

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Acetylsalisylsyre Norfri 500 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 500 mg acetylsalisylsyre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, runde, bikonvekse tabletter med diameter på 12 mm og et kors på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne og barn over 12 år (>40 kg): Symptomatisk behandling av feber og/eller milde til moderate smerter.

Vis forsiktighet ved behandling av barn under 18 år som har febersykdom (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne:

1-2 tabletter. Dosen kan gjentas ved behov etter et intervall på minimum 4 timer. Maksimal daglig dose skal ikke overskride 6 tabletter.

Eldre (≥65 år):

1 tablett. Dosen kan gjentas ved behov etter et intervall på minimum 4 timer. Maksimal daglig dose skal ikke overskride 4 tabletter.

Pediatrisk populasjon:

Barn ≥16 år:

1-2 tabletter. Dosen kan gjentas ved behov etter et intervall på minimum 4 timer. Maksimal daglig dose skal ikke overskride 6 tabletter.

Barn 12-15 år (40-50 kg):

1 tablett. Dosen kan gjentas ved behov etter et intervall på minimum 4 timer. Maksimal daglig dose skal ikke overskride 6 tabletter.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor acetylsalisylsyre, andre salisylater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- tidligere astma eller overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. urtikaria, angioødem, alvorlig rhinitt, sjokk) utløst av administrering av salisylater eller stoffer med lignende virkningsmekanisme, spesielt ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID)
- aktivt magesår eller duodenalsår

- hemoragisk diatese og hemofili
- trombocytopeni.
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjon < 30 ml/minutt)
- alvorlig nedsatt leverfunksjon og levercirrhose
- alvorlig hjertesvikt
- kombinasjon med metotreksat ved doser på ≥ 15 mg/uke (se pkt. 4.5)
- kombinasjon med perorale antikoagulantia hos pasienter med tidligere gastroduodenalsår (se pkt. 4.5)
- doser > 100 mg/dag i tredje trimester av graviditeten (etter 24 ukers amenoré) (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å unngå risiko for overdosering skal det ved samtidig bruk med andre legemidler sjekkes at acetylsalisylsyre ikke inngår i de andre legemidlene.

Ved langtidsbruk (>3 mnd) av analgetika med inntak annenhver dag eller oftere, kan hodepine utvikles eller forverres. Hodepine utløst av overforbruk av analgetika (MOH- medication-overuse headache) bør ikke behandles med doseøkning. I slike tilfeller bør bruk av analgetika seponeres i samråd med lege.

Acetylsalisylsyre tabletter skal bare brukes i nedenforstående situasjoner etter en nøye vurdering av nytte/risiko:

- Acetylsalisylsyre kan øke risikoen for Reyes syndrom hos barn som gjennomgår en virusinfeksjon (spesielt ved varicella og influensalignende tilfeller). I slike tilfeller skal acetylsalisylsyre derfor kun administreres til barn når andre tiltak ikke har effekt. Ved vedvarende oppkast, bevissthetsforstyrrelser eller unormal adferd, skal behandling med acetylsalisylsyre seponeres. Reyes syndrom er en svært sjelden livstruende sykdom.
- Regelmessig bruk av analgetika, spesielt bruk av en kombinasjon av flere analgetika, kan føre til vedvarende nyreskade med risiko for nedsatt nyrefunksjon.
- I noen tilfeller av alvorlig mangel på glukose-6-fosfatdehydrogenase (G6PD), kan høye doser med acetylsalisylsyre forårsake hemolyse eller hemolytisk anemi. Faktorer som kan øke risikoen for hemolyse er f.eks. høye doser, feber eller akutte infeksjoner. Ved G6PD-mangel må acetylsalisylsyre administreres under medisinsk tilsyn.
- Overvåking av behandling bør intensiveres i følgende tilfeller:
 - hos pasienter med tidligere gastroduodenalsår, eller gastrointestinale blødninger eller gastritt
 - hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon
 - hos pasienter med nedsatt leverfunksjon
 - hos pasienter med sirkulasjonsproblemer
 - hos pasienter med bronkial astma, kroniske obstruktive lungesykdommer, høysnue eller hovne nasalpolypyper kan oftere enn andre pasienter reagere på ikke-steroidale analgetika (NSAIDs) med astmaanfall, Quinckes ødem eller urtikaria. I slike tilfeller er dette legemidlet kontraindisert (se pkt. 4.3).
 - hos pasienter med metroragi eller menoragi (risiko for økt volum og varighet av menstruasjonsblødninger)
- Gastrointestinale blødninger, sår eller perforasjoner kan oppstå når som helst i løpet av behandlingen, uten forvarsel eller tidligere anamnese. Den relative risikoen øker hos eldre, hos personer med lav kroppsvekt og hos pasienter som bruker antikoagulanter eller blodplatehemmere (se pkt. 4.5). Ved gastrointestinal blødning skal behandlingen seponeres umiddelbart.

