

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bartal 100 mg enterotabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 100 mg asetyyylisalisyylihappoa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

100 mg: Laktoosimonohydraatti ..... 60 mg tablettia kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

Bartal 100 mg: valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 8,1 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Sydäninfarktin sekundäärinen ennaltaehkäisy.
- Sydän- ja verisuonitautien ennaltaehkäisy potilailla, joilla on stabiili angina pectoris.
- Aiempi epästabiili angina pectoris, pois lukien akuutti vaihe.
- Siirteen tukkeutumisen ennaltaehkäisy sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen jälkeen.
- Sepelvaltimon angioplastia, pois lukien akuutti vaihe.
- Ohimenevien aivoverenkiertohäiriöiden (TIA) ja iskeemisten aivoverisuonitapahtumien sekundäärinen ennaltaehkäisy, kun aivoverenvuoto on poissuljettu.

Bartal-valmisteen käyttöä hätätilanteissa ei suositella. Valmistetta käytetään vain sekundääriseen ennaltaehkäisyyn pitkäaikaisen hoidon yhteydessä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

*Sydäninfarktin sekundäärinen ennaltaehkäisy:*

Suosittelut annos on 100 mg kerran vuorokaudessa.

*Sydän- ja verisuonitautien ennaltaehkäisy potilailla, joilla on stabiili angina pectoris:*

Suosittelut annos on 100 mg kerran vuorokaudessa.

*Aiempi epästabiili angina pectoris, pois lukien akuutti vaihe:*

Suosittelut annos on 100 mg kerran vuorokaudessa.

*Siirteen tukkeutumisen ennaltaehkäisy sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen jälkeen:*

Suosittelut annos on 100 mg kerran vuorokaudessa.

*Sepelvaltimon angioplastia, pois lukien akuutti vaihe:*  
Suositeltu annos on 100 mg kerran vuorokaudessa.

*Ohimenevien aivoverenkiertohäiriöiden (TIA) ja iskeemisten aivoverisuonitapahtumien sekundäärinen ennaltaehkäisy, kun aivoverenvuoto on poissuljettu:*  
Suositeltu annos on 100-300 mg kerran vuorokaudessa.

Tätä lääkettä ei saa käyttää suurempina annoksina ilman lääkärin määräystä. Annos ei saa olla yli 300 mg vuorokaudessa.  
Annostuksessa on otettava huomioon kansalliset ja paikalliset hoitosuositukset.

#### Iäkkäät

Asetyyilisalisyylihappoa on yleisesti ottaen käytettävä varovasti iäkkäille potilaille, sillä heillä on lisääntynyt haittavaikutusten vaara. Jos potilaalla ei ole vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, tavanomainen aikuisille käytettävä annos on suositeltava (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Hoito on arvioitava uudelleen säännöllisin väliajoin.

#### Pediatriset potilaat

Asetyyilisalisyylihappoa ei saa antaa lapsille ja alle 16-vuotiaille nuorille ilman lääkärin määräystä, elleivät odotettavissa olevat hyödyt ole suuremmat kuin riskit (ks. kohta 4.4).

#### Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on nieltävä kokonaisuutena riittävän nestemäärän kanssa (1/2 lasillista vettä). Tableteissa on enteropäällistys, joka estää suoliston ärsyyntymistä. Sen vuoksi tabletteja ei saa murskata, jakaa eikä pureskella.

#### Hoidon kesto

Pitkäaikainen hoito pienimmällä mahdollisella annoksella.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai prostaglandiinisyntetaasin estäjille (esim. tietyt astmapotilaat, jotka voivat saada astmakohtauksen tai pyörtäyksiä) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen tai aiempi, toistuva peptinen haavauma ja/tai mahan/suoliston verenvuoto tai muu verenvuoto, kuten aivoverenvuoto.
- Verenvuototaipumus; hyytymishäiriöt, kuten hemofilia ja trombosytopenia.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- Vaikea sydämen vajaatoiminta.
- Yli 100 mg:n vuorokausiannokset viimeisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.6).
- Metotreksaatti yli 15 mg:n viikkoannoksina (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Bartal-valmiste ei sovellu käytettäväksi tulehduslääkkeenä, kipulääkkeenä tai kuumelääkkeenä.

Suosittelaa käytettäväksi aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille. Tätä lääkevalmistetta ei suositella käytettäväksi alle 16-vuotiaille lapsille ja nuorille, elleivät odotettavissa olevat hyödyt ole suuremmat kuin riskit. Asetyyilisalisyylihappo voi osaltaan vaikuttaa Reyen oireyhtymän kehittymiseen joillekin lapsille.

Verenvuodon ja vuotoajan pitenemisen riski on suurentunut etenkin kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä ja niiden jälkeen (myös pienissä toimenpiteissä, kuten hampaan poistossa). Lääkettä on

käytettävä varoen ennen kirurgisia toimenpiteitä, hampaiden poistot mukaan lukien. Hoito voi olla tarpeen keskeyttää tilapäisesti.

Bartal-valmistetta ei suositella käytettäväksi, jos potilaalla on runsaat kuukautiset, koska se voi lisätä kuukautisvuotoa.

Bartal-valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on kontrolloimaton hypertensio ja kun potilaalla on aiemmin ollut maha- tai pohjukaissuolihaava tai verenvuotoja tai hän saa antikoagulanttihoitoa.

Potilaiden on ilmoitettava lääkärille epätavallisista verenvuodoista. Jos ilmenee ruuansulatuskanavan verenvuoto tai haavauma, hoito on lopetettava.

Tulehduskipulääkkeiden käyttö voi heikentää munuaisten toimintaa, joten asetyylialisyyliliippo on käytettävä varoen hoidettaessa potilaita, joiden munuaisten tai maksan toiminta on keskivaikeasti heikentynyt (käyttö on vasta-aiheista, jos vajaatoiminta on vaikeaa), ja potilaille, joiden elimistö on kuivunut. Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, maksan toimintakokeita on seurattava säännöllisesti.

Asetyylialisyyliliippo saattaa edistää bronkospasmeja ja astmakohhtauksia tai muita yliherkkyyreaktioita. Riskitekijöitä ovat astma, heinänuha, nenäpolyypit tai krooniset hengitystiesairaudet. Sama pätee potilaisiin, joilla on ollut muiden aineiden aiheuttamia allergisia reaktioita (esim. ihoreaktioita, kutinaa tai nokkosihottumaa).

Asetyylialisyyliliippon käytön yhteydessä on harvoin raportoitu vaikeita ihoreaktioita, mukaan lukien Steven-Johnsonin oireyhtymä (ks. kohta 4.8). Bartal-valmisteen käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita yliherkkyyden merkkejä.

