

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ASA-ratiopharm 100 mg enterotabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 100 mg asetyylisalisyylihappoa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 60 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 8 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Tromboottisten ja tromboembolisten valtimotukosten esto, kun riski on lisääntynyt, esim. lyhytkestoisen aivoverenkierron häiriön (TIA), angina pectoriksen ja sepelvaltimotaudin yhteydessä sekä sydän- ja aivoinfarktin uusiutumisen estoon ja akuutin sydäninfarktin ensiapuna.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### *Aikuiset*

Tavallinen annos sydämen ja aivojen tromboembolisten valtimotukosten estossa on 100 mg vuorokaudessa. Suurin vuorokausiannos on 300 mg.

#### *Vanhukset*

Tavallista aikuisten annosta suositellaan, jos potilaalla ei ole munuaisten tai maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3 ”Vasta-aiheet” ja 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”)

#### *Lapset*

ASA-ratiopharmia ei suositella lapsille (ks. kohta 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”)

#### Antotapa

Enterotabletit tulee niellä kokonaisena runsaan nestemäärän kera.

Viivästyneeseen imeytymiseen johtavan lääkemuodon vuoksi ASA-ratiopharmia ei ole tarkoitettu käytettäväksi potilailla, joilla on akuutti sydäninfarkti. Kuitenkin hätätilanteissa tabletit voidaan murskata tai pureskella edistämään asetyylisalisyylihapon imeytymistä.

### 4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille salisylaateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- aiempi asetyylisalisyylihapon tai jonkin muun tulehduskipulääkkeen aiheuttama astmakohtaus tai angioneuroottinen edeema
- hemofilia tai muu lisääntynyt verenvuototaipumus

- aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava
- trombosytopenia
- vaikea munuaisten vajaatoiminta, (GFR < 30ml/h)
- vaikea sydämen vajaatoiminta
- maksan vajaatoiminta
- maksakirroosi
- käyttö yhdessä metotreksaatin kanssa annoksilla, jotka ylittävät 15 mg/viikossa
- yli 100 mg vuorokausiannokset raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmisteen käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta:

- potilailla, joilla on samanaikainen antikoagulanttilääkitys
- lievän ja kohtalaisen maksan, munuaisten tai sydämen vajaatoiminnan yhteydessä
- maksasairautta sairastavilla potilailla
- ruoansulatuskanavan sairauksien yhteydessä
- potilailla, joilla on aiemmin ollut mahahaava tai ruoansulatuskanavan verenvuoto
- potilailla, joilla on keuhkoastma tai krooninen obstruktivinen keuhkosairaus, sillä heillä asetyylisalisyylihappo voi laukaista astmakohtauksen
- potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet tulehduskipulääkkeistä yliherkkyysoireita, kuten ihoreaktioita tai nuhaa

Reyen oireyhtymää, joka on hyvin harvinainen mutta hengenvaarallinen, on esiintynyt lapsilla virusinfektioiden yhteydessä (varsinkin vesirokon ja influenssan tapaisten sairauksien yhteydessä). Tämän seurauksena asetyylisalisyylihappoa tulee antaa lapsille vain lääkärin määräyksestä silloin kun muut toimenpiteet eivät tehoa.

Säännöllinen asetyylisalisyylihapon käyttö saattaa huonontaa ennustetta potilailla, joilla on aivoverenvuoto. Siksi tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa asetyylisalisyylihappoa potilaalle, joilla on lisääntynyt aivoverenvuodon riski, kuten potilailla, joilla on korkea verenpaine. Asetyylisalisyylihapon on myös havaittu lisäävän aivoverenvuodon riskiä potilailla, joilla on taipumusta nenäverenvuotoon.

Jos hoidon aikana esiintyy pitkäaikaista oksentelua, tajunnanmenetystä tai epänormaalia käytöstä, asetyylisalisyylihapon antaminen tulee keskeyttää.

Asetyylisalisyylihappo vähentää jo pienillä annoksilla virtsan eritystä ja saattaa laukaista kihdin potilailla, joilla virtsahapon erityks on ennestään vähentynyt.

Johtuen asetyylihapon veren hyytymistä estävästä vaikutuksesta, joka alkaa jo hyvin alhaisilla annoksilla ja muutaman päivän käytön jälkeen, potilaalle tulisi kertoa verenvuotoriskistä hyvin pieninkin kirurgisen operaation aikana (esim. hampaan poisto).

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

##### *Oraaliset antikoagulantit*

Suurentunut verenvuotoriski trombosyyttien toiminnan estymisen ja mahan ja pohjukaissuolen limakalvon vaurion vuoksi. Vuotoajan seuraaminen on erityisen tärkeää.

