

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Aspirin 500 mg dragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dragerad tablett innehåller: acetylsalicylsyra 500 mg.

Hjälpämne med känd effekt: 1 tablett innehåller 3 mmol (72 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Dragerade tabletter (tabletter)

Vita till benvita, rund bikonvex, dragerade tabletter 12 mm präglade med "BA 500" på ena sidan och "BAYER" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Huvudvärk, menstruationssmärter, tandvärk, led- och muskelsmärter, feber vid infektions- och förkylningssjukdomar.

Till barn med feber som ej svarat på gängse behandling endast efter kontakt med läkare.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och ungdomar över 14 år:

1-2 tabletter upp till 3 gånger dagligen med minst 4 timmars intervall. En maximal daglig dos på 3 g får inte överskridas.

Pediatrisk population

10-14 år (30-50 kg): 1 tablett (500 mg) 1-3 gånger dagligen med minst 4 timmars intervall högst 2-3 dagar i följd. En maximal daglig dos på 1500 mg får inte överskridas.

I allmänhet är den rekommenderade dagliga dosen av acetylsalicylsyra hos barn ca 60 mg/kg givet som

4-6 uppdelade doser, t ex ca 15 mg/kg var 6 timme eller 10 mg/kg var 4 timme.

Ska inte användas av barn under 10 år.

Administreringssätt

Oral administrering. Aspirin dragerade tabletter ska sväljas med en riklig mängd vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot acetylsalicylsyra, andra salicylater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- På grund av korsreaktion skall preparatet ej ges till patienter som fått symtom på astma, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur.
- Hemofili.
- Hemorragisk diates.
- Trombocytopeni.
- Aktivt ulcus ventriculi och duodeni.
- Levercirrhos.
- Svår hjärtsvikt och svår njursjukdom (glomerulusfiltration under 30 ml/min).
- Tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Acetylsalicylsyra används i följande fall först efter noggrann bedömning av risker och fördelar:

- Vid samtidig antikoagulationsbehandling (se avsnitt 4.5).
- Vid behandling av patienter med gastrointestinala sjukdomar eller de som tidigare har haft gastrointestinala sjukdomar.
- Vid behandling av patienter med lätt till måttlig hjärtsvikt, njur- eller leversjukdom, speciellt vid samtidig diuretikabehandling, måste risken för vätskeretention och försämrad njurfunktion beaktas.
- Personer under 18 år uppmanas att ej använda Aspirin vid virala infektioner med feber utan att först ha kontaktat läkare (användning av acetylsalicylsyra har förknippats med Reyes syndrom, en ovanlig encefalopati)(se avsnitt 4.8).
- Till patienter som har riskfaktorer som astma, hösnuva, näspolyper eller kronisk lungsjukdom. Acetylsalicylsyra kan utlösa bronkospasm och framkalla astmaattacker eller andra överkänslighetsreaktioner (t.ex. Quinckes ödem eller urtikaria). Detta gäller även patienter som uppvisar allergiska reaktioner (t.ex. hudreaktioner, klåda, urtikaria) mot andra ämnen (se avsnitt 4.3).
- Acetylsalicylsyra har en hämmande effekt på trombocyttaggregationen som varar i flera dagar efter administrering och kan därför öka risken för blödning under och efter kirurgiska ingrepp, även mindre kirurgiska ingrepp som t ex tandextraktioner.
- Låga doser av acetylsalicylsyra kan minska utsöndringen av urinsyra. Detta kan utlösa giktanfall hos predisponerade patienter.
- Hos patienter som lider av svår glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD) brist, kan acetylsalicylsyra framkalla hemolys eller hemolytisk anemi. Faktorer som t.ex. kan öka risken för hemolys är hög dosering, feber eller akuta infektioner.
- Aspirin kan öka risken för gastrointestinala blödningar vid samtidigt intag av alkohol.
- Vid långvarig användning (>3 månader) av analgetika kan huvudvärken bli värre och mer frekvent (MOH, medication-overuse headache). Om detta tillstånd uppstår eller misstänks, ska läkare kontaktas för att seponera analgetikabehandlingen. MOH bör misstänkas hos patienter med frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av smärtstillande medel.

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 3 mmol (72 mg) natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per dragerad tablett, motsvarande 5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Antikoagulantia, Trombolytika/Övriga hämmare av trombocyttaggregationen:

Salicylater hämmar trombocytfunktionen och förstärker därför antikoagulantias effekt. På grund av ökad blödningsrisk bör försiktighet iakttas vid kombinationsbehandling. Monitorering av koagulationen rekommenderas.

