløse urinsyregikt hos pasienter hvis urinutskillelse allerede er redusert.

Acetylsalisylsyre kan svekke fertiliteten hos kvinner og anbefales ikke til kvinner som planlegger å bli gravide (se pkt. 4.6).

Ved primærprofylakse hos høyrisikopasienter er det en forutsetning at blodtrykket er godt kontrollert.

Hos pasienter som behandles med lavdose acetylsalisylsyre bør risikoen for blødning versus risiko for iskemisk hendelse vurderes flere dager før en planlagt operasjon. Et midlertidig avbrudd av acetylsalisylsyre må vurderes dersom risikoen for blødning er betydelig.

Eldre

Forsiktighet bør utvises ved langvarig behandling med lavdose acetylsalisylsyre hos eldre pasienter, på grunn av risiko for gastrointestinal blødning.

Pediatrisk populasjon

Reyes syndrom, som er en sjelden, men livstruende tilstand, har forekommet hos barn i forbindelse med virusinfeksjoner (spesielt ved tilstander som vannkopper og influensa). Acetylsalisylsyre skal derfor bare gis til barn dersom legen foreskriver det og dersom andre tiltak har vist seg uegnet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ibuprofen

Forsøksdata tyder på at ibuprofen kan hemme effekten av lavdose acetylsalisylsyre på plateaggregering når disse legemidlene benyttes samtidig. Dataenes begrensning, samt usikkerheten rundt ekstrapolering av ex vivo data til klinisk bruk, gjør at det likevel ikke kan trekkes en sikker konklusjon vedrørende jevnlig ibuprofenbehandling. Ingen klinisk relevans er regnet som sannsynlig i tilfeller med sporadisk bruk av ibuprofen (se pkt. 5.1).

Naproksen

Kliniske farmakodynamiske data antyder at sammenhengende, samtidig bruk av naproksen og acetylsalisylsyre i mer enn én dag kan hemme lavdose acetylsalisylsyres effekt på trombocytaktiviteten. Denne hemmingen kan vedvare i opptil flere dager etter seponering av naproksenbehandling. Den kliniske relevansen av denne interaksjonen er ukjent.

Metamizol

Metamizol kan redusere effekten av acetylsalisylsyre på plateaggregering, når disse tas samtidig. Denne kombinasjonen skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som tar lave doser acetylsalisylsyre som profylakse mot kardiovaskulære hendelser.

På grunn av proteinbinding interagerer acetylsalisylsyre med en rekke legemidler:

Acetazolamid

Ved høye acetylsalisylsyredoser kan samtidig behandling gi økt effekt av acetazolamid eller salisylsyre, hvilket kan medføre økt risiko for toksiske og potensielt letale effekter (alvorlig metabolsk acidose, koma m.m.).

Antidiabetika

Pga. acetylsalisylsyre sin blodsukkerreduserende effekt vil samtidig behandling med antidiabetika gi additive farmakodynamiske effekter og dermed også økt hypoglykemisk effekt.

Hemmere av blodplateaggregasjon

Fordi acetylsalisylsyre hemmer blodplateaggregering kan samtidig behandling med andre hemmere gi økt blødningsrisiko.

Fenytoin

Samtidig behandling kan gi økt effekt av fenytoin.

Kalsiumantagonister

Samtidig behandling kan gi økt hemning av blodplatefunksjonen.

Metotreksat

Samtidig behandling kan gi økt effekt av metotreksat.

Penicilliner

Samtidig behandling kan gi økt effekt av penicilliner, for høygradig bundne også.

Probenecid

Samtidig behandling kan gi nedsatt effekt av probenecid.

Sulfonamider (høygradig proteinbundne)

Samtidig behandling kan gi økt effekt av sulfonamider.

Valproinsyre

Samtidig behandling kan gi økt effekt av valproinsyre og økt blødningsrisiko.

Verapamil

Samtidig behandling kan gi økt blødningsrisiko.

Diuretika (f.eks. furosemid)

Acetylsalisylsyre hemmer proksimal tubulær sekresjon av furosemid og derved reduserer den diuretiske effekten av furosemid.

Kortikosteroider

Samtidig administrasjon av acetylsalisylsyre og kortikosteroider gir additiv gastrointestinal irritasjon og økt risiko for gastrointestinal sårdannelse og blødning.

Andre NSAIDs og COX-2 hemmere (celekoksib)

Kombinasjonen med acetylsalisylsyre gir additiv gastrointestinal irritasjon og økt risiko for gastrointestinal blødning.

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer)

Samtidig administrasjon av acetylsalisylsyre og SSRIer gir additiv gastrointestinal irritasjon og økt risiko for gastrointestinal blødning.

Ginkgo biloba

Samtidig administrasjon av acetylsalisylsyre og Ginkgo biloba gir additiv blodplateaggregasjon og økt risiko for blødning.

Warfarin

Samtidig behandling kan gi økt antikoagulasjonseffekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Lave doser (opptil 100 mg/dag)

Kliniske studier indikerer at doser opptil 100 mg/dag for begrenset obstetrisk bruk som krever spesiell monitorering synes å være trygge.