##### *Tiklodipiini, klopidogreeli*

Suurentunut verenvuotoriski (synergistinen vaikutus verihiutaleiden aggregaatioon)

Jos yhdistelmää ei voida välttää: huolellinen kliininen ja laboratorioarvojen seuranta (mukaan lukien vuotoaika).

##### *Muut ei-steroidiset anti-inflammatoriset analgeetit*

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset saattavat lisääntyä samanaikaisen käytön yhteydessä.

### *Metotreksaatti*

Yhteiskäyttöä on vältettävä metotreksaatin suurentuneen hematologisen toksisuuden vuoksi.

### *Kortikosteroidit*

Ruoansulatuskanavan verenvuodon riski kasvaa.

### *Asetatsoliamidi*

Asetyylisalisyylihappona voi nostaa asetatsoliamidin pitoisuuksia, mikä lisää metabolisen asidoosin riskiä.

### *Natriumvalproaatti/valproiinihappona*

Asetyylisalisyylihappona voi nostaa natriumvalproaatin plasmapitoisuuksia voimistaen sen vaikutuksia ja haittavaikutuksia.

### *Diabeteslääkkeet*

Salisylaattit saattavat voimistaa diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta.

### *Fenytoiini*

Salisylaattit voivat laskea plasman fenytaiinipitoisuutta vähentämällä fenytaiinin sitoutumista plasman albumiiniin. Vapaan fenytaiinin määrä ei kuitenkaan tavallisesti lisäännny, joten yhteisvaikutuksella ei pitäisi olla vaikutusta fenytaiinin annosteluun.

Digoksiiniin, barbituraattien ja litiumin plasmapitoisuudet saattavat nousta yhteiskäytössä asetyylisalisyylihappon kanssa.

Aldosteroniantagonistien, 'loop'-diureettien ja probenesidin teho saattaa heiketä yhteiskäytössä asetyylisalisyylihappon kanssa.

### *Diureetit, ACE-estäjät sekä angiotensiini II-antagonistit*

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. ACE-estäjän/ angiotensiini II-antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikkenemiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen (NSAID) ja ACE-estäjän/angiotensiini II-antagonistin yhdistelmää tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävän nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

### *Probenesidi*

Heikentynyt urikosuurinen vaikutus.

### *Ibuprofeeni*

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihappon verihutaleiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti. Koska tähän liittyvä tieto on rajallista ja nonkliinisiin tutkimuksiin perustuva kliinisten vaikutusten arviointi kuitenkin on epävarmaa, ei selvää johtopäätöstä voida tehdä ibuprofeenin säännöllisestä käytöstä. Ibuprofeenin satunnaisella käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta (katso kohta 5.1).

### *Metamitsoli*

Metamitsoli saattaa vähentää asetyylisalisyylihappon verihutaleiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta samanaikaisesti käytettynä. Siksi tätä yhdistelmää tulisi käyttää varoen potilaille, jotka käyttävät pieniannoksista asetyylisalisyylihappon kardiiovaskulaariseksi suojaksi.

### *Alkoholi*

Samanaikainen alkoholin käyttö voi lisätä maha-suolikanavan verenvuotojen vaaraa

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

*Matalat annokset (100 mg tai vähemmän/vrk):*

Kliinisten tutkimusten perusteella 100mg tai sitä pienempi vuorokausiannos vaikuttaa turvalliselta rajoitetuissa, erityistä seurantaa vaativissa obstetrisessa käytössä.

*100–500 mg/vrk:*

Annostuksesta 100–500 mg/vrk ei ole riittävästi kliinistä kokemusta, joten tämän suuruista annosta koskevat samat suositukset kuin yli 500mg/vrk.

*500 mg tai enemmän/vrk:*

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1%:sta noin 1,5%:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä. Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesiin aikana (ks. kohta 5.3). Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana asetyylisalisyylihappoa ei pitäisi käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää asetyylisalisyylihappoa, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana altistaa sikiön:

- sydän- ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriöille, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihituleiden aggregaation estoon ja mahdolliseen vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin.
- kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tämän vuoksi yli 100 mg/vrk suuremmat asetyylisalisyylihappoannokset ovat vasta-aiheisia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

### Imetys

Asetyylisalisyylihappo erittyy äidinmaitoon, mutta käytettäessä alle 300 mg vuorokausiannoksia vaikutus lapseen on epätodennäköinen.

### Hedelmällisyys

Asetyylisalisyylihapon käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Asetyylisalisyylihappohoidon lopettamista tulisi harkita naisille, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkevalmisteen ei ole todettu vaikuttavan ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset, ruoansulatuskanavan oireet ja ruoansulatuskanavan verenvuodot, ovat

annoksesta riippuvia. Ruoansulatuskanavan verenvuoto on harvoin oireellista. Asetyylihalisyylisyylihappon enterotablettimuodossa aiheuttaa edellä mainittuja haittavaikutuksia merkittävästi tavallisia tabletteja vähemmän.