Ciklosporin, takrolimus:

Samtidig administrering av NSAID och ciklosporin eller takrolimus kan eventuellt öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin och takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när NSAIDs och något av dessa läkemedel kombineras.

Diuretika och antihypertensiva (ACE-hämmare, alfa-blockerare, beta-blockerare):

NSAID kan reducera effekten av diuretika och antihypertensiva läkemedel. Som för andra NSAID kan risken för akut njurinsufficiens öka när ACE-hämmare kombineras med acetylsalicylsyra.

Kortikosteroider och andra icke-steroida antiinflammatoriska medel, NSAID:

Kombinationen av acetylsalicylsyra och kortikosteroider eller andra NSAID kan ge en ökad risk för gastrointestinal blödning.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI):

Kombinationen kan ge en ökad risk för övre gastrointestinal blödning p g a möjlig synergistisk effekt.

Medel som ökar utsöndringen av urinsyra (t ex probenecid):

Salicylater motverkar effekten av probenecid och kombinationen bör därför undvikas.

Farmakokinetiska interaktioner

Metotrexat:

Acetylsalicylsyra och andra NSAIDs hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat. Kombination ger därför ökade plasmakoncentrationer av metotrexat. Detta ökar risken för biverkningar av metotrexat vilket är särskilt allvarligt vid höga (onkologiska) doser. Kombination med hög dos metotrexat (15 mg/vecka eller mer) bör därför undvikas. Studier av acetylsalicylsyra och en låg dos metotrexat visar att ASA kraftigt ökar halterna av den potentiellt cytotoxiska metaboliten 7-OH-metotrexat i plasma.

Digoxin och litium:

Acetylsalicylsyra hämmar den renala utsöndringen av digoxin och litium, med förhöjda plasmakoncentrationer av medlen som följd. Plasmakoncentrationsbestämning av digoxin respektive litium rekommenderas vid in- och utsättning av acetylsalicylsyra. En dosjustering kan krävas.

Valproinsyra:

Acetylsalicylsyra har rapporterats minska bindningen av valproat till serumalbumin och därigenom öka dess fria plasma koncentrationsnivåer vid steady state.

Fenytoin:

Salicylat minskar bindningen av fenytoin till plasmaalbumin. Detta kan ge sänkta halter av totalt fenytoin i plasma men en ökning av den fria fraktionen fenytoin. Den obundna

plasmakoncentrationen, och därmed den terapeutiska effekten förefaller dock inte påverkas signifikant.

Antidiabetika (t ex insulin och sulfonureider):

Salicylika anses kunna potentiera den hypoglukemiska effekten av sulfonureidpreparat. En rad fallrapporter talar härför. Mekanismen är oklar men kan innefatta en minskad bindning av sulfonureiderna till serumalbumin. I motsats till detta har den totala serumkoncentrationen av glibenklamid observerats minska och orala clearance öka vid samtidig administrering av acetylsalicylsyra.

Nikotinsyra:

Vid tillförsel av acetylsalicylsyra (1 g) steg plasmanivåerna av nikotinsyra kraftigt i en experimentell studie.

Acetazolamid:

Höga doser av acetylsalicylsyra kan intensifiera effekten av acetazolamid. Acetazolamid bör därför undvikas eller dosjusteras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Låga doser (upp till 100 mg/dag):

Kliniska studier tyder på att doser upp till 100 mg/dag vid vissa obstetriska tillstånd, vilka kräver särskild uppföljning, förefaller säkra.

Doser om 100 – 500 mg/dag:

Det finns otillräcklig klinisk erfarenhet från doser mellan 100 mg/ dag och 500 mg/dag. Således gäller rekommendationen nedan också för detta dosintervall.

Doser om 500 mg/dag och högre:

Hämning av prostaglandinsyntes kan påverka graviditeten och/eller embryonal/fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall samt risk för hjärtsmissbildning efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster, samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av acetylsalicylsyra orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Under den första och andra trimestern av graviditeten skall acetylsalicylsyra därför inte ges om det inte är helt nödvändigt. Om acetylsalicylsyra används av en kvinna som försöker bli gravid eller används under den första och andra trimestern av graviditeten ska dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

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

Under den tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- Kardiopulmonell toxicitet (för tidig **konstriktion**/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- Nedsatt njurfunktion (**se ovan**);

Modern och fostret, kan vid graviditetens slut utsättas för:

- Ökad blödningstid, beroende på en antiaggregationseffekt hos trombocyterna, som kan förekomma redan vid mycket låga doser.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Ovanstående medför att acetylsalicylsyra i doser högre än 100 mg/dag är kontraindicerat under den tredje trimestern av graviditeten (se avsnitten 4.3 och 5.3).