- På grunn av acetylsalisylsyres hemmende effekt på blodplateaggregering, som oppstår selv ved svært lave doser og vedvarer i flere dager, bør pasienten advares om økt risiko for blødninger ved kirurgiske inngrep, selv ved mindre inngrep (f.eks. tanntrekking).
- Ved analgetiske eller antipyretiske doser hemmer acetylsalisylsyre utskillelsen av urinsyre. Ved doser til behandling av revmatiske sykdommer (antiinflammatoriske doser) kan acetylsalisylsyre ha en urikosurisk effekt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

- **Metotreksat**
Acetylsalisylsyre gir redusert nyreclearance av metotreksat, med økt toksisitet av metotreksat, spesielt hematologisk toksisitet, som følge.
Metotreksatdoser på ≥ 15 mg/uke sammen med høye (analgetiske) doser av acetylsalisylsyre er kontraindisert pga (se pkt. 4.3).
Metotreksatdoser på < 15 mg/uke sammen med høye (analgetiske) doser acetylsalisylsyre: det anbefales overvåking av blodtall skal overvåkes ukentlig de første ukene med samtidig administrering. Nøye overvåking kreves hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, samt hos eldre.
- **Antitrombotiske legemidler**
Virkestoff i gruppen antitrombotiske legemidler interagerer med acetylsalisylsyre og kan øke risikoen for blødninger pga additiv farmakodynamisk effekt: heparin og lignende virkestoff, perorale antikoagulanter eller andre trombolytiske legemidler som for eksempel abciximab, cilostazol, klopidoogrel, epoprostenol, eptifibatid, iloprost, iloprosttrometamol, prasugrel, tiklopidin, tirofiban og tikagrelor.
Klinisk overvåking av koagulering er anbefalt dersom kombinasjonen ikke kan unngås. Dette gjelder spesielt pasienter over 65 år.
Kombinasjon av perorale antikoagulanter sammen med høye (analgetiske) doser acetylsalisylsyre hos pasienter med tidligere gastroduodenalsår er kontraindisert pga økt risiko for blødninger (se pkt. 4.3).

Andre kombinasjoner som kan gi økt risiko for blødninger:

- **NSAIDs og glukokortikoider**
Kombinasjon med andre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) eller kortikosteroider (med unntak av substitusjonsbehandling med hydrokortison) gir økt risiko for gastrointestinale sår og blødninger.
- **Anagrelid**
Gir økt risiko for blødninger og nedsatt antitrombotisk effekt. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, anbefales klinisk overvåking.
- **Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) (citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin)**
- **Deferasiroks** sammen med analgetiske doser acetylsalisylsyre, gir økt risiko for gastrointestinale sår og blødninger.
- **Alkohol:** kombinasjon av acetylsalisylsyre og alkohol brukt i større mengder og/eller over lengre tid, kan gi økt risiko for blødninger

Acetylsalisylsyre kan øke effekten av følgende legemidler:

- **Valproinsyre:**

Acetylsalisylsyre fortrenger valproat fra bindingsstedet på albumin slik at det frie konsentrasjonen øker. Samtidig hemmer acetylsalisylsyre metabolismen av fritt valproat i leveren. Krever dosejustering av valproat ved bruk av analgetiske doser acetylsalisylsyre.