Doser mellom 100 og 500 mg/dag

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra gravide kvinner er utilstrekkelig. Anbefalingene under gjelder derfor også for doser mellom 100 og 500 mg/dag.

Doser fra 500 mg/dag

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelige effekter på svangerskapsforløpet og/eller den embryonale/føtale utviklingen. Resultater fra epidemiologiske studier indikerer økt risiko for abort, kardiovaskulære misdannelser og gastroschisis etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser var øket fra mindre enn 1 % til omtrent 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingsvarighet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Acetylsalisylsyre skal ikke brukes under første og andre trimester hvis det ikke er strengt nødvendig. Dersom acetylsalisylsyre brukes av kvinner som forsøker å bli gravide, eller i første og andre trimester av svangerskapet, bør dosen være så lav og behandlingsvarigheten så kort som mulig.

Brukt i tredje trimester kan prostaglandinsyntesehemmere gi følgende effekter for fosteret:

- kardiopulmonal toksisitet (med prematur lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon)
- renal dysfunksjon, som kan lede til nyresvikt og oligohydroamnion

For moren og det nyfødte barnet:

- mulig forlenget blødningsperiode, en anti-aggregerende effekt som kan forekomme selv ved svært lave doser.
- hemming av rieaktivitet og dermed forsinket eller forlenget fødsel.

Acetylsalisylsyre i doser over 100 mg/dag er derfor kontraindisert under graviditetens siste trimester (se pkt. 4.3).

Amming

Lave mengder salisylater/metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Siden det frem til nå ikke er rapportert negative effekter for barnet ved korttidsbruk i anbefalte doser, anses det ikke å være nødvendig å avbryte ammingen. Ved langtids bruk og/eller ved høyere doser bør ammingen avbrytes.

Fertilitet

Acetylsalisylsyre kan svekke fertiliteten hos kvinner og anbefales ikke til kvinner som planlegger å bli gravide. Seponering av acetylsalisylsyrebehandling bør vurderes hos kvinner som har vanskeligheter med å bli gravide eller gjennomgår infertilitetsutredning.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Albyl-E har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og presisjonsbetinget arbeid.

4.8 Bivirkninger

Tablettene er overtrukket med et mavesaftresistent drasjélag og løses først i tarmen. Derved unngås irritasjon av ventrikkelslimhinnen. Mindre tendens til okkult blødning enn ved løselige acetylsalisylsyrepreparater. Kan fremkalle allergiske hudforandringer og i mindre vanlige tilfeller anafylaktiske reaksjoner. Acetylsalisylsyre kan gi magesår.

Organklasse-system	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Økt blødningstendens		Okkult blødning, Trombocytopeni Hemolyse ved arvelig glukose-6-fosfat-dehydrogenase-mangel Anemi	Agranulocytose Aplastisk anemi
Forstyrrelser i immun-systemet		Allergiske reaksjoner (urtikaria, rhinitt og astma)	Anafylaktiske reaksjoner	
Endokrine sykdommer				Hypoglykemi
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet Døsighet	Hjerneblødning	Hodepine
Sykdommer i øre og labyrint				Tinnitus Doserelatert reversibelt hørselstap og døvhhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Bronkospasmer hos astmatiske pasienter	
Gastrointestinale sykdommer	Dyspepsi Halsbrann Uvelhet Oppkast Diare Kvalme	Magesår og mageblødning ved regelmessig bruk	Alvorlig gastrointestinal blødning	Perforasjon

Organklasse-system	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
Sykdommer i lever og galleveier			Transaminase-økning	Nedsatt leverfunksjon Bruk av salisylater kan være en faktor i patogenesen ved Reyes syndrom hos barn
Hud- og underhuds-sykdommer				Purpura Hemoragisk vaskulitt Erythema multiforme Stevens-Johnsons syndrom, Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet		Fatigue Svetting		

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet

Pga. lavt innhold av acetylsalisylsyre i tablettene, reduseres faren for salisylforgiftning.

Barn under 3 år er spesielt følsomme. Spedbarn (under 1 år): Lav terskel for sykehus. Barn: < 120 mg/kg forventes ingen symptomer. 10–25 g til 14–15-åringer ga etter ventrikkeltømming lett til moderat forgiftning. Voksne: < 150 mg/kg forventes lett, 150–300 mg/kg lett til moderat, > 300 mg/kg alvorlig og > 500 mg/kg potensielt letal forgiftning.

Serumkonsentrasjoner (voksne): 2,5–3,5 mmol/liter forventes lett, 3,5–4,5 mmol/liter moderat, 4,5–6,0 mmol/liter alvorlig og $> 6,0$ mmol/liter svært alvorlig forgiftning. Serumkonsentrasjoner må vurderes mot tidspunkt for inntak; lave verdier sent i forløpet kan også være alvorlig. For vurdering av serumkonsentrasjoner til barn, kontakt Giftinformasjonen

Symptomer

Ved lett forgiftning: Svimmelhet, øresus, nedsatt hørsel, forvirring, somnolens, svette, tørste, hyperventilasjon, uro, irritasjon, kvalme, brekninger og magesmerter. Respiratorisk alkalose initialt hos voksne. Ev. hallusinasjoner og delirium. Ved alvorlig forgiftning: CNS-depresjon, kramper, hypertermi. Metabolsk acidose hos småbarn og alltid ved kraftig eksponering hos både voksne og barn (uttalt acidose indikerer alvorlig forgiftning). Hyperglykemi fulgt av hypoglykemi (hypoglykemi særlig hos småbarn). Elektrolyttforstyrrelser (særlig hypokalemi). Dehydrering og oliguri. Evt. ikke-kardiogent lungeødem, hjerneødem, arytmier og hjertesvikt.