Amning

Acetylsalicylsyra passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

Fertilitet

Behandling med acetylsalicylsyra kan leda till nedsatt fertilitet hos kvinnor och rekommenderas inte för kvinnor som försöker bli gravida. Utsättning av läkemedel bör övervägas hos kvinnor som har svårt för att bli gravida eller som genomgår fertilitetsutredning.

Tillgängliga publicerade data är begränsade, studier på människa visar ingen konsekvent effekt av acetylsalicylsyra på fertilitet. Djurstudier har inte heller visat på några konklusiva bevis gällande fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Mer än 10 % av de behandlade patienterna upplever biverkningar. Den vanligaste biverkningen är magtarmbesvär, till exempel värk i magen och halsbränna. Biverkningarna är i allmänhet relaterade till dosen och behandlingstiden.

Undersökningar Mycket vanliga ($\geq 1/10$) Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) Sällsynta ($> 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Förlängd blödningstid, hämning av trombocytfunktionen.
	Ockult blödning.
	Förhöjda nivåer av transaminas och alkalisk fosfatas.
Blodet och lymfsystemet Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ökad blödningstendens.
	Anemi (hemorragisk järnbrist) efter långvarig behandling, hemolys och hemolytisk anemi vid medfödd glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist.
	Hypoprotrombinemi efter höga doser, trombocytopeni, neutropeni, eosinofili, agranulocytos och aplastisk anemi.
Centrala och perifera nervsystemet Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Huvudvärk.
	Dåsighet, yrsel.
	Intracerebral blödning.

Öron och balansorgan Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Svindel, tinnitus. Dosrelaterad reversibel hörsselförlust.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Bronkialspasm hos astmatiska patienter. Dyspné, astma. Aspirinexacerberad respiratorisk sjukdom
Magtarmkanalen Mycket vanliga ($\geq 1/10$) Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Magvärk, eruktation, halsbränna. Erytem och erosion i övre delen av magtarmkanalen, illamående, dyspepsi, kräkning, diarré. Sår och blödning i övre delen av magtarmkanalen, hematemes, melena. Allvarlig blödning från övre delen av magtarmkanalen, perforation, allvarlig gastrointestinal blödning. Stomatit, esofagit, sår i nedre delen av magtarmkanalen, strikturer, kolit, förvärrande av inflammatoriska tarmsjukdomar.
Njurar och urinvägar Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Njurfunktionsrubbnings. Akut njursvikt.
Hud och subkutan vävnad Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Nässelutslag. Hudutslag, tendens till svettning. Allvarliga hudreaktioner (angioödem ¹), allergisk vaskulit. Purpura, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom).
Metabolism och nutrition Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Hypoglykemi.
Infektioner och infestationer Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Rinit, nästäppa.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Trötthet.
Immunsystemet Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Anafylaktiska reaktioner.
Lever och gallvägar Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Dosrelaterad lindrig, reversibel toxisk hepatit i samband med olika virussjukdomar (influenza A och B samt varicella). Salicylater kan ha betydelse för patogenesen för Reyes syndrom hos barn.
Psykiska störningar Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Sömnlöshet.

¹ Angioödem förekommer mera frekvent hos allergiska patienter

Personer med känd allergi eller astma löper ökad risk för överkänslighetsreaktioner. Mindre blodförluster kan i enstaka fall leda till anemi.

Reversibel hepatotoxicitet är vanlig vid höga doser hos patienter vid reumatoid artrit. Denna effekt beror på plasma salicylatkoncentrationen, bakomliggande sjukdom och leverfunktion.