- **Acetazolamid:**
Risiko for toksiske effekter. Kombinasjonen bør unngås, eventuelt dosejustering.
- **Antidiabetika av sulfonylureatypen og insulin**
Acetylsalisylsyre i analgetiske doser har en blodsukkerreduserende effekt. Dermed vil det oppstå additive farmakodynamiske effekter med antidiabetika. Pasienten bør følges opp med blodsukkermålinger og dosen av det antidiabetiske midlet reduseres ved behov.
- **Digoksin og litium:**
Acetylsalisylsyre hemmer renal utskillelse av digoksin og litium og vil derfor øke plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene. Bestemmelse av plasmakonsentrasjonen av digoksin og litium anbefales ved oppstart og avslutning av behandling med acetylsalisylsyre. Dosejustering kan være nødvendig.

Acetylsalisylsyre kan motvirke effekten av følgende legemidler:

- **Probenecid:** acetylsalisylsyre kan redusere den urikosuriske effekten pga. konkurranse om eliminering av urinsyre i nyretubuli.
- **Diuretika, angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere) eller angiotensin II-reseptorantagonister** sammen med analgetiske doser acetylsalisylsyre:
Akutt nyresvikt kan oppstå hos dehydrerte pasienter pga. nedsatt glomerulærfiltrasjonshastighet sekundært til nedsatt syntese av renale prostaglandiner. I tillegg kan redusert antihypertensiv effekt oppstå. Sørg for at pasienten er tilstrekkelig hydrert og overvåk nyrefunksjonen i starten av behandlingen.
- **Nikotinsyre:**
I en eksperimentell studie økte plasmanivåene av nikotinsyre betydelig etter administrering av acetylsalisylsyre (1 gram). Mekanismen omfatter sannsynligvis en kompetitiv hemming av glysinkonjugasjon av nikotinsyre.

Andre interaksjoner:

- **Pemetreksed**
Kombinasjon av høy dose acetylsalisylsyre og pemetreksed hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 45-80 ml/minutt), gir økt risiko for pemetreksedtoksitet (da acetylsalisylsyre gir redusert nyreclearance av pemetreksed)
- **Gastrointestinale midler som virker lokalt, antacider og kull:** gir økt renal utskillelse av acetylsalisylsyre pga. alkalisering av urin. Det anbefales at gastrointestinale midler som virker lokalt administreres minst 2 timer før eller 2 timer etter administrering av acetylsalisylsyre.
- **Ciklosporin, takrolimus:**
Samtidig administrering av NSAIDs og ciklosporin eller takrolimus kan muligens øke den nefrotoksiske effekten av ciklosporin og takrolimus. Nyrefunksjonen bør overvåkes dersom NSAIDs og noen av disse legemidlene kombineres.
- **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.

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 på 100-500 mg/dag:

Klinisk erfaring med bruk av doser på 100-500 mg er utilstrekkelig. Anbefalingene under gjelder derfor også dette doseintervallet.

Doser på 500 mg/dag og høyere:

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha skadelige effekter på svangerskapforløpet og/eller den embryonale/føtale utviklingen. Resultater fra epidemiologiske studier indikerer økt risiko for abort, hjertemisdannelser og gastroschisis etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser var økt fra <1 % til ca. 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 av graviditet hvis ikke 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.

Bruk av acetylsalisylsyre etter svangerskapsuke 20 kan medføre for lite fostervann (oligohydramnion) på grunn av renal dysfunksjon hos fosteret. Dette kan inntreffe kort tid etter at behandlingen er påbegynt, men vil vanligvis reverseres ved seponering. I tillegg er det rapportert om innsnevring av ductus arteriosus etter behandling i andre trimestern, hvorav de fleste tilfeller forsvant etter avsluttet behandling. Acetylsalisylsyre skal derfor ikke brukes under første og andre trimester av graviditeten, hvis det ikke er strengt nødvendig. Dersom acetylsalisylsyre brukes av kvinner som forsøker å bli gravide, eller i første og andre trimester av graviditeten, bør dosen være lav og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Det skal vurderes om fostervannsmengden og innsnevring av ductus arteriosus bør overvåkes dersom acetylsalisylsyre anvendes over flere dager etter svangerskapsuke 20. Acetylsalisylsyre skal seponeres dersom redusert mengde fostervann eller innsnevring av ductus arteriosus blir påvist.

Ved bruk 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 barnet ved slutten av svangerskapet:

- 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 >100 mg/dag er derfor kontraindisert under graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.3). Doser opp til 100 mg/dag skal kun brukes under streng obstetrisk overvåkning.