Iäkkäät potilaat ovat erityisen alttiita tulehduskipulääkkeiden, myös asetyylialisyyliliippon, haittavaikutuksille, etenkin ruuansulatuskanavan verenvuodoille tai perforaatiolle, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.2). Jos pitkäaikainen hoito on tarpeen, potilaan tilaa on arvioitava säännöllisesti.

Bartal-valmisteen yhteiskäyttö muiden hemostaasia muuttavien lääkkeiden (esim. antikoagulanttien, kuten varfariinin, trombolyyttien, verihutaleiden estäjien, tulehduslääkkeiden ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien) kanssa ei ole suositeltavaa, ellei se ole ehdottomasti välttämätöntä, koska samanaikainen käyttö voi suurentaa verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.5). Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilasta on suositeltavaa seurata tarkasti verenvuodon merkkien varalta.

Hoidossa on oltava varovainen, jos potilas käyttää samaan aikaan muita lääkkeitä, jotka voivat lisätä haavaumariskiä, kuten suun kautta otettavia kortikosteroideja, selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä ja deferasiroksia (ks. kohta 4.5).

Pieninä annoksina käytettynä asetyylialisyyliliippo vähentää virtsahapon eritystä. Kihtikohtauksia voi sen vuoksi esiintyä potilailla, joiden virtsahapon erittyminen on alentunut (ks. kohta 4.5).

Bartal-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on glukoosi-6-fosfataasidehydrogenaasin puutos.

Bartal-valmiste saattaa voimistaa sulfonyyliureoiden ja insuliinien käyttöön liittyvää hypoglykeemisten vaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5).

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-meitymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Vasta-aiheet yhdistelmät

*Metotreksaatti (annostus > 15 mg/viikko):*

Metotreksaatti ja asetyylisalisyylihappo voimistavat yhdessä käytettyinä metotreksaatin hematologista toksisuutta, sillä asetyylisalisyylihappo vähentää metotreksaatin puhdistumaa munuaisten kautta. Metotreksaatin (annostus > 15 mg/viikko) samanaikainen käyttö Bortal-valmisteen kanssa on sen vuoksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Yhdistelmät, joita ei suositella

*Urikosuuriset aineet, esim. probenesidi, sulfiinipyratsoni*

Salisylaatit kumoavat probenesidin ja sulfiinipyratsonin vaikutuksen. Yhdistelmää on vältettävä.

Yhdistelmät, joiden käyttöön liittyy varotoimia tai jotka on otettava huomioon

*Antikoagulantit ja trombolyytit, esim. kumariini, hepariini, varfariini, alteplaasi*

Suurentunut verenvuotoriski, joka johtuu trombosyyttien toiminnan estymisestä, pohjukaissuolen limakalvon vaurioitumisesta ja suun kautta otettavien antikoagulanttien syrjäytymisestä niiden plasman proteiinien sitoutumiskohdilta. Vuotoaikaa pitää seurata (ks. kohta 4.4).

Asetyylisalisyylihappoa ei pidä aloittaa etenkin alteplaasihoidon ensimmäisten 24 tunnin aikana potilaille, joilla on akuutti aivohalvaus. Samanaikaista käyttöä ei siten suositella.

*Verihiutaleiden estäjät (esim. klopidogreeli, tiklopidiini, silostatsoli ja dipyridamoli) ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet, kuten sertraliini tai paroksetiini)*

Ruoansulatuselimistön verenvuodon vaara on suurentunut (ks. kohta 4.4).

*Diabeteslääkkeet, kuten sulfonyyliureat ja insuliini*

Salisylaatit voivat voimistaa diabeteslääkkeiden hypoglykemistä vaikutusta. Diabeteslääkkeen annostusta voi sen vuoksi olla tarpeen pienentää hieman käytettäessä suuria annoksia salisylaatteja. Veren glukoosipitoisuuden mittauksia on suositeltavaa lisätä.

*Digoksiini ja litium*

Asetyylisalisyylihappo heikentää digoksiinin ja litiumin erittymistä munuaisissa, jolloin niiden pitoisuudet plasmassa kasvavat. Plasman digoksiini- ja litiumpitoisuuksien seuranta on suositeltavaa asetyylisalisyylihappohoidon alussa ja lopussa. Annosta voi olla tarpeen säätää.

*Diureetit ja verenpainelääkkeet*

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Verenpainetta on tarkkailtava huolellisesti. ACE:n estäjien, angiotensiini II-reseptorin salpaajien ja kalsiumsalpaajien käyttö samanaikaisesti käyttö suuriannoksisen asetyylisalisyylihoidon kanssa suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

Loop-diureetit: Akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, joka johtuu munuaisten prostaglandiinisynteesin vähenemisestä aiheuttamasta glomerulusten suodatusnopeuden pienemisestä. Potilaan nesteyttäminen ja munuaisten toiminnan seuraaminen hoidon alussa on suositeltavaa. Jos lääkettä käytetään yhdessä verapamiilin kanssa, myös vuotoaikaa on seurattava.

*Hiilihappoanhydraasin estäjät (asetatsoliamidi)*

Samanaikainen käyttö voi aiheuttaa voimakasta asidoosia ja lisätä keskushermostotoksisuutta.

*Systeemiset kortikosteroidit*

Asetyylisalisyylihapon ja kortikosteroidien samanaikainen käyttö voi suurentaa ruoansulatuskanavan haavauman ja verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.4).

*Metotreksaatti (annostus < 15 mg/viikko):*

Metotreksaatti ja asetyylisalisyylihappo voivat samanaikaisesti käytettyinä voimistaa metotreksaatin hematologista toksisuutta, sillä asetyylisalisyylihappo vähentää metotreksaatin puhdistumaa munuaisten kautta. Veriarvot on sen vuoksi tarkistettava viikoittain yhdistelmähoidon ensimmäisten

viikkojen aikana. Tavanomaista tiiviimpi seuranta on tarpeen, jos potilaan munuaisten toiminta on lievästikin heikentynyt tai jos potilas on iäkäs.

#### *Muut tulehduskipulääkkeet*

Haavaumien ja ruuansulatuskanavan verenvuotojen riski on suurentunut synergististen vaikutusten vuoksi.

#### *Ibuprofeeni*

Kokeellisen tiedon perusteella ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisylihapon trombosyyttiaggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti. Koska tähän liittyvä tieto on rajallista ja *ex vivo* -tietoihin perustuva kliinisten vaikutusten arviointi on kuitenkin epävarmaa, ei voida tehdä selvää johtopäätöstä ibuprofeenin säännöllisestä käytöstä. Ibuprofeenin satunnaisella käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta (ks. kohta 5.1).

#### *Metamitsoli*

Metamitsoli saattaa heikentää asetyylisalisylihapon verihutaleiden aggregaatiota estävää vaikutusta, kun näitä lääkkeitä otetaan samanaikaisesti. Siksi tätä yhdistelmää on käytettävä varoen potilailla, jotka ottavat pieniannoksista asetyylisalisylihappoa sydämen suojaukseen.