Yrsel och öronsusningar kan vara symtom på överdosering, speciellt hos barn och äldre. Acetylsalicylsyra ökar risken för Reyes syndrom hos barn och ungdom i samband med virus, framför allt vattkoppor och influensa. Reyes syndrom är sällsynt. Symtomen utgörs av tecken på hjärnödem och leverpåverkan, ibland med hypoglykemi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet:

Barn under 3 år är speciellt känsliga. 150 mg/kg ger lindrig, 150-300 mg/kg lindrig-måttlig, mer än 300 mg/kg allvarlig och mer än 500 mg/kg mycket allvarlig (eventuell letal) intoxication. Salicylatnivån i blod är värdefull för bedömningen men måste alltid relateras till tidsfaktor och klinisk bild. (Över 2,5 mmol/l kan innebära lindrig, 3,5-4,5 mmol/l måttlig, 4,5-6,0 mmol/l allvarlig och $> 6,0$ mmol/l mycket allvarlig intoxication; observera att detta gäller ungefärliga initiala värden, senare kan relativt lågt salicylatvärde föreligga vid grav intoxication.) 0,9-5 g till 3 mån-3-åringar gav måttlig-allvarlig intoxication, 10-25 g till 14-15-åringar gav efter ventrikeltömning lindrig-måttlig intoxication. Svåra överkänslighetsreaktioner kan förekomma speciellt hos barn under första levnadshalvåret. Vid överdosering av preparat som upplöses först i tarmen utvecklas förgiftningssymtom med fördröjning och S-salicylatnivån är i tidigt skede missvisande låg. Vid passagesvårigheter magsäck-tarm kan terapeutiska doser av sådana preparat också resultera i ansamling av tabletter i ventrikeln och så småningom utveckling av förgiftning. Förgiftning kan även uppkomma genom hudabsorption efter upprepad administrering (psoriasis- och iktyospatienter).

Symtom:

Eventuellt några timmars latenstid. Yrsel, tinnitus, hörselnedsättning, oro, irritation, hallucinos, tremor, asterixis. Hyperventilation, törst, hudrodnad, svettningar. I svåra fall medvetlöshet, kramper, hypertermi. Illamående, kräkningar, buksmärtor. Respiratorisk alkalos initialt hos vuxna. Metabolisk acidosis hos småbarn och alltid vid kraftig exposition hos både vuxna och barn (uttalad acidosis anger allvarlig förgiftning). Hyperglykemi eller hypoglykemi (framförallt hos småbarn). Hypokalemi, dehydrering, ammoniakstegring. Oliguri. Koagulationsrubbningar. Leverpåverkan. I svåra fall risk för lungödem av ickekardiell natur samt rhabdomyolys och njursvikt, ev ARDS samt arytmier och hjärtsvikt.

Behandling:

Om befogat ventrikelsköljning. Kol i upprepade doser, (förkortar halveringstiden avsevärt). S-salicylat bör bestämmas. Rehydrering, korrektion av metabolisk acidosis och eventuellt elektrolyt-rubbningar. Omeprazol för att skydda magslemhinnan. Antiemetikum tex ondansetron vid behov (för att kunna ge kol upprepat vid frekventa kräkningar). Alkalisering av urinen med natriumbikarbonat (natriumvätekarbonat) i.v. för påskyndad elimination. Tillför glukos. Följ koagulationsstatus. K-vitamin ges vid massiv förgiftning eller koagulationsrubbning. Vid blödningskomplikation ges trombocytkoncentrat och/eller färskfusen plasma. Vid otillräcklig effekt ges fibrinolyshämmare i samråd med koagulationsexpert. Respiratorbehandling vid medvetlöshet eller kraftig allmänpåverkan. Vid svår förgiftning (høgt salicylatvärde eller måttligt värde i kombination med uttalad acidosis och CNS-påverkan) samt vid njursvikt bör dessutom hemodialys övervägas. Symtomatisk terapi (avseende t ex hypertermi, hjärnödem, lungödem).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Nervsystemet, övriga analgetika och antipyretika.
ATC-kod: N02BA01.

Acetylsalicylsyra hör till gruppen icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel med analgetisk, antipyretisk och antiinflammatorisk effekt.

Mekanismen baseras på irreversibel inhibering av cyklo-oxygenas enzymer involverade i prostaglandinsyntesen. Den antipyretiska effekten uppnås genom påverkan av temperaturreglerande centra i CNS genom att hämma syntesen av prostaglandiner som förmedlar förhöjning av kroppstemperaturen. Värmeavgivningen ökas också genom perifer vasodilatation.

Kliniska studier med acetylsalicylsyra i orala doser om 0,3 till 1,0 g har visat effekt på lindring av smärta, såsom spänningshuvudvärk, migrän, tandvärk, primär dysmenorré, halsont, led- och muskelvärk, och feber vid förkylningssjukdomar eller influensa, för att reducera temperaturen.

