

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ASA-ratiopharm 50 mg enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg asetyylisalisyylihappoa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 65 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti.

Valmisteen kuvaus:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus ja hoito lääkärin ohjeen mukaan.

Annossuositus sydän- ja aivoperäisten tromboembolisten valtimotukosten estoon 50-250 mg kerran vuorokaudessa.

Akuutin sydäninfarktin hoidossa 150-500 mg rikki purtuna mahdollisimman pian oireiden alettua.

Enterotabletit tulee niellä kokonaisina runsaan nestemäärän kera, paitsi sydäninfarktin hoidossa tabletit pureskellaan rikki asetyylisalisyylihapon imeytymisen nopeuttamiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys asetyylisalisyylihapolle, 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 < 30 ml/h).

Vaikea sydämen vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta.

Maksakirroosi.

Metotreksaatin käyttö annoksella 15 mg viikossa tai sen yli (ks. kohta 4.5).

Yli 100 mg ylittävät 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
- ruoansulatuskanavan sairauksien yhteydessä
- potilailla, joilla on aiemmin ollut mahahaava tai ruoansulatuskanavan verenvuoto
- potilailla, joilla on keuhkoastma tai krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus, sillä heillä asetyylisalisylihappona voi laukaista astmakohtauksen
- potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet tulehduskipulääkkeistä yliherkkyysoireita, kuten ihoreaktioita tai nuhaa

Kokeelliset tutkimukset viittaavat asetyylisalisylihapon verihituleiden aggregaatiota estävän tehon heikkenemiseen, kun sitä on annosteltu yhtä aikaa ibuprofeenin kanssa. Tämä yhteisvaikutus saattaa vähentää haluttua asetyylisalisylihapon sydäntä ja verisuonistoa suojaavaa vaikutusta. Ibuprofeenin annossa tulisi siis noudattaa varovaisuutta potilailla, jotka parhaillaan käyttävät asetyylisalisylihappoa verihituleiden aggregaation estoon (ks. kohta 4.5).

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

Asetyylisalisylihapon säännöllinen käyttö saattaa heikentää ennustetta aivoverenvuotoa sairastavilla potilailla. Siksi tulee noudattaa varovaisuutta annettaessa asetyylisalisylihappoa potilaille, joilla on lisääntynyt aivoverenvuodon riski, kuten potilaille, joilla on korkea verenpaine. Asetyylisalisylihapon on myös havaittu lisäävän aivoverenvuodon riskiä potilailla, joilla on taipumusta nenäverenvuotoon.

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

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

Jo hyvin alhaisilla annoksilla alkavan ja useita päiviä kestävä verihituleiden aggregaatiota estävän vaikutuksen vuoksi potilaita tulisi varoittaa verenvuotoriskistä kirurgisten toimenpiteiden, myös pienten (esim. hampaan poisto), yhteydessä.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, 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, klopidooreeli

Suurentunut verenvuotoriski (potentoiva yhteisvaikutus verihituleiden aggregaation estossa).

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

Metamitsoli saattaa vähentää asetyylisalisylihapon verihituleiden aggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta samanaikaisesti käytettynä. Siksi tätä yhdistelmää tulisi käyttää varoen potilaille, jotka käyttävät pieniannoksista asetyylisalisylihappoa kardiovaskulaariseksi suojaksi.

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

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

Natriumvalproaatti

Asetyylisalisyylihappo voi nostaa natriumvalproaatin plasmapitoisuuksia voimistaen sen vaikutuksia ja haittavaikutuksia.

Diabeteslääkkeet (insuliini, sulfonyyliureat)

Salisylaatit saattavat voimistaa diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta.

Fenytoiini

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

Digoksiinin, barbituraattien ja litiumin plasmapitoisuudet saattavat nousta yhteiskäytössä asetyylisalisyylihapon kanssa

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

Alkoholi

Samanaikainen alkoholin käyttö voi lisätä maha-suolikanavan verenvuotojen vaaraa

Kokeelliseen tietoon perustuen ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon verihitaleiden 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).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Asetyylisalisyylihapon käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta

yrityville naisille. Asetyyilisalisyylihappohoidon lopettamista tulisi harkita naisille, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

Raskaus

Matalat annokset (100 mg tai vähemmän/vrk):

Kliinisten tutkimusten perusteella 100mg tai sitä pienempi vuorokausiannos vaikuttaa turvalliselta rajoitetuissa, erityistä seurantaa vaativassa obstetrisessä 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-inhibition 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 organogeneesin aikana. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana asetyylisalisylihappoa ei pitäisi käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää asetyylisalisylihappoa, 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:

- verihiiutaleiden 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 asetyylisalisylihappoannokset ovat vasta-aiheisia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Imetys

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

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. Asetyyilisalisyylihappo enterotablettimuodossa aiheuttaa edellä mainittuja haittavaikutuksia merkittävästi tavallisia tabletteja

vähemmän.