#### *Siklosporiini, takrolimuusi*

Tulehduskipulääkkeiden ja siklosporiinin tai takrolimuusin samanaikainen käyttö saattaa lisätä siklosporiinin ja takrolimuusin munuaistoksisia vaikutuksia. Jos näitä aineita ja asetyylisalisylihappoa käytetään samanaikaisesti, munuaisten toimintaa on seurattava.

#### *Valproaatti*

Asetyylisalisylihapon on raportoitu vähentävän valproaatin sitoutumista seerumin albumiiniin, jolloin valproaatin vakaan tilan vapaat plasmapitoisuudet kasvavat.

#### *Fenytoiini*

Salisyylaatti vähentää fenytoiinin sitoutumista plasman albumiiniin. Sen vuoksi plasman kokonaisfenytoiinipitoisuus voi pienentyä, mutta vapaan fenytoiinin osuus voi suurentua. Sitoutumaton pitoisuus ja sitä kautta hoitoteho eivät näyttäisi muuttuvan merkittävästi.

#### *Alkoholi*

Alkoholin ja asetyylisalisylihapon samanaikainen käyttö suurentaa ruuansulatuskanavan verenvuodon riskiä.

## **4.6 HedeImällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

#### *Pienet annokset (enintään 100 mg/vuorokausi):*

Kliinisten tutkimusten mukaan enintään 100 mg/vrk annokset vaikuttavat turvallisilta rajoitetussa obstetrisessa käytössä, joka edellyttää erityistä seurantaa.

#### *Annos 100–500 mg/vuorokausi:*

Annoksista 100–500 mg/vrk ei ole riittävästi kliinistä tietoa. Sen vuoksi myös tällä annosalueella pätevät seuraavat suositukset, jotka koskevat vähintään 500 mg:n vuorokausiannoksia.

#### *Annos vähintään 500 mg/vrk:*

Prostaglandiinisynteesin estyminen voi vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai alkion tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että keskenmenon ja sydämen epämuodostumien ja vatsahalkion vaara on suurentunut, jos prostaglandiinisynteesiä estäviä lääkkeitä käytetään raskauden alkuvaiheessa. Sydämen ja verisuoniston epämuodostumien absoluuttinen riski suureni alle 1 prosentista noin 1,5 prosenttiin. Riskin uskotaan suurenevan annoksen ja hoidon keston mukaan. Prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden antamisen on

osoitettu johtavan eläimillä alkiokuolemien lisääntymiseen ennen implantaatiota ja implantaation jälkeen sekä alkion ja sikiön kuolleisuuden lisääntymiseen. Myös erilaisten epämuodostumien, kuten sydämen ja verisuonten epämuodostumien, ilmaantuvuuden on ilmoitettu lisääntyneen, kun eläimille on annettu prostaglandiinisynteesiä estäviä lääkkeitä organogeneesin aikana.

Asetyyylisalisyylihappoa ei saa antaa ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos raskaaksi tulemista yrittävä nainen tai ensimmäisellä tai toisella raskauskolmanneksella raskaana oleva nainen käyttää asetyyylisalisyylihappoa, annoksen on oltava mahdollisimman pieni ja hoitoajan mahdollisimman lyhyt.

Kaikki prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet saattavat altistaa sikiön kolmannella raskauskolmanneksella

- sydämeen ja keuhkoihin kohdistuvalle toksisuudelle (myös valtimotiehyen ennenaikaiselle sulkeutumiselle ja keuhkoverenpainetaudille)
- munuaisten toimintahäiriöille, jotka voivat edetä munuaisten vajaatoiminnaksi ja joihin liittyy lapsiveden niukkuutta.

Käyttö raskauden loppupuolella voi aiheuttaa äidille tai vastasyntyneelle

- verenvuotoajan mahdollista pitenemistä; kyseessä on veren hyytymistä estävä vaikutus, joka voi ilmetä jo hyvin pienillä annoksilla
- kohdun supistusten estymistä, mikä johtaa synnytyksen viivästymiseen tai pitenemiseen.

Asetyyylisalisyylihapon 100 mg:n tai sitä suuremmat vuorokausiannokset ovat näin ollen vasta-aiheisia viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

#### Imetys

Rintamaitoon erittyviä pieniä määriä salisylaatteja ja niiden metaboliitteja. Koska tähän mennessä ei ole raportoitu imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia, lyhytaikaista käyttöä suosittelulla annoksella ei tarvitse keskeyttää imetyksen aikana. Pitkäaikaisen ja/tai suurempien annosten käytön yhteydessä imetys on keskeytettävä.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tutkimuksia Bartal-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

Asetyyylisalisyylin farmakodynaamisten ominaisuuksien ja haittavaikutusten perusteella ei ole odotettavissa, että valmiste aiheuttaisi vaikutuksia reaktiokykyyn ja ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

- Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- Yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- Melko harvinainen ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ )
- Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
- Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Yleinen	Melko yleinen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos	Verenvuototaipumuksen lisääntyminen		Trombosytopenia, granulocytoosi, aplastinen anemia	Verenvuotoja, joihin liittyy vuotoajan piteneminen, esimerkiksi nenäverenvuoto, ienverenvuoto. Oireet voivat jatkua 4–8 päivän ajan asetyyylisalisyyli-

	Yleinen	Melko yleinen	Harvinainen	Tuntematon
				hapon käytön lopettamisesta. Näin ollen kirurgisiin toimenpiteisiin voi liittyä suurentunut verenvuotoriski. Ilmeinen (verioksennus, mustat veriulosteet) tai piilevä ruoansulatuskanavan verenvuoto, joka voi johtaa raudanpuuteanemian (yleisempi käytettäessä suuria annoksia).
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet, angioedeema, allerginen edeema, anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien sokki	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Hyperurikemia, hypoglykemia
Hermosto			Kallonsisäinen verenvuoto	Päänsärky, heitehuimaus
Kuulo ja tasapainoelin				Kuulon heikkeneminen, tinnitus
Verisuonisto			Verenvuotoinen vaskuliitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nuha, hengenahdistus	Bronkospasmi, astma-kohtaukset	
Ruoansulatuselimi- istö	Dyspepsia, pahoinvointi, oksentelu, ripuli		Vaikea ruoansulatuskanavan verenvuoto	Maha- tai pohjukaissuolen haava ja perforaatio
Maksa ja sappi			Reyen oireyhtymä	Maksan vajaatoiminta, maksaentsyymiarvojen nousu
Iho ja ihonalainen kudος		Nokkosihottuma	Steven-Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, purppura, kyhmyruusu, monimuotoinen punavihoittuma	
Munuaiset ja virtsatiet				Munuaisten toiminnan heikentyminen,

	Yleinen	Melko yleinen	Harvinainen	Tuntematon
				akuutti munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat			Runsaat kuukautiset	

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
 PL 55  
 00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Vaikka yksilöiden väliset vaihtelut ovat suuria, toksinen annos on yleensä aikuisilla noin 200 mg/kg ja lapsilla noin 100 mg/kg. Asetyyliälsälyylihapon tappava annos on 25–30 grammaa. Jos plasman salisylaattipitoisuus on yli 300 mg/l, kyseessä on myrkytys. Vaikea toksisuus on yleensä kyseessä, jos pitoisuus plasmassa on aikuisilla yli 500 mg/l ja lapsilla yli 300 mg/l. Yliannostus voi olla haitallinen iäkkäille potilaille ja etenkin pienille lapsille (hoitoon liittyvä yliannostus tai usein toistuva tahaton myrkytys voi johtaa kuolemaan).