Amming

Acetylsalisylsyre går over i morsmelken. Bivirkninger hos barnet er ikke observert ved tilfeldig bruk og ammingen trenger ikke avbrytes. Ved jevnlig bruk av høye doser bør ammingen imidlertid avsluttes, da risiko på grunn av utilstrekkelig detoksikasjon hos nyfødte ikke kan utelukkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Acetylsalisylsyre har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er klassifisert etter organklassesystem. Innenfor hver organklasse er frekvensen definert slik det fremgår av tabellen. Mer enn 10 % av behandlede pasienter vil oppleve bivirkninger. De hyppigste bivirkningene er gastrointestinalt ubehag som magesmerter og halsbrann. Bivirkningene er vanligvis relatert til dose og behandlingsvarighet.

Undersøkelser Svært vanlige ($\geq 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Forlenget blødningstid, hemming av blodplatefunksjonen. Påvisning av okkult (ikke-synlig) blødning. Økte nivåer av transaminaser og alkaliske fosfataser.
Sykdommer i blod og lymfatiske organer Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Økt blødningstendens. Anemi etter langvarig behandling, hemolyse og hemolytisk anemi ved medfødt mangel på glukose-6-fosfatdehydrogenase. Hypoprotrombinemi etter høye doser, trombocytopeni, nøytropeni, eosinofili, agranulocytose og aplastisk anemi.
Nevrologiske sykdommer Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Hodepine. Døsighet, svimmelhet. Intracerebral blødning.
Sykdommer i øre og labyrint Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Vertigo, tinnitus. Doseavhengig reversibelt hørselstap.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Bronkospasmer hos astmatiske pasienter. Dyspné, astma.
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige ($\geq 1/10$) Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Magesmerter, raping, halsbrann. Erytem og erosjon i øvre del av gastrointestinaltrakten, kvalme, dyspepsi, oppkast, diaré. Sår og blødning fra øvre del av gastrointestinaltrakten, hematemese, melena. Alvorlig blødning fra øvre del av gastrointestinaltrakten, perforasjon, alvorlig gastrointestinal blødning.

Svært sjeldne (<1/10 000)	Stomatitt, øsofagitt, sår i nedre del av gastrointestinaltrakten, strikturer, kolitt, forverring av intestinale betennelsessykdommer.
Sykdommer i nyre og urinveier Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)	Forstyrrelser i nyrefunksjonen. Akutt nyresvikt.
Hud- og underhudssykdommer 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)	Urtikaria. Utslett, tendens til svetting. Alvorlige hudreaksjoner (angioødem ¹), allergisk vaskulitt. Purpura, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom).
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Hypoglykemi.
Infeksiøse og parasittære sykdommer Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Rhinitt, nasalstenose.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Tretthet.
Forstyrrelser i immunsystemet Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Anafylaktiske reaksjoner.
Sykdommer i lever og galleveier Svært sjeldne (<1/10 000)	Doserelatert, lett, reversibel toksisk hepatitt i forbindelse med ulike virussykdommer (influenza A og B og varicella.) Salisylater kan ha betydning for patogenesen ved Reyes syndrom hos barn.
Psykiatriske sykdommer Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Insomni.

¹ Angioødem oppstår hyppigere hos allergiske pasienter

Personer med kjent allergi eller astma har økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner. Mindre blodtap kan i noen få tilfeller føre til anemi.

Reversibel hepatotoksisitet er vanlig ved høye doser hos pasienter som lider av revmatoid artritt. Denne effekten skyldes salisylatkonsentrasjonen i plasma, den underliggende sykdommen og leverfunksjon.

Svimmelhet og tinnitus kan være symptomer på overdosering, spesielt hos barn og eldre.

Acetylsalisylsyre øker risikoen for Reyes syndrom hos barn og unge i forbindelse med virussykdommer, spesielt vannkopper og influensa. Reyes syndrom oppstår sjelden. Symptomer er tegn på hjerneødem og leverskade, enkelte ganger med hypoglykemi.

