

1. LEGEMIDLETS NAVN

Acetylsalisylsyre Actavis 75 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enterotablett inneholder 75 mg acetylsalisylsyre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett

Oval, hvit, bikonveks filmdrasjert tablett, 9,2 x 5,2 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt.
- Profylakse av kardiovaskulær morbiditet hos pasienter med stabil angina pectoris.
- Pasienter med sykehistorie med ustabil angina pectoris, med unntak av i akutfasen.
- Profylakse mot graftokklusjon etter koronar bypass-operasjon (CABG).
- Koronar angioplastikk, med unntak av i akutfasen.
- Sekundærprofylakse etter transitoriske iskemiske anfall (TIA) og iskemiske cerebrovaskulære hendelser (CVA), forutsatt at intracerebrale blødninger er utelukket.

Acetylsalisylsyre Actavis er ikke anbefalt i akuttsituasjoner. Det er begrenset til sekundærprofylakse under kronisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt:

Anbefalt dose er 75-150 mg én gang daglig.

Profylakse av kardiovaskulær morbiditet hos pasienter med stabil angina pectoris:

Anbefalt dose er 75-150 mg én gang daglig.

Pasienter med sykehistorie med ustabil angina pectoris, med unntak av i akutfasen:

Anbefalt dose er 75-150 mg én gang daglig.

Profylakse mot graftokklusjon etter koronar bypass-operasjon (CABG):

Anbefalt dose er 75-150 mg én gang daglig.

Koronar angioplastikk, med unntak av i akutfasen.

Anbefalt dose er 75-150 mg én gang daglig.

Sekundærprofylakse etter transitoriske iskemiske anfall (TIA) og iskemiske cerebrovaskulære hendelser (CVA), forutsatt at intracerebrale blødninger er utelukket:
Anbefalt dose er 75-300 mg én gang daglig.

Eldre

Generelt skal acetylsalisylsyre brukes med forsiktighet hos eldre pasienter som er mer utsatt for bivirkninger. Vanlig voksendosering er anbefalt hvis det ikke foreligger alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.3. og 4.4.). Behandlingen skal evalueres med regelmessige intervaller.

Pediatrisk populasjon

Acetylsalisylsyre skal ikke gis til barn og ungdom under 16 år, med unntak av etter en medisinsk vurdering hvor fordelene er vurdert større enn risikoen (se pkt. 4.4.).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Tablettene skal svelges hele sammen med tilstrekkelig væske (et halvt glass vann). På grunn av tablettenes enterodrasjering skal de ikke knuses, deles eller tygges, da drasjeringen hindrer at tablettene virker irriterende på tarmen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor acetylsalisylsyreforbindelser eller prostaglandinsyntetasehemmere (f.eks. noen astmapasienter, som kan få et astmaanfall eller besvime) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Aktiv eller tidligere gjentakende magesår og/eller gastrointestinal blødning eller andre former for blødninger, som f.eks. cerebrovaskulær blødning
- Hemoragisk diatese, koagulasjonsforstyrrelser som hemofili og trombocytopeni
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- Doser > 100 mg/dag i svangerskapets tredje trimester (se pkt. 4.6)
- Metotreksatdoser > 15mg/uke (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Acetylsalisylsyre Actavis er ikke egnet som antiinflammatorisk/analgetisk/antipyretisk middel.

Anbefalt brukt hos voksne og ungdom over 16 år. Dette legemidlet er ikke anbefalt brukt hos barn/ungdom under 16 år med mindre de forventede fordelene er større enn risikoen. Acetylsalisylsyre kan være en medvirkende faktor til Reyes syndrom hos noen barn.

Det er økt risiko for blødning, spesielt under eller etter kirurgiske inngrep (selv ved mindre inngrep, som f.eks. trekking av en tann). Brukes med forsiktighet før kirurgi, inkludert trekking av tenner. Midlertidig opphør av behandlingen kan være nødvendig.

Acetylsalisylsyre Actavis er ikke anbefalt under menoragi, da det kan forsterke menstruasjonsblødningene.