	Yleiset (≥1/100, <1/10)	Melko harvinaiset (≥1/1 000, <1/100)	Harvinaiset (≥1/10 000, <1/1 000)	Hyvin harvinaiset (<1/10 000)
Veri ja imukudos	Lisääntynyt verenvuototaipumus		Kallonsisäinen verenvuoto. Trombosytopenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia.	
Ruoansulatus-elimistö	Dyspepsia, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, närästys, ripuli		Vaikea ruoansulatuskanavan verenvuoto. Vatsalaukun tai suoliston haavaumat, jotka voivat hyvin harvinaisissa tapauksissa johtaa perforaatioon.	
Maksa ja sappi				Maksaentsyymiarvojen kohoaminen
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset reaktiot	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Hypoglykemia
Hermosto			Päänsärky, huimaus, sekavuustila, heikentynyt kuulo, tinnitus, jotka yleensä kertovat yliannostuksesta	
Iho ja ihonalainen kudos		Urtikaria	Stevens Johnsonin oireyhtymä, Lyell'in oireyhtymä, purpura, <i>erythema nodosum</i> , <i>erythema multiforme</i> , Quincken edeema.	
Munuaiset ja virtsatiet				Munuaisten toiminnan häiriöt
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Riniitti, hengenahdistus.	Bronkospasmi, astmakohtaus.	
Verisuonisto			Hemorraginen vaskuliitti.	

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

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

Spesifistä vasta-ainetta 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

Asetyyლისალიყილიჰოპო on salisylaattiryhmään kuuluva ei-steroidirakenteinen anti-inflammatorinen analgeetti. Sillä on analgeettinen, antipyreettinen ja anti-inflammatorinen vaikutus ja vaikutukset perustuvat prostaglandiinisynteesiin osallistuvan syklo-oksigenaasin irreversiibeliin estoon (tällöin prostaglandiinien E₂ ja I₂ sekä tromboksaani A₂ muodostuminen estyvät).

Asetyyლისალიყილიჰოპონ trombosyyttien aggregaatiota estävä vaikutus perustuu tromboksaani A₂ 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 asetyyლისალიყილიჰოპონ verihiutaleiden 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 asetyyლისალიყილიჰოპოannosta tai 30 minuuttia sen jälkeen, asetyyლისალიყილიჰოპონ vaikutukset tromboksaanin synteesiin ja verihiutaleiden 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 Farmakokineetiikka

Asetyyლისალიყილიჰოპო vapautuu enterotabletin mahahapporesistentistä päällysteestä johtuen vasta ohutsuolen emäksisessä ympäristössä, eikä sen vuoksi ärsytä mahalaukkuun siinä määrin kuin tavallinen tabletti. Viivästyneestä imeytymisestä johtuen huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 3-6 tunnin kuluttua enterotablettien nauttimisesta.

Asetyyლისალიყილიჰოპolla on merkittävä ensikierron metabolia. Se hydrolysoituu salisyylihapoksi osaksi jo imeytymisvaiheen aikana sekä myös veressä ja maksassa. Myös salisyylihapolla on analgeettinen,

antipyreettinen ja anti-inflammatorinen vaikutus, mutta irreversiibelin trombosyyttien COX-entsyymin inaktivaation aiheuttaa vain asetyylisalisyylihappo.

Plasman proteiineihin sitoutumiseen vaikuttaa lääkeaineen pitoisuus plasmassa ja sitoutuminen vaihtelee 66-98 % välillä (salisyylihappo). Salisyylihappo jakautuu laajasti elimistöön, läpäisee istukan ja erittyy myös rintamaitoon. Salisyylihapon eliminaation kinetiikka on annoksesta riippuvaa, koska sen metaboliaa säätelee maksan entsyymikapasiteetti. Alle 3 g vuorokausiannoksilla puoliintumisaika on 2-4 tuntia.

Salisyylihapon päämetaboliitteja ovat glysiinin konjugaatit, salisyylihapon eetteri- ja esteriglukuronidit, sekä gentisiinihappo ja sen glysiinikonjugaatit. Salisyylihappo ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Oraalisen asetyylisalisyylihapon LD₅₀ rotalla on 1,3 g/kg. Marsuilla ja hiirillä tehdyissä akuuteissa toksisuuskokeissa myrkytyksen oireina havaittiin kouristuksia ja kardiovaskulaarista shokkia. Tavallinen kuolinsyy oli hengityksen lamaantuminen. Ruumiinavauksissa todettiin usein vaikea gastroenteriitti.

Kroonisissa toksisuuskokeissa kissoilla, annoksilla 33-63 mg/kg 35 päivän ajan, havaittiin alakuloisuutta, ruokahaluttomuutta, oksentelua ja painon laskua. Annoksella 81-130 mg/kg oireina oli lisäksi anemiamia, ruoansulatuskanavan haavaumia, toksista hepatiittia ja joillakin yksilöillä erytrosyyttien määrän vähenemistä luuytimessä.

Tutkimuksissa ei ole havaittu asetyylisalisyylihapolla olevan mutageenisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia.