Aspirin dragerade tabletter absorberas snabbt och ger därmed en snabb effekt. Effekten insätter i regel inom 15-20 minuter. Adekvat smärtlindring uppnås efter ca 50 minuter och varar ca 4-6 timmar.

Acetylsalicylsyrans antiinflammatoriska effekt hänger samman med förmågan att blockera syntesen av prostaglandiner, vilket påverkar deras gastroprotektiva effekt negativt. Acetylsalicylsyra har dessutom en viss lokalirriterande effekt på magslemhinnan. Trombocytaggregationen hämmas genom att blockera tromboxan A₂ syntes i trombocyter och ger ökad blödningsrisk. Även den renala prostacyklinsyntesen hämmas. Hos patienter med normal njurfunktion har denna effekt ingen betydelse. Hos patienter med kronisk njursufficiens, hjärtsufficiens eller leverinsufficiens samt tillstånd med förändringar i plasmavolymen kan den hämmande prostaglandinsyntesen leda till akut njursufficiens, vätskeretention och hjärtsvikt (se avsnitt 4.3 samt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering är den gastrointestinala absorptionen av acetylsalicylsyra från den dragerade tabletten snabb och fullständig. Acetylsalicylsyra omvandlas till sin aktiva huvudmetabolit salicylsyra under och efter absorptionen.

För Aspirin 500 mg dragerade tabletter är medelvärdet för maximal plasmakoncentration ($C_{\max}$) 13,9 µg/ml för acetylsalicylsyra, och mediantiden för maximal plasmakoncentration ($T_{\max}$) nås inom 18 minuter. Medelvärdet för den totala exponeringen av acetylsalicylsyra (area under kurvan (AUC)) är 6,9 µg x timme/ml. För salicylsyra är medelvärdet för $C_{\max}$ 31,8 µg/ml, mediantiden $T_{\max}$ är 45 minuter och medelvärdet för AUC är 179 µg x timme/ml.

För Aspirin 500 mg dragerade tabletter kan den första plasmakoncentrationen ($0,56 \mu\text{g/ml} \pm 0,447 \mu\text{g/ml}$ (mean SD)) mätas redan inom 5 minuter efter administrering.

Distribution

Både acetylsalicylsyra och salicylsyra binds i stor utsträckning till plasmaproteiner och distribueras snabbt ut i hela kroppen. Efter administration av höga doser är acetylsalicylsyra detekterbart i cerebral-, spinal- och synovialvätska. Salicylsyra går över i bröstmjolk och passerar placenta. Plasmaproteinbindningsgraden för salicylsyra är 66-98% och koncentrationsberoende.

Metabolism

Acetylsalicylsyra omvandlas till sin huvudmetabolit salicylsyra. Acetylgruppen hydrolyseras redan under absorptionen i tarmväggen, men huvudsakligen sker denna process i levern.

Dess metaboliter är salicylurinsyra, salicylsyra fenolglukuronid, salicylacyl glukuronid, gentisinsyra, och gentisursyra.

Eliminering

Eliminationen av salicylsyra är dosberoende eftersom metabolismen begränsas av leverenzymernas kapacitet. Halveringstiden varierar därför från 2 till 3 timmar efter låga doser upp till ca 15 timmar vid höga doser. Vid upprepad dosering oftare än var 8:e timma sker ackumulering. Alkalisk urin ger kortare halveringstid.

Acetylsalicylsyra utsöndras huvudsakligen via njurarna och då som fritt eller konjugerat salicylat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den prekliniska säkerhetsprofilen för acetylsalicylsyra är väl dokumenterad.

I djurstudier orsakade salicylater njurskador vid höga doser men inga andra organiska skador. Acetylsalicylsyra har studerats *in vitro* och *in vivo* för mutagenicitet, men inga relevanta tecken på någon mutagen potential hittades. Detsamma gäller karcinogenicitetsstudier.

Salicylater har uppvisat teratogena effekter i djurstudier för ett antal olika arter. Störningar i implantationen, embryotoxiska och fetotoxiska effekter och försämrade inlärningsförmåga hos avkomman efter prenatal exponering har beskrivits.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kolloidal silikondioxid
Vattenfri natriumkarbonat
Karnaubawax
Hypromellos
Zinkstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Strip (papper-PE-aluminium-copolymer-folie) i yttkartong av papper.

8 tabletter

20 tabletter

40 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AB

Box 606

169 26 Solna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52876

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-05-12

Datum för den senaste förnyelsen: 2021-05-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-01