Acetylsalisylsyre Actavis skal brukes med forsiktighet hos personer med hypertensjon og personer med magesår eller duodenalsår i sykehistorien, hos personer som har opplevd blødningsepisoder eller som behandles med antikoagulantia.

Pasienter må melde fra til legen sin om enhver unormal blødning de opplever. Hvis det oppstår gastrointestinal blødning eller ulcerasjon, skal behandlingen avbrytes.

Acetylsalisylsyre skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon (kontraindisert hvis dette er alvorlig), eller hos pasienter som er dehydrerte, siden bruk

av NSAIDs kan føre til en svekkelse av nyrefunksjonen. Leverfunksjonsprøver bør utføres regelmessig hos pasienter som fremviser mild eller moderat nedsatt leverfunksjon.

Acetylsalisylsyre kan fremkalle bronkospasme og astmaanfall eller andre overfølsomhetsreaksjoner. Risikofaktorer er eksisterende astma, høysnue, nasalpolypper eller kroniske respirasjonssykdommer. Det samme gjelder pasienter som også fremviser allergiske reaksjoner på andre substanser (for eksempel i form av hudreaksjoner, kløe eller urtikaria).

Alvorlige hudreaksjoner, blant annet Stevens-Johnsons syndrom, har vært rapportert i sjeldne tilfeller i forbindelse med bruk av acetylsalisylsyre (se pkt. 4.8). Acetylsalisylsyre Actavis bør seponeres umiddelbart hvis pasienten får hudutslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på hypersensitivitet.

Eldre pasienter er spesielt utsatt for NSAIDs-relaterte bivirkninger, inkludert acetylsalisylsyre. Dette gjelder særlig gastrointestinale blødninger og perforasjoner, som kan være fatale (se pkt. 4.2). Hvis det er nødvendig med langvarig behandling, må pasientene undersøkes regelmessig.

Samtidig behandling med Acetylsalisylsyre Actavis og andre legemidler som påvirker hemostasen (dvs. antikoagulantia som warfarin, trombolytika og platehemmere, antiinflammatoriske midler og selektive serotoninreopptakshemmere) anbefales ikke, med unntak på streng indikasjon, da de kan øke blødningsrisikoen (se pkt. 4.5). Hvis kombinasjonen ikke kan unngås, anbefales grundig observasjon med tanke på blødninger.

Det skal utvises forsiktighet hos pasienter som behandles samtidig med medisiner som kan øke risikoen for ulcerasjon, som for eksempel orale kortikosteroider, selektive serotoninreopptakshemmere og deferasiroks (se pkt. 4.5).

Acetylsalisylsyre i lave doser reduserer urinsyreutskillelsen. Som følge av dette kan pasienter som opplever redusert urinsyreutskillelse, få urinsyregikt (se pkt. 4.5).

Risikoen for hypoglykemiske effekter med sulfonylurea og insuliner kan bli forsterket hvis Acetylsalisylsyre Actavis tas i høyere doser enn anbefalt (se pkt. 4.5).

Hjelpestoff

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver enterotablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindiserte kombinasjoner

Metotreksat (ved doser >15 mg/uke):

Når metotreksat og acetylsalisylsyre kombineres, forsterkes den hematologiske toksisiteten av metotreksat som følge av at acetylsalisylsyre reduserer den renale utskillelsen av metotreksat. Derfor er samtidig bruk av metotreksat (ved doser > 15 mg/uke) og Acetylsalisylsyre Actavis kontraindisert (se pkt. 4.3).

Ikke-anbefalte kombinasjoner

Urikosurikum, f.eks. probenecid

Salicylater reverserer effekten av probenecid. Kombinasjonen bør unngås.

Kombinasjoner som krever at forholdsregler tas

Antikoagulantia, f.eks. kumarin, heparin, warfarin

Økt blødningsrisiko som følge av inhibert trombocytffunksjon, skade på slimhinnen i duodenum og fortregning av orale antikoagulantia fra sine plasmaproteinbindingssteder. Blødningstiden bør overvåkes (se pkt. 4.4).