#### Keskivaikean myrkytyksen oireet

Tinnitus, kuuloaistin häiriöt, päänsärky, heitehuimaus, sekavuus ja ruoansulatuskanavan oireet (pahoinvointi, oksentelu ja vastakipu).

#### Vaikean myrkytyksen oireet

Oireet liittyvät happo-emästasapainon vaikeaan häiriöön. Ensimmäinen oire on hyperventilaatio, joka johtaa respiratoriseen alkaloosiin. Hengityskeskukseen lama johtaa respiratoriseen asidoosiin. Lisäksi salisylaatin vuoksi esiintyy metabolista asidoosia.

Koska oireita ei nuorilla lapsilla usein havaita ennen myrkytyksen myöhäsvaihetta, he ovat silloin yleensä asidoositilassa.

Lisäksi voi esiintyä seuraavia oireita: hypertermia ja hikoilu, jotka johtavat elimistön kuivumiseen; levottomuus, kouristukset, aistiharhat ja hypoglykemia. Hermostolama voi johtaa koomaan, sydämen ja verisuoniston romahdukseen tai hengityslamaan.

#### Hoito

Toksisen annoksen ottanut potilas tarvitsee sairaalahoitoa. Jos kyseessä on keskivaikea myrkytys, potilasta on yritettävä oksennuttamaan.

Jos se ei onnistu, vatsahuuhtelua voidaan yrittää tunnin kuluessa siitä, kun potilas on ottanut huomattavan määrän lääkettä. Myöhemmin annetaan lääkehiiltä (adsorboiva aine) ja natriumsulfaattia (laksatiivi).

Lääkehiili voidaan antaa kerta-annoksena (50 g aikuiselle, 1 g/painokilo enintään 12-vuotiaalle lapselle).

Virtsan alkalisointi (250 mmol NaHCO<sub>3</sub>, kolmen tunnin ajan) ja virtsan pH:n seuranta. Jos kyseessä on vaikea myrkytys, suositeltava hoito on hemodialyysi.

Muita oireita hoidetaan oireenmukaisesti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka



Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkkeaineet, aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC06

### Vaikutusmekanismi

Asetyylisalisyylihapo estää verihituleiden aktivoitumista: se asetyloi verihituleiden syklo-oksigenaasia ja estää siten tromboksaani A<sub>2</sub>:n synteesiä. Tromboksaani A<sub>2</sub> on verihituleista vapautuva fysiologisesti aktivoiva aine, jolla ajatellaan olevan merkitystä ateromatoottisten leesioiden komplikaatioissa. TXA<sub>2</sub>-synteesin esto on palautumatonta, koska trombositit, joissa ei ole tumaa, eivät pysty syntetisoimaan uutta syklo-oksigenaasia (koska ne eivät pysty syntetisoimaan proteiinia) asetyylisalisyylihapon asetyloiman syklo-oksigenaasin tilalle.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Annettaessa toistuvasti 20–325 mg:n annoksia entsyymien aktiivisuus alenee 30–95 %. Koska sitoutuminen on luonteeltaan pysyvää, vaikutus kestää trombositin koko eliniän (7–10 vuorokautta). Estovaikutus ei lievene pitkäkestoisessa hoidossa, ja entsyymiaktiivisuus alkaa palautua asteittain verihituleiden uusiutuessa 24–48 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä. Asetyylisalisyylihapo pidentää verenvuotoaikaa keskimäärin noin 50–100 %, mutta yksilöllistä vaihtelua esiintyy. Kokeellisen tiedon perusteella ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon trombosit aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti. Tutkimuksessa, jossa annettiin 400 mg:n ibuprofeenikerta-annos joko enintään 8 tuntia ennen 81 mg:n nopeasti imeytyvää asetyylisalisyylihapoannosta tai 30 minuutin aikana sen jälkeen, asetyylisalisyylihapon vaikutukset tromboksaanin synteesiin ja trombosit aggregaatioon heikkenivät. Koska tähän liittyvä tieto on rajallista ja *ex vivo* -tietoihin perustuva kliinisten vaikutusten arviointi on epävarmaa, ei selvää johtopäätöstä voida tehdä ibuprofeenin säännöllisestä käytöstä. Ibuprofeenin satunnaisella käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta otettu asetyylisalisyylihapo imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja täydellisesti. Ensisijainen imeytymispaikka on proksimaalinen ohutsuoli. Merkittävä osa annoksesta hydrolysoituu kuitenkin salisylihapoksi jo suolenseinämässä imeytymisen aikana. Hydrolyysin aste vaihtelee imeytymisnopeuden mukaan.

Asetyylisalisyylihapon enimmäispitoisuudet plasmassa havaitaan noin 3,5 tunnin ja salisylihapon enimmäispitoisuudet noin 4,5 tunnin kuluttua siitä, kun Bartal-enterotabletit on otettu paastotilassa. Jos tabletit otetaan ruoan kanssa, enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 3 tuntia myöhemmin kuin paastotilassa.

### Jakautuminen

Asetyylisalisyylihapo ja sen tärkein metaboliitti, salisylihapo, sitoutuvat pitkälti plasman proteiineihin, etenkin albumiiniin, ja jakautuvat nopeasti elimistön kaikkiin osiin. Salisylihapon proteiineihin sitoutumisen aste vaihtelee voimakkaasti sekä salisylihapon että albumiinin pitoisuuksien mukaan. Asetyylisalisyylihapon jakautumistilavuus on noin 0,16 l/painokilo. Salisylihapo diffundoituu hitaasti nivelnesteeseen, läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon.

### Biotransformaatio

Asetyylisalisyylihapo metaboloituu nopeasti salisylihapoksi. Puoliintumisaika on 15–30 minuuttia. Salisylihapo muuntuu puolestaan pääasiassa glysiiniksi ja glukuronihappokonjugaateiksi. Lisäksi muodostuu pieniä määriä gentisiinihappoa.