Haittavaikutukset luokitellaan yleisyyden mukaan

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )
Yleiset ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Melko harvinaiset ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )
Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ , $1 < 1000$ )
Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ )
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Veren ja immunestijärjestelmän häiriöt	Lisääntynyt verenvuototaipumus		Kallonsisäinen verenvuoto. Trombosytopenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia.	
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset reaktiot	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Hypoglykemia
Hermosto			Päänsärky, huimaus, sekavuus, heikentynyt kuulo, tinnitus, jotka ovat tavallisesti merkkejä yliannostuksesta	
Verisuonistohäiriöt			Hemorraginen vaskuliitti.	
Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsina		Riniitti, hengenahdistus.	Bronkospasmi, astmakohtaus.	
Ruoansulatuskanavan häiriöt	Dyspepsia, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, närästys, ripuli		Vaikea ruoansulatuskanavan verenvuoto. Vatsalaukun ja suoliston haavaumat, jotka voivat johtaa niiden puhkeamiseen hyvin harvinaisissa tapauksissa	
Maksa ja sappi				Maksaentsyymiarvojen kohoaminen
Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt		Urtikaria	Stevens Johnsonin oireyhtymä, Lyell'in oireyhtymä, purpura, erythema nodosum, erythema multiforme, Quincken ödeema.	

Munuaiset ja virtsatiet				Munuaisten toimintahäiriöt
-------------------------	--	--	--	----------------------------

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Yliannostuksen oireita ovat korvien soiminen, huimaus, pahoinvointi, oksentelu, hyperventilaatio, desorientaatio, hikoilu, vapina. Vaikeiden yliannostustapausten oireita ovat lisäksi kouristukset, hypertermia, metabolinen asidoosi, hyper- tai hypoglykemia, hypokalemia, dehydraatio, keuhkoedeema, rhabdomyolyyysi ja rytmihäiriöt. Yliannostuksen ottamisen jälkeen saattaa olla useiden tuntien latenssiaika ennen oireiden ilmaantumista. Vaikeissa myrkytyksissä enterotableteista vapautuvan lääkeaineen maksimaalisten plasmapitoisuuksien saavuttaminen voi viedä kymmeniä tunteja.

### Hoito

Spesifistä antidoottia ei ole. Myrkytyksen hoito riippuu otetun lääkeaineen määrästä, potilaan tilasta ja kliinisistä oireista. Tavanomaisilla toimenpiteillä, kuten mahahuuhtelulla ja toistuvalla lääkehiilen annolla pyritään estämään lääkeaineen imeytyminen. Alkalinen diureesi, hemodialyyysi ja hemoperfuusio nopeuttavat lääkeaineen poistumista elimistöstä. Lisäksi voi olla tarpeen oireenmukaisesti korjata neste- ja elektrolyyttitasapaino, palauttaa ruumiinlämmön säätelyjärjestelmä normaaliksi ja ylläpitää hengitystä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

*Farmakoterapeuttinen ryhmä:* Antitromboottiset lääkeaineet/aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia.

*ATC-koodi:* B01AC06

Asetyylisalisyylihappo on salisyyliryhmään kuuluva ei-steroidirakenteinen anti-inflammatorinen analgeetti. Sillä on analgeettinen, antipyreettinen ja anti-inflammatorinen vaikutus ja vaikutukset perustuvat prostaglandiinisynteesiin osallistuvan syklo-oksigenaasin irreversiibeliin estoon (tällöin prostaglandiinin  $E_2$  ja  $I_2$  sekä tromboksaani  $A_2$  muodostuminen estyvät).

Asetyylisalisyylihapon trombosyyttien aggregaatiota estävä vaikutus perustuu tromboksaani  $A_2$  synteesin estoon trombosyyteissä. Irreversiibeli syklo-oksigenaasin toiminnan estyminen on erityisen merkittävää trombosyyteissä, koska ne eivät kykene syntetisoimaan lisää tätä entsyymiä. Antitromboottinen vaikutus kestääkin koko trombosyyttien elinajan, 7-10 vrk.