Platehemmere (f.eks. klopido­grel og dipyridamol) og selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-er, som for eksempel sertralin eller paroksetin)

Økt risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

Antidiabetika, f.eks. sulfonylurea

Salisylsyre kan forsterke den hypoglykemiske effekten av sulfonylurea.

Digoksin og litium

Acetylsalisylsyre hemmer den renale utskillelsen av digoksin og litium, noe som fører til økte plasmakonsentrasjoner. Monitorering av plasmakonsentrasjonen av digoksin og litium er anbefalt når man initierer og avslutter behandlingen med acetylsalisylsyre. Justering av dosen kan være nødvendig.

Diuretika og antihypertensiva

NSAIDs kan redusere den antihypertensive effekten av diuretika og andre antihypertensive midler. På samme måte som ved andre NSAIDs kan samtidig administrasjon med ACE-hemmere øke risikoen for akutt nyreinsuffisiens.

Diuretika: Risiko for akutt nyresvikt som følge av nedsatt glomerulær filtrasjon via nedsatt renal prostaglandinsyntese. Det anbefales å hydrere pasienten og monitorere nyrefunksjonen ved innledningen av behandlingen.

Karboanhydrasehemmere (acetazolamid)

Kan resultere i alvorlig acidose og økt toksisitet i sentralnervesystemet.

Systemiske kortikosteroider

Risikoen for gastrointestinal ulcerasjon og blødning kan være økt når acetylsalisylsyre og kortikosteroider gis sammen (se pkt. 4.4).

Metotreksat (ved doser <15 mg/uke):

Når metotreksat og acetylsalisylsyre kombineres, kan det gi en forsterket hematologisk toksisitet av metotreksat som følge av at acetylsalisylsyre reduserer den renale utskillelsen av metotreksat.

Ukentlige blodtellingar bør gjøres i de første ukene hvor denne kombinasjonen brukes. Økt monitorering bør settes ut i livet selv ved en mild nedsatt nyrefunksjon og hos eldre.

Andre NSAIDs

Økt risiko for ulcerasjoner og gastrointestinal blødning som følge av synergistiske effekter.

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).

Metamizol

Metamizol kan redusere acetylsalisylsyres effekt på plateaggregering når disse tas samtidig. Denne kombinasjonen bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som tar lavdose acetylsalisylsyre som profylakse mot kardiovaskulære hendelser.

Ciklosporin, takrolimus

Samtidig bruk av NSAIDs og ciklosporin eller takrolimus kan forsterke den nefrotoksiske effekten av ciklosporin og takrolimus. Nyrefunksjonen bør overvåkes ved samtidig bruk av disse midlene og acetylsalisylsyre.

Valproat

Det har vært rapportert at acetylsalisylsyre svekker bindingen av valproat til serumalbumin, og derved øker de frie plasmakonsentrasjonene ved steady state.

Fenytoin

Salisylsyre svekker bindingen av fenytoin til plasmaalbumin. Dette kan føre til reduserte totale fenytoinnivåer i plasma, men en økning i den frie fenytoinfraksjonen. Den ubundne konsentrasjonen, og dermed den terapeutiske effekten, ser ikke ut til å være signifikant endret.

Alkohol

Samtidig bruk av alkohol og acetylsalisylsyre øker risikoen for gastrointestinal blødning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Lave doser (opptil og inkludert 100 mg/dag):

Kliniske studier indikerer at doser opptil 100 mg/dag begrenset til obstetrisk bruk, som krever monitorering av spesialist, ser ut til å være trygge.

Doser på over 100 mg/dag og opptil 500 mg/dag:

Det foreligger ikke tilstrekkelig klinisk erfaring fra bruk av doser over 100 mg/dag opptil 500 mg/dag. Derfor gjelder anbefalingene under for doser på 500 mg/dag og oppover også for dette dosespekteret.