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

Toksiske doser - voksne:

- < 150 mg/kg: Liten risiko for forgiftning, eventuelt svært lette symptomer (magesymptomer)
- 150-200 mg/kg: Lett forgiftning
- 200-300 mg/kg: Moderat forgiftning
- > 300 mg/kg: Alvorlig forgiftning
- > 500 mg/kg: Svært alvorlig forgiftning, potensielt letalt

Barn, eldre, gravide, underernærte og personer med nyresvikt er risikopasienter og bør følges opp ved lavere overdoser.

Symptomer

Ved inntak av tabletter kan det ta mange timer før symptomer utvikles.

Moderat forgiftning:

Symptomer som øresus, følelse av nedsatt hørsel, hodepine og svimmelhet er tegn på overdosering og kan kontrolleres med dosereduksjon.

Alvorlig forgiftning:

Symptomer inkluderer: Feber, hyperventilering, ketose, respiratorisk alkalose, metabolsk acidose, koma, kardiovaskulær kollaps, nedsatt respirasjon, alvorlig hypoglykemi.

Hos barn kan en overdose være fatal ved en så lav enkeltdose som 100 mg/kg.

Små barn kan raskt utvikle metabolsk acidose, hypoglykemi og CNS-påvirkning. De kan ved alvorlige forgiftninger hoppe over den tidlige fasen med salisylisme.

Behandling

- Umiddelbar overføring til en spesialenhet på sykehuset
- Mageskylling og administrering av aktivt kull
- Kontroll av syre-basebalansen
- Alkalisering av urinen og overvåking av pH i urinen
- Hemodialyse i alvorlige tilfeller av forgiftning
- Symptomatisk behandling

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Nervesystemet, andre analgetika og antipyretika.

ATC-kode: N02B A01

Acetylsalisylsyre tilhører en gruppe ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler med analgetiske, antipyretiske og antiinflammatoriske egenskaper. Virkningsmekanismen er basert på irreversibel hemming av cyklooksygenaseenzymer som er involvert i prostaglandinsyntesen.

Acetylsalisylsyre hemmer også aggregeringen av blodplater ved å blokkere tromboksen A₂-syntesen i blodplatene. Det brukes derfor ved ulike vaskulære indikasjoner, vanligvis med doser på 75-300 mg daglig.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon av acetylsalisylsyre er rask og fullstendig etter oral administrering. Acetylsalisylsyre omdannes til hovedmetabolitten salisylsyre under og etter absorpsjonen. Acetylgruppen avspaltes hovedsakelig i leveren, men denne prosessen starter allerede når acetylsalisylsyre passerer gjennom den gastrointestinale mucosa. Plasmaproteinbindingen er konsentrasjonsavhengig. Det er funnet verdier mellom 66-98 % for bindingsgraden av salisylsyre. Etter administrering av høye doser kan acetylsalisylsyre gjenfinnes i cerebral-, spinal- og synovialvæske. Salisylsyre passerer placenta og går over i brystmelk.

Eliminasjonskinetikken for salisylsyre er doseavhengig og begrenses av leverenzymenes kapasitet. Eliminasjonshalveringstiden varierer mellom 2-3 timer for lave doser til omkring 12 timer etter vanlige analgetiske doser.

Hovedmetabolittene er glysinkonjugat av salisylsyre (salisylurinsyre), eter- og esterglukuronider av salisylsyre (salisylfenolglukuronid og salisylacetylglukuronid) og gentisinsyre og dets glysinkonjugat. Salisylsyre og dens metabolitter utskilles hovedsakelig via nyrene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den prekliniske sikkerhetsprofilen til acetylsalisylsyre er godt dokumentert.

I dyrestudier har salisylater gitt nyreskader ved høye doser, men ingen andre organskader ble observert. Acetylsalisylsyre er grundig undersøkt *in vitro* og *in vivo* med hensyn til mutagenitet. Det er ikke funnet relevante holdepunkter for mutagent potensiale. Det samme gjelder karsinogenitetsstudier.

Dyrestudier har vist teratogene effekter av salisylater hos flere forskjellige arter (f.eks. misdannelser i hjerte og skjelett, og midtlinjedefekter). Forstyrrelser i implantasjon, embryotoksiske og føtotoksiske effekter og nedsatt læringsevne hos avkom etter prenatal eksponering er også beskrevet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Maisstivelse.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister (PVC/aluminum): 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50 og 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11497

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10.10.2018/15.12.2022

10. OPPDATERINGSDATO

14.01.2025