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon verihitaleiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti. Tutkimuksessa, jossa annettiin yksi annos ibuprofeenia 400 mg joko 8 tuntia ennen 81 mg:n nopeasti imeytyvää asetyylisalisyylihapoannosta tai 30 minuuttia sen jälkeen, asetyylisalisyylihapon vaikutukset tromboksaanin

synteesiin ja verihyönteiden aggregaatioon heikkenivät. Koska tähän liittyvä tieto on rajallista ja nonkliinisiin tutkimustuloksiin 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

Asetyyლისისყილიჰაპო ვაპაუთუ ენტეროტაბლეტის მუჰაჰაპოპრეზისტენტისა პააღლსტეესტა ჯოჰუენ ვასტა ოჰუსუოლენ ემასისესა უმპარისტოესა, ეიკა სენ ვუოქსი არსუტა მუჰალაუკუკუა სიინა მაარინ კუინ ტავალინე ტაბლეტი. ვიუვასტუნეესტა იმეუტუმისესტა ჯოჰუენ ჰუიპუპიტოისუუდესტა პლასმასა საავუტეტან 3-6 ტუნნის კულუტუა ენტეროტაბლეტის ნაუტუმისესტა. პლასმა-კონსენტრატიოკუვააჰან ალე ჯაავენ პინტა-ალან (AUC) ონ რაპორტოიუ ოლევენ ენტეროტაბლეტეილე 0,5-0,8 h·mg/l.

ასეუულისისყილიჰაპოლა ონ მერკიტავე ენსიკიერონ მუტაბოლია. სე ჰიდროლსოიუ სასიყილიჰაპოქსი ოსაკსი ჯო იმეუტუმისევისაჰენე აიკანა სეკა მუოეს ვერესა ჯა მასასა. მუოეს სასიყილიჰაპოლა ონ ანალგეეტინენ, ანტიპრეეტინენ ჯა ანტი-ინფლამატორინენ ვაიკუტუს, მუტა ირრევესიბელის ტრომბოსუუტის COX-ენსუუიმის ინაკტივაატიონ აიჰეუტუა ვაინ ასეუულისისყილიჰაპო.

პლასმან პროტეინეიჰინ სიტოუტუმისეენ ვაიკუტუა ლააქეაინენ პიტოისუუს პლასმასა ჯა სიტოუტუმინენ ვაიჰტელე 66-98 % ვალილა (სასიყილიჰაპო). სასიყილიჰაპო ჯაკაუტუუ ლააჰასტი ელიმისტოონ, ლაპაისეე ისტუკან ჯა ერიტუუ მუოეს რინტამაიუთონ. სასიყილიჰაპონ ელიმინაატიონ კინეტიკა ონ ანოქსესტა რიპუვუა, კოსკა სენ მუტაბოლიაა სააეტელე მასან ენსუუიმკაპასიტეეტი. ალე 3 გ ვუოროკაუსიანოქსილა პუოლიუნტუმისაიკა ონ 2-4 ტუნტია.

სასიყილიჰაპონ პაამუტაბოლიტეჰა ოვატ გლსიინის კონჰუგაატი, სასიყილიჰაპონ ეეტერი- ჯა ესტერიგლუკრონიდი, სეკა გენტისიმიჰაპო ჯა სენ გლსიინიკონჰუგაატი. სასიყილიჰაპო ჯა სენ მუტაბოლიტი ერიტუუენ პააისაისა მუნუაისტენ კაუტა.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

ორაალის ასეუულისისყილიჰაპონ LD<sub>50</sub> როტალა ონ 1,3 გ/კგ. მარსუილა ჯა ჰიირილა ტეჰდუისა აკუუტეისა ტოქსისუოქოქეისა მურკუტუქსენ ორეინა ჰავაიტიინ კოურისტუქსია ჯა კარდიოვასკულარისტა შოქკია. ტავალინე კუოლინსუუ ოლი ჰენგეტიქსენ ლამაუნტუმინენ. რუუმიინავაუქსილა ტოდეტიინ უსეინ ვაიქეა გასტროენტერიიტი.

კროონისისა ტოქსისუოქოქეისა კისოილა, ანოქსილა 33–63 მგ/კგ 35 პაივან აჰან, ჰავაიტიინ ალაკულოისუუტა, რუოკაჰალუტუოუტა, ოქსენტელუა ჯა პაინონ ლასკუა. ანოქსელა 81–130 მგ/კგ ორეინა ოლი ლისაკსი ანემიაა, რუოანსულატუსკანავან ჰაავაუმი, ტოქსისტა ჰეპატიიტი ჯა ჯოილაკინ უქსილოილა ერუტროსუუტის მაარან ვაჰენემისტა ლუუტიმესა.

ტუტკიმუქსილა ეი ოლე ჰავაიტი ასეუულისისყილიჰაპოლა ოლევენ მუტაგენისია ტაი კარსინოგენისია ვაიკუტუქსია.