Doser på 500 mg/dag og over:

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelige effekter på svangerskapsforløpet og/eller den embryonale/føtale utviklingen. Data fra epidemiologiske studier indikerer økt risiko for spontanabort, kardiovaskulære misdannelser og gastroschisis etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser økte fra mindre enn 1 % til omtrent 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingsvarighet. I dyreforsøk har administrasjon av prostaglandinsyntesehemmere vist seg å medføre økt hyppighet av pre- og postimplantasjonstap samt embryo-/fosterdød. I tillegg er det rapportert om økt forekomst av ulike misdannelser, blant annet kardiovaskulære, hos dyr som har fått en prostaglandinsyntesehemmer i den organutviklende perioden. Fra og med 20. graviditetsuke kan bruk av acetylsalisylsyre forårsake oligohydramnion som følge av nyredysfunksjon hos fosteret. Dette kan oppstå kort tid etter behandlingsstart og er vanligvis reversibelt ved seponering. I tillegg har det vært rapporter om konstriksjon av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, hvorav de fleste løste seg etter avsluttet behandling. Acetylsalisylsyre skal derfor ikke brukes i første og andre trimester av graviditeten, med mindre det er helt nødvendig. Hvis acetylsalisylsyre brukes av en kvinne som prøver å bli gravid eller under første og andre trimester av graviditeten, skal dosen holdes så lav som mulig og behandlingen skal være så kortvarig som mulig. Prenatal overvåking for oligohydramnion og konstriksjon av ductus arteriosus bør vurderes etter eksponering for acetylsalisylsyre i flere dager fra graviditetsuke 20 og utover. Acetylsalisylsyre skal seponeres hvis oligohydramnion eller konstriksjon av ductus arteriosus oppdages.

Under graviditetens tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehemmere utsette fosteret for:

- kardiopulmonal toksisitet (prematur konstriksjon/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon)
- renal dysfunksjon (se ovenfor)

moren og det nyfødte barnet i slutten av graviditeten for:

- mulig forlenget blødningstid, en platehemmende 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 tredje trimester (se pkt. 4.3). Doser opptil og inkludert 100 mg/dag kan bare brukes under streng obstetrisk overvåking.

Amming

Små mengder av salisylater og deres metabolitter går over i morsmelken. Siden det ikke er rapportert om bivirkninger for spedbarnet hittil, krever ikke kortvarig bruk av anbefalt dosering at ammingen avbrytes. Ved langtidsbruk og/eller administrasjon av høyere doser bør ammingen avbrytes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke utført studier på påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner under bruk av Acetylsalisylsyre Actavis.

Basert på de farmakodynamiske egenskapene og bivirkningene av acetylsalisylsyre er det ikke forventet noen påvirkning av reaksjonsevnen eller evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er klassifisert etter organklassesystem. Innenfor hver organklasse er frekvensen definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Vanlige:</i> Økt blødningstendens. <i>Sjeldne:</i> Trombocytopeni, granulocytose, aplastisk anemi <i>Ikke kjent:</i> Blødningstilfeller med forlenget blødningstid, slik som epistakse, gingival blødning. Symptomene kan vedvare i 4-8 dager etter seponering av acetylsalisylsyre. Som følge av dette kan det være økt risiko for blødning under kirurgiske inngrep. Eksisterende (hematemese, melena) eller okkult gastrointestinal blødning, som kan føre til jernmangel og anemi (mer vanlig ved høyere doser).
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Sjeldne:</i> Overfølsomhetsreaksjoner, angioødem, allergisk ødem, anafylaktiske reaksjoner inkludert sjokk.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<i>Ikke kjent:</i> Hyperurikemi
Nevrologiske sykdommer	<i>Sjeldne:</i> Intrakranial blødning. <i>Ikke kjent:</i> Hodepine, vertigo.
Sykdommer i øre og labyrint	<i>Ikke kjent:</i> Nedsatt hørsel, tinnitus
Karsykdommer	<i>Sjeldne:</i> Hemoragisk vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og	<i>Mindre vanlige:</i> Rhinit, dyspné