Salisylihapon eliminaatiokinetiikka on annosriippuvaista, koska maksaentsyymikapasiteetti rajoittaa aineenvaihduntaa. Tämän vuoksi eliminaation puoliintumisaika vaihtelee ja on 2–3 tuntia pienten annosten, 12 tuntia tavanomaisten analgeettisten annosten ja 15–30 tuntia suurten hoitoannosten tai myrkytyksen jälkeen.

### Eliminaatio

Salisylihapo ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Asetyyლისისყილიჰონი პრეკლიინური ტურვალისუბროფილი ონ დოკუმენტიუი ჰვინი. ოლინკოეისი სისყილიჰონი ონ დოდეუი აიჰეუთვანი ვურიოიტი ვაინ მუნუაისილე. როტატიუკიმიუბსიში ჰავაიტიინ ასეტილისისყილიჰონი აიჰეუთვანი სიკიოტოკსისუბუიტი ჯა ტერატიგენისი ვაიკუტიუსი ომალე მირკილისილე ანოკსიში. ნაიდეი ჰავაინტიეი კლიინური მერკიტი სე ოლე დიეოსი, კოსკა ეი-კლიინისიში ტუტიკიმიუბსიში კატიეტიუი ანოკსეი ოვატი პალეონ სუერეპი (ვაჰინტიან 7-კერტიისი) კუინ სუერიმმატი სუოსიტელვატი ანოკსეი, ჯოიტი კატიეტიან კარდიოვასკულარისიში კატიეტიაიჰეისი. ასეტილისისყილიჰონი მუტიგენისი ჯა კარსინოგენისი ვაიკუტიუსი ონ ტუტიკუი ლაჯალტი. კოკონაისუბენა არვიოიტი ნაიირი- ჯა როტაკოეიდეი ტოლკსიტი ეი კატი ილმი მიტიან მუტიგენისი ტაი კარსინოგენისი ვაიკუტიუსი.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### **Bartal 100 mg**

##### Tabletitydin

ლაკტოოსიმონოჰრაატი

სელულოსა, მიკროკიეინი

პიდიოქსიდი, კოლოიდეინი ვედეტიონი

პერუნატირკკელისი

##### Kalvopäällyste

ტალკი

ტრიასეტიინი

მეტაკრილიჰოპო-ეტილიაკრილატიკოპოლიმერი (1:1), 30 % დისპერსიო

ნატრიულაურილისულფაატი\*

პოლისორბაატი 80\*

\*საატი სისალტი ნატრიულაურილისულფაატი ჯა პოლისორბაატი 80:ტი

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

ეი ოლეელინი.

### 6.3 Kesto aika

3 ვოტი

### 6.4 Säilytys

100 mg:

საილტი ალე 30 °C.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

ლაპიპაინოპაკკაუსი (PVC/ალუმიინი).

*Pakkauskoot:*

ლაპიპაინოპაკკაუბსეი: 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 ჯა 168 ენტეროტაბლეტი.

კაიკკია პაკკაუსკოეი ეი ვალტიამატი ოლე მიყინისიში.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

კატიეტიამატი ლაეკე ვალმისეი ტაი ჯაე ონ ჰავიტიეტივა პაიკალისეი ვაატიმუსეი მუკაისესეი.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

100 mg: 34001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.3.2017

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.4.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bartal 100 mg enterotabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enterotablett innehåller 100 mg acetylsalicylsyra.

#### Hjälpämnen med känd effekt

100 mg: Laktosmonohydrat .....60 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett

Bartal 100 mg: vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med en diameter på ca 8,1 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Sekundärprofylax efter hjärtinfarkt.
- Profylax mot kardiovaskulär dödlighet hos patienter med stabil angina pectoris.
- Anamnes på instabil angina pectoris, förutom under den akuta fasen.
- Profylax mot graftoklusion efter CABG (Coronary Artery Bypass Grafting).
- Vid koronarangioplastik, förutom under den akuta fasen.
- Sekundärprofylax efter TIA (transitoriska ischemiska attacker) och ischemiska cerebrovaskulära händelser, givet att intracerebral blödning har uteslutits.

Bartal rekommenderas ej vid akuta situationer. Användningen är begränsad till sekundärprofylax vid kronisk behandling.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### Vuxna

##### *Sekundärprofylax efter hjärtinfarkt:*

Den rekommenderade dosen är 100 mg en gång dagligen.

##### *Profylax mot kardiovaskulär dödlighet hos patienter med stabil angina pectoris:*

Den rekommenderade dosen är 100 mg en gång dagligen.

##### *Anamnes på instabil angina pectoris, förutom under den akuta fasen:*

Den rekommenderade dosen är 100 mg en gång dagligen.

##### *Profylax mot graftoklusion efter CABG (Coronary Artery Bypass Grafting):*

Den rekommenderade dosen är 100 mg en gång dagligen.

*Vid koronarangioplastik, förutom under den akuta fasen:*  
Den rekommenderade dosen är 100 mg en gång dagligen.

*Sekundärprofylax efter TIA (transitoriska ischemiska attacker) och ischemiska cerebrovaskulära händelser, givet att intracerebral blödning har uteslutits:*  
Den rekommenderade dosen är 100-300 mg en gång dagligen.

Bartal bör inte användas i högre doser om inte läkare har ordinerat detta och den dagliga dosen ska inte överstiga 300 mg.  
Vid dosering bör nationella och lokala behandlingsriktlinjer beaktas.

#### Äldre

Generellt sett ska acetylsalicylsyra användas med försiktighet hos äldre patienter som är mer benägna till att utveckla biverkningar. Den normala dosen för vuxna rekommenderas i avsaknad av allvarlig njur- eller leversvikt (se avsnitt 4.3 och 4.4). Behandlingen bör regelbundet ses över.

#### Pediatrisk population

Acetylsalicylsyra bör inte ges till barn och ungdomar yngre än 16 år, förutom efter läkarens ordination där nyttan med behandlingen överväger riskerna (se avsnitt 4.4).

#### Administreringssätt

För oral användning.

Tabletterna bör sväljas hela med en tillräcklig mängd vatten (1/2 glas vatten). På grund av den magsyrabeständiga drageringen ska tabletterna inte krossas, brytas eller tuggas eftersom drageringen motverkar irritation av magslemhinnan.

#### Behandlingstid:

Långtidsbehandling med lägsta möjliga dos.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, prostaglandinsyntetasinhibitorer (t.ex. vissa astmapatienter som kan drabbas av en astmaattack eller svimma) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1;
- Aktivt eller tidigare återkommande magsår och/eller blödning i magsäck eller tarm eller andra typer av blödningar såsom cerebrovaskulära blödningar;
- Hemorragisk diates; koaguleringsrubbningar såsom hemofili och trombocytopeni;
- Allvarligt nedsatt leverfunktion;
- Allvarligt nedsatt njurfunktion;
- Svår hjärtinsufficiens;
- Doser överstigande 100 mg/dag under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.6);
- Metotrexatdoser överstigande 15 mg/vecka (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Bartal är inte lämpligt för användning i antiinflammatoriskt, analgetiskt eller antipyretiskt syfte.