როტილა ჯა კოირილა ტეჰდუისა ლისაუნტუმისტოქსიკოლოგისისა ტუტკიმუქსილა ჰავაიტიინ სუურილა ასეუულისისყილიჰაპოანოქსილა ოლევენ ტერატოგენისია ვაიკუტუქსია. რაპორტოიუტ ეპამუოდოსტუმატ ოლივატ ორგანოგენეისევისაჰენე მუკაისია ასეუულისისყილიჰაპოლე ალტისტუმისენ აჰანკოჰდასტა რიპუენ. ლისაკსი ონ ჰავაიტი ჰაირიოტი მუნასოლუნ კიუნნეტიუმისესა კოჰდუნ სეინამაან ჯა სიქიოიენ კევეუტპაინოისუუტა.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

*Tabletin ydin:*

ლაკტოოსიმონოჰიდრატი

მიკროკიტინენ სელულოსა

ვედეტონ კოლოიინენ პიდიოქსიდი

პერუნატარკკელეს

*Kalvopäällyste:*

ტალკი

Glyseroltriasetaatti  
Metakryylihapo-etyyliakrylaatti kopolymeeri (1:1).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

100 mg: 3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/alumiini –lämpainopakkaus, 30, 50 ja 100 enterotablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm Oy  
PL 67  
02631 Espoo  
Suomi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

19694

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.6.2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.10.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.8.2020



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

ASA-ratiopharm 100 mg enterotablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 100 mg acetylsalicylsyra.  
Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 60 mg.  
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett.

Vit, rund, bikonvex och filmdragerad tablett med en diameter på 8 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Som profylax mot trombotiska och tromboemboliska arteriella trombosor vid fall av ökad risk t.ex. i samband med TIA-anfall (transitoriska ischemiska attacker), *angina pectoris* eller kranskärslsjukdom, samt som sekundärprofylax efter hjärt- och hjärninfarkt och som första hjälpen-åtgärd vid akutvård av hjärtinfarkt.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna*

En vanlig dos vid profylaktisk behandling av tromboemboliska arteriella trombosor i hjärta och hjärna är 100 mg en gång dagligen. Maximal dygnsdos är 300 mg.

##### *Äldre patienter*

Vanlig dos för vuxna rekommenderas även för äldre, under förutsättning att patientens njur- eller leverfunktion inte är nedsatt (se avsnitt 4.3 "Kontraindikationer" och 4.4 "Varningar och försiktighet").

##### *Barn*

ASA-ratiopharm rekommenderas ej för barn (se avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighet").

##### Administreringsätt

Enterotabletterna ska sväljas hela tillsammans med en riklig mängd vätska.

På grund av att läkemedelsformen ger ett fördröjt upptag, är ASA-ratiopharm inte avsett för bruk hos patienter med akut hjärtinfarkt. I nödfall kan tabletterna dock krossas eller tuggas för att främja upptaget av acetylsalicylsyra.

#### 4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen, övriga salicylater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tidigare astmaanfall eller angioneurotiskt ödem orsakat av acetylsalicylsyra eller något annat NSAID-

- läkemedel
- hemofili eller ökad tendens till blödningar av annan orsak
- aktuellt ventrikel- eller duodenalsår
- trombocytopeni
- svår njursvikt (GFR < 30 ml/h)
- svår hjärtsvikt
- leversvikt
- levercirros
- samtidigt bruk av metotrexat med doser på mer än 15 mg per vecka
- dygnsdoser på mer än 100 mg under den tredje trimestern av en graviditet.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Särskild försiktighet bör iaktas:

- hos patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia
- vid lindrig eller måttlig lever-, njur- eller hjärtsvikt
- hos patienter med någon leversjukdom
- i samband med sjukdomar i magtarmkanalen
- hos patienter med ventrikelsår eller gastrointestinala blödningar i anamnesen
- vid behandling av patienter med lungastma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom, eftersom acetylsalicylsyra kan utlösa ett astmaanfall hos dessa patienter
- vid behandling av patienter som tidigare upplevt symtom på överkänslighet (som t.ex. hudreaktioner eller snuva) i samband med bruk av NSAID-läkemedel

Reyes syndrom är en sällsynt men livshotande reaktion som förekommit hos barn i samband med virusinfektioner (särskilt i samband med sjukdomar som vattkoppor eller influensa). På grund av detta ska acetylsalicylsyra ges till barn endast på ordination av läkare i fall där inga andra åtgärder ger önskat resultat.

Ett regelbundet bruk av acetylsalicylsyra kan försämra prognosen hos patienter med hjärnblödning. Försiktighet ska därför iaktas vid administrering till patienter med ökad risk för hjärnblödning, såsom patienter med hypertoni. Acetylsalicylsyra har också konstaterats öka risken för hjärnblödning hos patienter med tendens till näsblod.

Vid händelse av långvariga kräkningar, medvetslöshet eller avvikande beteende ska behandlingen med acetylsalicylsyra avbrytas.

Acetylsalicylsyra minskar utsöndringen av urin redan vid låga doser. På grund av detta kan läkemedlet utlösa giktattacker hos patienter med minskad urinsyrasekretion.