mediastinum	<i>Sjeldne:</i> Bronkospasme, astmaanfall
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<i>Sjeldne:</i> Menoragi
Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige:</i> Dyspepsi <i>Sjeldne:</i> Alvorlig gastrointestinal blødning, kvalme, oppkast <i>Ikke kjent:</i> Magesår eller duodenalsår og perforasjon.
Sykdommer i lever og galleveier	<i>Ikke kjent:</i> Nedsatt leverfunksjon
Hud- og underhuds-sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> Urtikaria. <i>Sjeldne:</i> Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, purpura, erythema nodosum, erythema multiforme.
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Ikke kjent:</i> Nedsatt nyrefunksjon

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Selv om det er betydelige interindividuelle variasjoner, vurderer man at toksisk dose er ca. 200 mg/kg hos voksne og 100 mg/kg for barn. Den dødelige dosen acetylsalisylsyre er 25-30 gram. Salisylatkonsentrasjoner i plasma over 300 mg/l medfører forgiftning. Plasmakonsentrasjoner over 500 mg/l hos voksne og 300 mg/l hos barn fører vanligvis til alvorlig toksisitet. En overdosering kan være skadelig for eldre pasienter og spesielt for små barn (terapeutisk overdosering eller hyppige utilsiktede forgiftninger kan bli fatale).

Symptomer på moderate forgiftninger

Tinnitus, hørselsproblemer, hodepine, vertigo, forvirring og gastrointestinale symptomer (kvalme, oppkast og abdominalsmerter).

Symptomer på alvorlige forgiftninger

Symptomene er relatert til en alvorlig forstyrrelse av syre-base-balansen. Først utvikles hyperventilering, noe som resulterer i respiratorisk alkalose. Respiratorisk acidose følger pga. undertrykking av respirasjonssenteret. I tillegg utvikles metabolsk acidose som følge av forekomsten av salisylat.

Siden mindre barn ofte ikke får behandling før de er på et sent stadium i forgiftningsprosessen, er de vanligvis på acidosestadiet.

I tillegg kan følgende symptomer oppstå: Hypertermi og perspirasjon, noe som fører til dehydrering: Rastløshet, kramper, hallusinasjoner og hypoglykemi. Depresjon av nervesystemet kan føre til koma, kardiovaskulær kollaps eller respirasjonsstans.

Behandling av overdosering

Hvis det er inntatt en toksisk dose, må pasienten legges inn på sykehus. Ved en moderat forgiftning bør man prøve å fremkalle brekninger.

Hvis dette ikke lykkes, kan man prøve med ventrikkelskylling den første timen etter inntak av en betydelig mengde av medisinen. Etter det gis aktivt kull (adsorbent) og natriumsulfat (avføringsmiddel).

Aktivt kull kan gis som en enkel dose (50 g til voksne, 1 g/kg kroppsvekt til barn opptil 12 år).

Alkalisering av urinen (250 mmol NaHCO_3 i tre timer) mens man sjekker pH-verdien i urinen.

Ved alvorlig forgiftning er hemodialyse å foretrekke.

Andre symptomer behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler: hemmere av blodplateaggregasjon, unntatt heparin. ATC-kode: B01AC06.

Acetylsalisylsyre hemmer plateaktivering; ved å blokkere enzymet cyklooksygenase ved acetylering hemmer det syntesen av tromboksan A_2 , en fysiologisk aktiveringssubstans som frigjøres av blodplatene og som ville spilt en rolle i dannelsen av ateromatose.

Hemmingen av TXA_2 -syntesen er irreversibel, siden trombocytene, som ikke har noen kjerne, ikke er i stand til (pga. manglende evne til proteinsyntese) syntetisering av nytt cyklooksygenase som har blitt acetylet av acetylsalisylsyre.

Gjentatt dosering med doser fra 20 til 325 mg medfører en hemming av enzymaktiviteten fra 30 til 95 %.