Rekommenderas till vuxna och ungdomar över 16 års ålder. Detta läkemedel rekommenderas ej till barn och ungdomar under 16 års ålder om inte förväntad nytta med behandlingen överväger riskerna. Acetylsalicylsyra kan vara en bidragande faktor till utlösandet av Reyes syndrom hos vissa barn.

Det finns en ökad blödningsrisk och förlängning av blödningstiden, särskilt under eller efter kirurgiska ingrepp (även vid mindre ingrepp, t.ex. tandutdragnings). Används med försiktighet före kirurgi, inklusive tandutdragnings. Tillfälligt upphörande av behandlingen kan vara nödvändigt.

Bartal rekommenderas ej vid kraftiga menstruationsblödningar då det kan öka blödningsmängden.

Bartal ska användas med försiktighet i fall av hypertoni som ej är under kontroll där patienten har en historik med magsäcks- eller duodenalsår eller blödningsepisoder eller står på behandling med antikoagulantia.

Patienter bör rapportera onormala blödningar till sin läkare. Om gastrointestinal blödning eller sårbildning uppstår ska behandlingen avslutas.

Acetylsalicylsyra ska användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion (kontraindicerat vid kraftig nedsättning), eller hos patienter som är uttorkade eftersom användning av NSAID-preparat kan resultera i försämrad njurfunktion. Leverfunktionstester ska utföras regelbundet hos patienter som uppvisar mild eller måttlig leverinsufficiens.

Acetylsalicylsyra kan orsaka bronkospasm och astmaattacker eller andra överkänslighetsreaktioner. Riskfaktorer är astma, hösnuva, näspolyper eller kroniska respirationssjukdomar. Detsamma gäller för patienter som också uppvisar allergiska reaktioner mot andra ämnen (t.ex. med hudreaktioner, klåda eller nässelfeber).

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom, har i sällsynta fall rapporterats i samband med användning av acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.8). Behandling med Bartal ska avbrytas vid första symtom på hudutslag, slemhinneförändringar eller andra tecken på överkänslighet.

Äldre patienter är särskilt känsliga för biverkningar av NSAID-preparat, inklusive acetylsalicylsyra, särskilt gastrointestinal blödning och perforation som kan vara dödlig (se avsnitt 4.2). När förlängd behandling behövs bör patienten regelbundet kontrolleras.

Samtidig behandling med Bartal och andra läkemedel som ändrar hemostasen (d.v.s. antikoagulantia som warfarin, trombolytiska och antitrombocytmedel, antiinflammatoriska läkemedel och selektiva serotoninåterupptagshämmare) rekommenderas ej om det inte är helt nödvändigt, eftersom de kan öka risken för blödningar (se avsnitt 4.5). Om kombinationen inte kan undvikas bör tecken på blödning noga observeras.

Uppmärksamhet bör också ges till patienter som samtidigt får läkemedel som kan öka risken för magsår, såsom orala kortikosteroider, selektiva serotoninåterupptagshämmare och deferasirox (se avsnitt 4.5).

Acetylsalicylsyra i låga doser minskar utsöndringen av urinsyra. På grund av detta kan patienter som tenderar att ha minskad urinsyrasekretion uppleva giktattacker (se avsnitt 4.5).

Bartal bör användas med försiktighet hos patienter med Glukos-6-fosfatdehydrogenas-brist.

Risken för hypoglykemi vid behandling med sulfonyleurea och insulin kan potentiellas vid överdosering av Bartal (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### Kontraindicerade kombinationer

*Metotrexat (vid doser över 15 mg/vecka):*

Kombinationen acetylsalicylsyra och metotrexat ökar den hematologiska toxiciteten av metotrexat eftersom acetylsalicylsyra minskar renal utsöndring av metotrexat. Därför är samtidig behandling med metotrexat (vid doser över 15 mg/vecka) och Bartal kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

##### Ej rekommenderade kombinationer

*Medel som ökar utsöndringen av urinsyra, t.ex. probenecid, sulfinpyrazon*  
Salicylater motverkar effekten av probenecid och sulfinpyrazon. Kombinationen bör undvikas.

#### Kombinationer som kräver försiktighet eller bör tas i beaktande

*Antikoagulantia och trombolytika, t.ex. kumarin, heparin, warfarin, alteplas*  
Ökad risk för blödning p.g.a. inhiberad trombocytfunktion, skada på duodenala mukosan och bortträngning av orala antikoagulantia från deras bindningsställen på plasmaproteiner. Blödningstid bör övervakas (se avsnitt 4.4). Behandling med acetylsalicylsyra bör inte inledas inom de första 24 timmarna efter behandling med alteplas hos akuta strokepatienter. Samtidig användning rekommenderas därför inte.

*Anti-trombocytläkemedel (t.ex. klopidogrel, tiklopidin, cilostazol och dipyridamol) och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-medel, t.ex. sertralin eller paroxetin)*  
Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

*Antidiabetika, t.ex. sulfonylurea och insulin*  
Salicylater kan öka den hypoglykemiska effekten hos antidiabetika. Således kan en viss nedjustering av dosen av det antidiabetiska medlet vara lämplig om stora doser av salicylater används. Ökade blodglukosmätningar rekommenderas.

*Digoxin och litium*  
Acetylsalicylsyra försämrar den renala utsöndringen av digoxin och litium, vilket resulterar i ökade plasmakoncentrationer. Övervakning av plasmakoncentrationer av digoxin och litium rekommenderas vid inledande eller avslutande av behandling med acetylsalicylsyra. Dosjustering kan vara nödvändig.

*Diuretika och blodtryckssänkande medel*  
NSAID-preparat kan minska den blodtryckssänkande effekten hos diuretika och andra blodtryckssänkande medel. Blodtrycket bör vara väl kontrollerat.  
Samtidig administrering med ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och kalciumantagonist ökar risken för akut njursvikt i kombination med hög dos acetylsalicylsyra.  
Loop diuretika: Risk för akut njursvikt på grund av minskad glomerulär filtration via minskad prostaglandinsyntes. Uppvätskning av patienten och övervakning av njurfunktion rekommenderas vid behandlingsstart. Blödningstid bör övervakas vid behandling med verapamil.

*Karbanhydrashämmare (acetazolamid)*  
Kan resultera i svår acidosis och ökad centralnervsystemtoxicitet.

*Systemiska kortikosteroider*  
Risken för gastrointestinal ulceration och blödning kan öka när acetylsalicylsyra och kortikosteroider ges samtidigt (se avsnitt 4.4).