Behandling

Ventrikkeltømming og kull hvis indisert. Gjentatt kulldosering ved fare for moderat til alvorlig forgiftning. Antiemetika (ondansetron) intravenøst ofte nødvendig for å fullføre gjentatt kulldosering. Antacida og protonpumpehemmer ved behov. En alvorlig forgiftning kan undervurderes pga. få og lette symptomer tidlig i forløpet. Følg serumkonsentrasjonen. Rehydrering og korrigering av metabolsk acidose, også sent i forløpet (tilstrebe $\text{pH} \geq 7,4$), hypoglykemi, hypertermi og elektrolyttforstyrrelser (følg s-kalium spesielt). Ved moderat til alvorlig forgiftning alkaliser urinen med natriumhydrogenkarbonat intravenøst for å øke eliminasjonen. Hold god diurese, men forsering $> 200 \text{ ml/time}$ er ikke anbefalt. Respiratorbehandling ved bevisstløshet eller kraftig allmennpåvirkning (husk å vurdere fortsatt hyperventilering, viktig å fortsatt gi natriumbikarbonat). Vurder hemodialyse ved alvorlig forgiftning. Øvrig symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, ATC-kode: B01A C06

Acetylsalisylsyre hemmer enzymet cyklooksygenase som fører til hemming av biosyntesen av prostaglandiner. Hemmer irreversibelt blodplatenes evne til å aggregere. Den antitrombotiske effekt er mest uttalt på arteriesiden. Den antitrombotiske effekt er relatert til acetylsalisylsyren og ikke til salicylsyre. Acetylsalisylsyre og salicylsyre har analgetisk og antipyretisk effekt.

Acetylsalisylsyre har vist en reduksjon av kardiovaskulære hendelser gitt som sekundærprofylakse hos pasienter med angina pectoris og/eller hjerteinfarkt og primærprofylaktisk ved høy kardiovaskulær risiko når blodtrykket er godt kontrollert.

Forsøksdata tyder på at ibuprofen kan hemme effekten av lavdose acetylsalisylsyre på plateaggregering når disse legemidlene benyttes samtidig. I én studie, hvor det ble gitt en enkelt dose ibuprofen 400 mg innen 8 timer før eller innen 30 minutter etter dosering av acetylsalisylsyre (81 mg) med umiddelbar frisetting, ble det vist en redusert effekt av acetylsalisylsyre på dannelsen av tromboksan, og plateaggregering oppstod. Dataenes begrensning, samt usikkerheten rundt ekstrapolering av ex vivo data til klinisk bruk, gjør at det likevel ikke kan trekkes en sikker konklusjon vedrørende jevnlig ibuprofenbehandling. Ingen klinisk relevans er regnet som sannsynlig i tilfeller med sporadisk bruk av ibuprofen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Albetyl-E absorberes hovedsakelig fra tynntarmen. På grunn av enterosolubile drasjering starter absorpsjonen først etter 1-2 timer.

Metabolisme

Acetylsalisylsyre hydrolyseres raskt til salicylsyre. Salicylsyre metaboliseres i lever.

Proteinbinding

Både acetylsalisylsyre og salicylsyre bindes til plasmaproteiner.

Eliminasjon

Halveringstid for acetylsalisylsyre er ca. 15 min. Halveringstiden for salicylsyre er doseavhengig, fra 2-3 timer til ca. 20 timer. *Utskillelse:* Salicylsyre og dens metabolitter utskilles hovedsakelig via nyrene og er påvirket av urinens pH. Ved en økning i pH fra 6-8, firedobles utskillelsen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksiske studier har vist at administrering av prostaglandinsyntesehemmere økte pre- og postimplantasjonstap og intrauterin død. I tillegg er det rapportert økt forekomst av en rekke

misdannelser, inkludert kardiovaskulære, når mordyret er eksponert for prostaglandinsyntesehemmere under organogenesen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kjerne:

Magnesiumhydroksid

Potetstivelse

Gelatin

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Talkum

Drasjeringslag:

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30 %

Trietylsitrat

Silikonantifoam

Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

75 mg: 30 måneder 160 mg: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 enterotabletter i plastboks

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Albyl-E 75 mg: 7905

Albyl-E 160 mg: 7616

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Albyl-E 75 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. august 1993

Dato for siste fornyelse: 17. mars 2008

Albyl-E 160 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. februar 1991

Dato for siste fornyelse: 17. mars 2008

10. OPPDATERINGSDATO

19.12.2023