Som følge av bindingens irreversible natur, vedvarer effekten i hele trombocytens levetid (7-10 dager). Den hemmende effekten forsvinner ikke under langvarig behandling, og enzymaktiviteten starter gradvis opp igjen ettersom blodplatene fornyes 24-48 timer etter behandlingsstopp.

Acetylsalisylsyre forlenger blødningstiden i gjennomsnitt med ca. 50 til 100 %, men det kan forekomme individuelle variasjoner.

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 min etter dosering av acetylsalisylsyre (81 mg) med umiddelbar frigjøring, 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

Etter oral administrasjon absorberes acetylsalisylsyre raskt og fullstendig fra mage-tarmkanalen. Det viktigste absorpsjonsstedet er proksimal del av tynntarmen. En betydelig del av dosen er imidlertid allerede blitt hydrolysert til salisylsyre i tarmveggen under absorpsjonsprosessen. Graden av hydrolyse er avhengig av absorpsjonshastigheten.

Etter inntak av Acetylsalisylsyre Actavis enterotabletter oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner av acetylsalisylsyre og salisylsyre etter henholdsvis 5 og 6 timer etter administrasjon i fastende tilstand. Hvis tablettene tas sammen med mat, nås maksimale plasmakonsentrasjoner ca. 3 timer senere enn ved fastende tilstand.

Distribusjon

Acetylsalisylsyre og hovedmetabolitten salisylsyre er i stor grad bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin, og fordeles raskt til alle deler av kroppen. Salisylsyres grad av proteinbinding er i stor grad avhengig av både salisylsyre- og albuminkonsentrasjonen. Distribusjonsvolumet til acetylsalisylsyre er ca. 0,16 l/kg kroppsvekt. Salisylsyre diffunderer sakte inn i synovialvæsken, krysser placentabarrieren og går over i morsmelken.

Biotransformasjon

Acetylsalisylsyre metaboliseres raskt til salisylsyre, med en halveringstid på 15-30 minutter. Salisylsyre konverteres deretter hovedsakelig til glysin og glukuronsyrekonjugater og spor av gentisinsyre.

Eliminasjonskinetikken til salisylsyre er doseavhengig, siden metabolismen er begrenset av leverens enzymkapasitet. Dermed varierer eliminasjonshalveringstiden, og ligger på 2-3 timer etter lave doser, 12 timer etter vanlige analgetiske doser og 15-30 timer etter høye terapeutiske doser eller forgiftninger.

Eliminasjon

Salisylsyre og dets metabolitter skilles hovedsakelig ut via nyrene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den prekliniske sikkerhetsprofilen til acetylsalisylsyre er godt dokumentert.

I eksperimentelle dyreforsøk har salisylater ikke vist annen organskade enn nyreskade.

I studier på rotte er det observert føtotoksisitet og teratogene effekter av acetylsalisylsyre ved doser som er toksiske for morydret. Den kliniske relevansen er ukjent, da dosene som brukes i ikke-kliniske studier er mye høyere (minst 7 ganger) enn de maksimale anbefalte dosene i de kardiovaskulære målindikasjonene.

Acetylsalisylsyre er omfattende undersøkt når det gjelder mutagene og karsinogene effekter.

Resultatene sett under ett viser ingen relevante tegn på mutagene eller karsinogene effekter i studier på mus eller rotte.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Maisstivelse

Silika, kolloidal vannfri

Stearinsyre

Drasjering:

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1)

Polysorbat 80

Natriumlaurylsulfat

Trietylsitrat

Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Blisterpakning: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Tablettbeholder: Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister (PVC/aluminium).

Tablettbeholder (HDPE) med plastlokk (PP).

Pakningsstørrelser:

Blisterpakninger: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 enterotabletter.

Tablettbeholder: 10, 30, 50, 100, 500 enterotabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10-7441

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. august 2011

Dato for siste fornyelse: 05. mai 2016

10. OPPDATERINGSDATO

02.05.2025