*Metotrexat (vid doser under 15 mg/vecka)*  
Kombinationen av metotrexat och acetylsalicylsyra kan öka den hematologiska toxiciteten hos metotrexat p.g.a. minskad renal utsöndring av metotrexat. Blodvärden bör analyseras varje vecka under de första veckorna med kombinationen. Ökad övervakning av blodvärden bör göras även vid något nedsatt njurfunktion, så även hos äldre.

*Andra NSAID-preparat*  
Ökad risk för ulcerationer och gastrointestinal blödning p.g.a. synergistiska effekter.

*Ibuprofen*  
Experimentella data tyder på att ibuprofen kan hämma effekten av lågdos acetylsalicylsyra på blodplättsaggregation när de används samtidigt. Dock är dessa data begränsade och osäkerheten kring extrapolering av *ex vivo*-data till den kliniska situationen ger att inga bestämda slutsatser kan dras gällande normal ibuprofenanvändning, samt att ingen kliniskt relevant effekt anses sannolik vid tillfällig ibuprofenanvändning (se avsnitt 5.1).

### *Metamizol*

Metamizol kan minska effekten av acetylsalicylsyra på trombocytaggregation, när det tas samtidigt. Denna kombination ska därför användas med försiktighet hos patienter som tar låga doser acetylsalicylsyra för kardioprotektion.

### *Ciklosporin, takrolimus*

Samtidig användning av NSAID-preparat och ciklosporin eller takrolimus kan öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin och takrolimus. Njurfunktionen ska övervakas om dessa läkemedel används samtidigt som acetylsalicylsyra.

### *Valproat*

Acetylsalicylsyra har rapporterats att minska valproats bindning till serumalbumin och därigenom öka dess fria plasmakoncentrationer vid steady state.

### *Fenytoin*

Salicylater minskar bindningen av fenytoin till plasmaalbumin. Detta kan leda till minskade totala nivåer av fenytoin i plasma, men ökad fri fraktion fenytoin. Den obundna koncentrationen, och därmed den terapeutiska effekten, verkar inte signifikant ändras.

### *Alkohol*

Samtidig användning av alkohol och acetylsalicylsyra ökar risken för gastrointestinala blödningar.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

#### *Låga doser (upp till 100 mg/dag)*

Kliniska studier indikerar att doser upp till 100 mg/dag vid begränsad obstetrisk användning, vilket kräver specialiserad övervakning, är säkra.

#### *Doser 100-500 mg/dag*

Det finns otillräcklig klinisk erfarenhet gällande användning av doser över 100 mg/dag upp till 500 mg/dag. Därför gäller rekommendationerna för 500 mg/dag eller högre doser också för detta doseringsintervall.

#### *Doser 500 mg/dag eller högre*

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller den embryonala utvecklingen/fosterutvecklingen negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall och hjärtmissbildningar och gastroschis efter användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för hjärt-kärmissbildningar ökade från mindre än 1 % till ungefär 1,5 %. Risken antas öka med dos och duration av behandlingen. I djur ger administrering av prostaglandinsynteshämmare ökade pre- och postimplantationsförluster och embryo/fosterdödlighet. Dessutom har ökad incidens av olika missbildningar, inklusive hjärt-kärmissbildningar, rapporterats i djur som fått en prostaglandinsynteshämmare under organogenesen. Under den första och andra trimestern bör inte acetylsalicylsyra ges om det inte är helt nödvändigt. Om acetylsalicylsyra tas av en kvinna som försöker bli gravid, eller under första eller andra trimestern, ska dosen hållas så låg som möjligt och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under den tredje trimestern kan samtliga prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- Hjärt-lungtoxicitet (med för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension);
- Renal dysfunktion, vilket kan leda till njursvikt med oligo-hydroamnios;

Modern och den nyfödda, vid slutet av graviditeten, för:

- Möjlig förlängning av blödningstid, en anti-aggregationseffekt som kan inträffa även vid mycket låga doser.
- Hämning av livmodersammandragningar vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.



Därav är acetylsalicylsyra vid doser över 100 mg/dag kontraindicerat under den tredje trimestern.

#### Amning

Låga mängder av salicylater och deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Eftersom inga effekter på spädbarn har rapporterats hittills, behöver inte amning avbrytas vid de rekommenderade låga doserna vid korttidsanvändning. Vid långtidsbehandling och/eller högre doser bör amning avbrytas.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts med Bartal.

Baserat på de farmakodynamiska egenskaperna och biverkningarna av acetylsalicylsyra förväntas ingen påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

- Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )
- Vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )
- Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
- Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Ökad blödningsbenägenhet		Trombocytopeni, granulocytos, aplastisk anemi	Fall av blödning med förlängd blödningstid såsom näsblödning, tandköttsblödning. Symtomen kan vara kvarstå i 4-8 dagar efter avslutad behandling med acetylsalicylsyra. Till följd av detta kan en ökad blödningsrisk föreligga vid kirurgiska ingrepp. Befintlig (blodiga kräkningar eller avföringar) eller ockult gastrointestinal blödning vilket kan leda till järnbristsanemi (vanligare vid högre doser)
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner, angioödem, allergiskt ödem, anafylaktiska	

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
			reaktioner inklusive chock	
Metabolism och nutrition				Hyperuricemi, hypoglykemi
Centrala och perifera nervsystemet			Intrakraniell blödning	Huvudvärk, yrsel
Öron och balansorgan				Nedsatt hörsel, tinnitus
Blodkärl			Hemoragisk vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Rinit, dyspné	Bronkospasm, astmaattacker	
Magtarmkanalen	Dyspepsi, illamående, kräkningar, diarré		Svåra gastrointestinala blödningar	Sår i magslemhinna eller duodenum och perforation
Lever och gallvägar			Reyes syndrom	Leversvikt, förhöjda leverenzzymer
Hud och subkutan vävnad		Nässelfeber	Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, purpura, erythema nodosum, erythema multiforme	
Njurar och urinvägar				Nedsatt njurfunktion, akut njursvikt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Kraftiga menstruationsblödningar	

#### 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PB 55  
 00034 FIMEA

#### 4.9 Överdoser

Även om stora individuella skillnader föreligger kan den toxiska dosen hos vuxna anses vara ungefär 200 mg/kg och hos barn 100 mg/kg. Den dödliga dosen av acetylsalicylsyra är 25-30 g. Plasmakoncentrationer av salicylat över 300 mg/l indikerar intoxication. Plasmakoncentrationer över 500 mg/l hos vuxna och 300 mg/l hos barn orsakar vanligtvis allvarlig toxicitet. Överdoser kan vara skadlig för äldre patienter och särskilt för små barn (terapeutisk överdos eller täta oavsiktliga intoxicationer kan vara dödliga).