På grund av den koaguleringshämmande effekten, som inträder redan vid mycket låga doser och efter några få dagars bruk, ska patienterna informeras om blödningsrisken också i samband med mycket små kirurgiska ingrepp (t.ex. tandutdragning).

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

##### *Orala antikoagulantia*

Ökad risk för blödningar på grund av den trombocyttaggregationshämmande effekten och vid skador på slemhinnor i mage och tolvfingertarm. Uppföljning av blödningstid särskilt viktig.

##### *Tiklodipin, klopido­grel*

Ökad risk för blödningar (synergistisk trombocyttaggregationshämmande effekt). Om kombinationen ej kan undvikas krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av laboratorievärden (inklusive blödningstid).

##### *Övriga icke-steroida anti-inflammatoriska smärtstillande medel*

Förekomsten av biverkningar som rör magtarmkanalen kan öka vid samtidigt bruk.

#### *Metotrexat*

Ett samtidigt bruk bör undvikas på grund av ökad hematologisk toxicitet av metotrexat.

#### *Kortikosteroider*

Risken för blödningar i magtarmkanalen ökar.

#### *Acetazolamid*

Acetylsalicylsyra kan öka halten av acetazolamid, vilket ökar risken för metabol acidosis.

#### *Natriumvalproat/valproinsyra*

Acetylsalicylsyra kan öka halten av natriumvalproat i plasma och därigenom förstärka dess effekt och biverkningar.

#### *Antidiabetika*

Salicylater kan öka den hypoglykemiska effekten av antidiabetika.

#### *Fenytoin*

Salicylater kan sänka halten av fenytoin i plasma genom att minska fenytoins bindning till albumin. Andelen fritt fenytoin i plasma ökar normalt ändå inte, så interaktionen bör inte vara av betydelse för doseringen av fenytoin.

Halterna av digoxin, barbiturater och litium i plasma kan öka vid samtidigt bruk av acetylsalicylsyra.

Effekten av aldosteronantagonister, loopdiuretika och probenecid kan försvagas vid samtidig behandling med acetylsalicylsyra.

#### *Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister*

Antiinflammatoriska analgetika kan minska den blodtryckssänkande effekten av diuretika och övriga antihypertensiva läkemedel. En samtidig dosering av ACE-hämmare/angiotensin II-receptorantagonister och medel som hämmar cyklooxygenasenzymet kan leda till försämrad njurfunktion hos patienter med existerande störningar i njurfunktionen (t.ex. på grund av vätskebrist eller hög ålder). Följden kan vara akut njursvikt, vilken dock i allmänhet är reversibel. Försiktighet ska iakttas vid behandling med en kombination av icke-steroida, antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID) och ACE-hämmare/angiotensin II-receptorantagonister; särskilt hos äldre patienter. Patienterna ska hållas väl hydrerade och uppföljning av njurfunktionen bör övervägas vid insättning av kombinationen samt med regelbundna intervaller under kombinationsbehandlingen.

#### *Probenecid*

Försvagad urikosurisk effekt.

#### *Ibuprofen*

På basen av experimentella data kan ibuprofen hämma den trombocytaggregationshämmande effekten hos lågdos acetylsalicylsyra om dessa två tas samtidigt. Eftersom informationen är begränsad och en utvärdering av möjliga kliniska effekter på basen av non-kliniska studier är osäker, kan inga absoluta slutsatser gällande ett regelbundet bruk av ibuprofen dras. En tillfällig användning av ibuprofen är sannolikt inte av klinisk betydelse (se avsnitt 5.1).

#### *Metamizol*

Ett samtidigt intag av metamizol kan minska effekten av acetylsalicylsyra på trombocytaggregationen. Denna kombination bör därför användas med försiktighet hos patienter som tar en låg dos acetylsalicylsyra som kardiovaskulärt skydd.

#### *Alkohol*

Ett samtidigt intag av alkohol kan öka risken för blödningar i magtarmkanalen.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

#### *Låga doser (100 mg eller mindre/dygn):*

På basen av kliniska prövningar ter sig dygnsdoser på 100 mg eller mindre säkra vid begränsat obstetriskt bruk som kräver särskild uppföljning.

#### *100 mg–500 mg/dygn:*

Tillräcklig klinisk erfarenhet av doser på 100–500 mg saknas. Därför gäller samma rekommendationer som för doser på mer än 500 mg/dygn.