### Symtom på måttlig intoxication

Tinnitus, nedsatt hörsel, huvudvärk, yrsel, förvirring och gastrointestinala symtom (illamående, kräkningar och buksmärtor).

### Symtom på kraftig intoxication

Symtomen är kopplade till allvarlig störning i syra-basbalansen. Först inträffar hyperventilation, som leder till respiratorisk alkalos. Följden blir respiratorisk acidosis p.g.a. nedtryckning av respirationscentrum. Dessutom inträffar metabol acidosis p.g.a. närvaron av salicylat.

Eftersom yngre barn ofta inte upptäcks innan de har nått en hög grad av intoxication befinner de sig ofta i en acidosis.

Dessutom kan följande symtom förekomma: hypertermi och svettning som leder till uttorkning: rastlöshet, kramper, hallucinationer och hypoglykemi. Nedtryckning av nervsystemet kan leda till koma, kardiovaskulär kollaps eller andningsstillestånd.

### Behandling

Om en toxisk dos har intagits ska personen tas till sjukhus. Om intoxicationen är måttlig ska man försöka få patienten att kräkas.

Om detta misslyckas kan magsköljning provas under den första timmen efter intag av en större mängd av läkemedlet. Ge aktivt kol (adsorbant) och natriumsulfat (laxerande) efteråt.

Aktivt kol kan ges som singeldos (50 g till vuxen, 1 g/kg kroppsvikt till barn upp till 12 år).

Alkalisering av urinen (250 mmol NaHCO<sub>3</sub> under tre timmar) under tiden som pH i urinen kontrolleras.

Vid allvarlig intoxication är hemodialys att föredra.

Andra symtom behandlas symtomatiskt.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antitrombotiska medel: trombocytageragationshämmande medel, exkl. heparin, ATC-kod: B01AC06

#### Verkningsmekanism

Acetylsalicylsyra hämmar trombocytaktiveringen: genom att blockera trombocytens cyklooxygenas genom acetylering hämmar den tromboxan-A<sub>2</sub>-syntesen, en fysiologiskt aktiv substans som frisätts av trombocyterna och som skulle spela en roll i komplikationerna av en aterosklerotisk skada.

Hämning av TXA<sub>2</sub>-syntesen är irreversibel eftersom trombocyter, som inte har någon cellkärna, inte är kapabla till (p.g.a. avsaknad av förmåga till proteinsyntes) att syntetisera nytt cyklooxygenas som har blivit acetylerat av acetylsalicylsyra.

#### Farmakodynamisk effekt

Upprepade doser från 20 till 325 mg innebär en hämning av den enzymatiska aktiviteten från 30 % till 95 %. P.g.a. den irreversibla bindningen består effekten under trombocytens livstid (7-10 dagar). Den hämmande effekten minskar inte under längre behandlingstider och enzymaktiviteten återkommer gradvis när trombocyterna förnyas 24-48 timmar efter behandlingsstopp.

Acetylsalicylsyra förlänger blödningstiden med i genomsnitt 50 till 100 %, men individuella variationer föreligger.

Experimentella data tyder på att ibuprofen kan hämma effekten av lågdos acetylsalicylsyra på trombocytageragation när de ges samtidigt.

I en studie gavs en singeldos 400 mg ibuprofen inom 8 h före eller 30 min efter att en dos snabbupplösande acetylsalicylsyra givits (81 mg) och en minskad effekt på acetylsalicylsyras förmåga att hämma tromboxanbildning eller trombocytageragation observerades. Dock finns det begränsningar i dessa data och osäkerheter kring extrapolering av *ex vivo*-data till den kliniska situationen gör att inga bestämda slutsatser kan dras gällande normal ibuprofenanvändning, samt att ingen kliniskt relevant effekt anses sannolik vid tillfällig ibuprofenanvändning.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter oral administrering absorberas acetylsalicylsyra snabbt och fullständigt från magtarmkanalen. Den mesta absorptionen sker i proximala tunntarmen. Dock har redan en signifikant mängd av dosen hydrolyserats till salicylsyra i tarmväggen under absorptionsprocessen. Hydrolyseringsgraden beror på absorptions hastigheten.

Efter intag av Bartal enterotabletter på fastande mage nås maximala plasmanivåer av acetylsalicylsyra och salicylsyra efter ca 3,5 och 4,5 timmar. Om tablettarna tas med mat, uppnås maximala plasmanivåer cirka 3 timmar senare än på fastande mage.

### Distribution

Acetylsalicylsyra såväl som huvudmetaboliten salicylsyra, binds till stor del till plasmaproteiner, främst albumin, och distribueras snabbt till alla delar av kroppen. Proteinbindningsgraden för salicylsyra beror mycket på både koncentrationen av salicylsyra och av albumin. Distributionsvolymen för acetylsalicylsyra är ca 0,16 l/kg kroppsvikt. Salicylsyra diffunderar sakta in i synovialvätskan, korsar placenta och passerar över i bröstmjölk.

### Metabolism

Acetylsalicylsyra metaboliseras snabbt till salicylsyra med en halveringstid på 15-30 minuter.

Salicylsyra omvandlas sedan huvudsakligen till glycin- och glukuronsyrakonjugat och spårmängder av gentisinsyra.

Eliminationskinetiken för salicylsyra är dosberoende eftersom metabolismen begränsas av kapaciteten i leverenzymerna. Därav varierar halveringstiden och är 2-3 timmar efter låga doser, 12 timmar efter normala analgetiska doser och 15-30 timmar efter höga terapeutiska doser eller intoxicationer.

### Eliminering

Salicylsyra och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den prekliniska säkerhetsprofilen för acetylsalicylsyra är väldokumenterad.

I experimentella djurstudier har salicylater inte visat någon annan organskada än njurskador. I rättstudier observerades fostertoxicitet och teratogena effekter av acetylsalicylsyra vid doser skadliga för modern. Den kliniska relevansen är oklar eftersom doserna som givits vid icke-kliniska studier är mycket högre (minst 7 gånger) än den högsta rekommenderade dosen i kardiovaskulära indikationer. Utbredd forskning har utförts kring mutagenes och carcinogenes av acetylsalicylsyra. Resultaten visar inga relevanta tecken på några mutagena eller carcinogena effekter i mus- och rättstudier.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### **Batral 100 mg**

##### Tablettkärna

laktosmonohydrat

mikrokristallin cellulosa

kolloidal vattenfri kiseldioxid

potatisstärkelse

##### Filmdragering

talk

triacetin

metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) dispersion 30 %

natriumlaurilsulfat\*

polysorbat 80\*

\* Det kan innehålla natriumlaurilsulfat och polysorbat-80

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

100 mg:

Förvaras vid högst 30 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister (PVC/Aluminium).

*Förpackningsstorlekar:*

Blister: 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 och 168 enterotabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

100 mg: 34001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 14.3.2017

Datum för förnyat godkännande:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

17.4.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).