#### *500 mg/dygn eller mer:*

En hämning av prostaglandinsyntesen kan inverka negativt på graviditet och/eller fosterutveckling. På basen av epidemiologiska studier finns tecken på att användning av prostaglandinsynteshämmande preparat under tidig graviditet skulle öka risken för missfall, hjärtmissbildningar hos fostret och gastroschisis. Den absoluta risken för hjärt- och kärlmissbildningar ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med ökad dosering och förlängd behandlingstid. I djurförsök har prostaglandinsynteshämmare visat sig leda till ökad förstöring av äggceller (både före och efter implantation) och ökad fosterdöd. Dessutom har förekomsten av olika missbildningar (bl.a. i hjärta och blodkärl) rapporterats öka i djurförsök vid bruk av prostaglandinsynteshämmande medel under organogenesen (se avsnitt 5.3). Acetylsalicylsyra ska inte användas under den första eller andra trimestern av en graviditet, såvida det inte är absolut nödvändigt. Om en kvinna som önskar bli gravid eller som är gravid i den första eller andra trimestern behöver acetylsalicylsyra, ska minsta möjliga dos och kortast möjliga behandlingstid iakttas.

En behandling med prostaglandinsynteshämmande medel under den sista trimestern av en graviditet kan utsätta fostret för:

- hjärt-lungtoxicitet (för tidig slutning av *ductus arteriosus* och pulmonell hypertension)
- störningar i njurfunktionen, vilka kan leda till njursvikt och oligohydroamnios.

En behandling med prostaglandinsynteshämmande medel under den sista trimestern av en graviditet kan utsätta modern och det nyfödda barnet för:

- en antiaggregationseffekt och därmed en möjlig förlängning av blödningstiden, vilket kan inträffa även vid mycket låga doser
- hämning av livmodersammandragningarna, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

På grund av detta är acetylsalicylsyra i doser på mer än 100 mg/dygn kontraindicerat under den sista trimestern av en graviditet.

### Amning

Acetylsalicylsyra utsöndras i bröstmjölk, men vid doser på mindre än 300 mg per dygn anses en inverkan på barnet vara osannolik.

### 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.

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

Läkemedlet har inte konstaterats inverka på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna, d.v.s. symtom och blödningar från magtarmkanalen, är dosberoende. Blödningar i magtarmkanalen ger sällan några symtom. Frekvensen av dessa biverkningar är betydligt lägre för acetylsalicylsyra i form av enterotabletter än då läkemedlet tas i form av vanliga tabletter.

Biverkningarna är klassificerade enligt frekvens

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	Mycket sällsynta
Blodet och lymfsystemet	Ökad tendens till blödningar		Intrakraniell blödning, trombocytopeni, agranulocytos, aplastisk anemi	
Immunsystemet			Anafylaktiska reaktioner	
Metabolism och nutrition				Hypoglykemi
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk, svindel, förvirring, försämrad hörsel, tinnitus vilka vanligen är tecken på överdosering	
Blodkärl			Hemorragisk vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Rinit, andnöd	Bronkospasmer, astmaanfall	
Magtarmkanalen	Dyspepsi, buksmärtor, illamående, kräkningar, halsbränna, diarré		Svår blödning i magtarmkanalen, sår i magsäck eller tarm vilka i mycket sällsynta fall kan leda till perforation	
Lever och gallvägar				Förhöjda leverenzymvärden
Hud och subkutan vävnad		Urtikaria	Stevens-Johnsons syndrom, Lyells syndrom, purpura, <i>erythema nodosum</i> , <i>erythema multiforme</i> , Quinckes ödem	
Njurar och urinvägar				Njurfunktionsstörningar

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nyttariskförhållande. 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

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Symtom på överdosering är tinnitus, svindel, illamående, kräkningar, hyperventilation, desorientering, svettning och tremor. I svåra fall av överdosering kan dessutom symtom som kramper, hypertermi, metabol acidosis, hyper- eller hypoglykemi, hypokalemi, dehydrering, lungödem, rabdomyolys och arytmier förekomma. En överdos kan följas av en latensfas på flera timmar innan symtomen uppkommer. Vid fall av svår överdosering med enterotabletter kan tiotals timmar förflyta innan maximala nivåer i plasma uppnås.

### Åtgärder

Ingen specifik antidot finns att tillgå. Behandlingen av intoxicationstillstånd beror på mängden läkemedel patienten tagit, på patientens tillstånd och på de kliniska symtomen. Allmänna åtgärder som ventrikelsköljning och upprepad dosering av aktivt läkemedelskol kan användas för att begränsa absorptionen. Alkalisk diures, hemodialys och hemoperfusion gör elimineringen snabbare. Dessutom kan symptomatisk korrigerande av vätske- och elektrolytbalans samt återställande av kroppens värmereglerande funktioner och upprätthållande av andningsfunktionen krävas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

*Farmakoterapeutisk grupp:* Antikoagulantia; trombocytagerationshämmande medel, exklusive heparin

*ATC-kod:* B01AC06

Acetylsalicylsyra är ett icke-steroidt antiinflammatoriskt analgetikum som tillhör salicylatgruppen. Läkemedlet innehåller analgetisk, antipyretisk och antiinflammatorisk effekt som baserar sig på en irreversibel hämning av cyklooxygenas i prostaglandinsyntesen (hindrar uppkomsten av prostaglandinerna E<sub>2</sub> och I<sub>2</sub> samt tromboxan A<sub>2</sub>).

Den trombocytagerationshämmande effekten medieras via en hämning av syntesen av tromboxan A<sub>2</sub> i trombocyterna. Den irreversibla hämningen av funktionen hos cyklo-oxygenas är särskilt betydande i trombocyterna, eftersom dessa då inte förmår syntetisera mer av detta enzym. Den antitrombotiska effekten bevaras därför under trombocyternas hela livscykel på 7–10 dygn.

Experimentella data har visat att ibuprofen kan hämma den effekt lågdos acetylsalicylsyra har på trombocytagerationen om dessa två läkemedel används samtidigt. I en studie där en dos ibuprofen på 400 mg gavs antingen 8 timmar före en acetylsalicylsyrados på 81 mg i en läkemedelsform med omedelbart upptag eller 30 minuter efter en sådan dos, konstaterades acetylsalicylsyrans effekt på tromboxansyntesen och trombocyternas aggregation ha förminskats. Eftersom denna information är begränsad och den kliniska utvärderingen av non-kliniska resultat är osäker, kan inga definitiva slutsatser dras angående ett regelbundet bruk av ibuprofen. En tillfällig användning av ibuprofen torde sannolikt inte inverka i kliniskt betydande grad.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tack vare den magsyrarensistenta drageringen frigörs acetylsalicylsyran ur enterotabletterna först i den basiska omgivningen i tunntarmen. Därför irriterar preparatet inte heller magen i samma utsträckning som vanliga tabletter. Det fördröjda upptaget leder till att maximala halter i plasma uppnås först då 3–6 timmar förflutit efter intaget. Ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) har för enterotabletter rapporterats ligga mellan 0,5 och 0,8 h\*mg/l.

Acetylsalicylsyra genomgår en betydande förstapassagemetabolism. Läkemedlet hydrolyseras delvis till salicylsyra redan i absorptionsskedet, och sedan även i blodet och levern. Även salicylsyran innehåller

analgetisk, antipyretisk och antiinflammatorisk effekt, men endast acetylsalicylsyra förmår åstadkomma den irreversibla inaktiveringen av trombocyternas COX-enzym.

Plasmaproteinbindningen är beroende av läkemedlets halt i plasma och bindingsgraden varierar mellan 66 och 98 % (salicylsyra). Salicylsyra har en hög distributionsgrad i kroppen, läkemedlet placerar placentan och utsöndras även i bröstmjölk. Eliminationsfasens kinetik är dosberoende, eftersom metabolismen styrs av leverns enzymatiska kapacitet. Halveringstiden för dygnsdoser på mindre än 3 g är 2–4 timmar.

Huvudmetaboliterna för salicylsyra utgörs av konjugat med glycin, eter- och esterglukuronider av salicylsyra samt av gentisinsyra och dess glycin-konjugat. Salicylsyra och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

LD<sub>50</sub> för oral acetylsalicylsyra hos råttor är 1,3 g/kg. I akuta toxicitetsstudier på marsvin och möss konstaterades kramper och kardiovaskulär chock som förgiftningssymtom. Den vanligaste dödsorsaken var andningsförlamning. Vid obduktionen konstaterades ofta svår gastroenterit.

I kroniska toxicitetsstudier på katter observerades nedstämdhet, aptitlöshet, kräkningar och viktnedgång vid doser på mellan 33 och 63 mg/kg i 35 dagars tid. Vid doser på 81–130 mg/kg förekom dessutom anemi, sår i magtarmkanalen, toxisk hepatit och hos vissa individer även sänkt antal erythrocyter i benmärgen.

Inga mutagena eller karcinogena effekter har observerats i studier med acetylsalicylsyra.

I reproduktionstoxikologiska studier med råttor och hund konstaterades teratogena effekter vid höga doser av acetylsalicylsyra. De rapporterade missbildningarna var beroende av under vilken period av organogenesis djuren exponerats för acetylsalicylsyra. Dessutom har störningar i äggcellernas förmåga att fästa sig vid livmoderväggen och låg vikt hos fostren konstaterats.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

*Tablettkärna:*

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Potatisstärkelse

*Filmdragering:*

Talk

Glyceroltriacetat

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

100 mg: 3 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/aluminium-bliester: 30, 50 och 100 enterotabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

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

ratiopharm Oy  
PB 67  
02631 Esbo  
Finland

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

19694

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

Datum för det första godkännandet: 14.6.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 28.10.2013

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

25.8.2020