Rotilla ja koirilla tehdyissä lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin suurilla asetyylisalisyylihapoannoksilla olevan teratogeenisiä vaikutuksia. Raportoidut epämuodostumat olivat organogeneesivaiheen mukaisia asetyylisalisyylihapolle altistumisen ajankohdasta riippuen. Lisäksi on havaittu häiriöitä munasolun kiinnittymisessä kohdun seinämään ja sikiöiden kevytpainoisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, vedetön kolloidinen piidioksidi, perunatärkkelys, talkki, glyserolitriasettaatti, metakryylihapo-etyyliakrylaatti kopolymeerin (1:1) 30 % dispersio.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/alumiini –läpipainopakkaus, 30, 50 ja 100 enterotablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 389079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19693

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.6.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.7.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ASA-ratiopharm 50 mg enterotablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 50 mg acetylsalicylsyra.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 65 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterotablett.

Preparatets utseende:

Vit, rund, bikonvex och filmdragerad tablett med en diameter på 7 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 kranskärlssjukdom, samt som sekundärprofylax efter hjärt- och hjärninfarkt och som första hjälpen-åtgärd vid akutvård av hjärtinfarkt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering och behandling i enlighet med läkarens ordination.

Rekommenderad dosering vid profylaktisk behandling av tromboemboliska arteriella trombosor i hjärta och hjärna är 50–250 mg en gång dagligen.

Vid akutvård av hjärtinfarkt är dosen 150–500 mg i söndertuggat format så fort som möjligt efter symtomdebut.

Enterotabletterna ska sväljas hela tillsammans med en riklig mängd vätska, förutom vid fall av första hjälpen vid akut hjärtinfarkt, då tabletterna ska tuggas sönder för att uppnå ett snabbare upptag av acetylsalicylsyran.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot acetylsalicylsyra, 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.

Metotrexat med dosen 15 mg per vecka eller mer (se avsnitt 4.5).

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
- 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.

Experimentella studier tyder på att den trombocyttaggregationshämmande effekten hos acetylsalicylsyra minskar om det administreras tillsammans med ibuprofen. Denna interaktion kan minska den önskade hjärt- och kärlskyddande effekten. Försiktighet ska därför iaktas vid bruk av ibuprofen hos patienter som samtidigt tar acetylsalicylsyra som förebyggande mot trombocyttaggregation (se avsnitt 4.5).

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 trombocyttaggregationshämmande effekten som inträder redan vid låga doser och som håller i sig i flera dygn, ska patienterna varnas för en ökad blödningsrisk i samband med kirurgiska ingrepp – även vid mindre ingrepp som t.ex. tandutdragning.

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 (interaktion som leder till potentierad trombocyttaggregationshämmande effekt). Om kombinationen ej kan undvikas krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av laboratorievärden (inklusive blödningstid).

Samtidigt intag av metamizol kan minska effekten av acetylsalicylsyra på trombocyttaggregationen. Denna kombination bör därför användas försiktighet hos patienter som tar en låg dos acetylsalicylsyra för hjärtskydd.

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 i blodet, vilket ökar risken för metabol acidosis.

Natriumvalproat

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

Antidiabetika (insulin, sulfonylurea)

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 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.

Alkohol

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

På basen av experimentella data kan ibuprofen hämma den trombocytageragationshämmande 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).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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.

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 kärmissbildningar ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med ökad dosering och förlängd behandlingstid. I djurförsök har prostaglandinsynteshämningen 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. 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 bröstmjolk, men vid doser på mindre än 300 mg per dygn anses en inverkan på barnet vara osannolik.

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.

	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Blodet och lymfsystemet	Ökad tendens till blödningar		Intrakraniell blödning, trombocytopeni, agranulocytos,	

			aplastisk anemi	
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
Immunsystemet			Anafylaktiska reaktioner	
Metabolism och nutrition				Hypoglykemi
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk, svindel, förvirringstillstånd, försämrad hörsel, tinnitus vilka i allmänhet är tecken på överdosering	
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
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Rinit, andnöd	Bronkospasmer, astmaanfall	
Blodkärl			Hemorragisk vaskulit	

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering är tinnitus, nedsatt syn, svindel, illamående, kräkningar, hyperventilation, desorientering, svettning och tremor. I svåra fall av överdosering kan dessutom symtom som kramper, hypertermi, förvirringstillstånd, andnöd, metabol acidosis, hyper- eller hypoglykemi, hypokalemi, dehydrering, lungödem, rabdomyolys, arytmier, andningssvikt och koma 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.

Ingen specifik antidot finns att tillgå. Behandlingen av intoxikationstillstånd 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 symtomatisk 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; trombocytaggregationshämmande 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 E₂ och I₂ samt tromboxan A₂).

Den trombocyttaggregationshämmande effekten medieras via en hämning av syntesen av tromboxan A₂ 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 trombocyttaggregationen 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 magsyresistent 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.

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 acetylsalicylsyran 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). Salicylsyran 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. Salicylsyran och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

LD₅₀ för oral acetylsalicylsyra hos råttor är 1,3 g/kg. I akuta toxicitetsstudier på marsvin och möss

konstaterades kramper och kardiovaskulär chock som förgiftningssymtom. 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 råtta och hund konstaterades teratogena effekter vid höga doser av acetylsalicylsyra. De rapporterade missbildningarna var beroende av under vilken period av organogenesen 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

Laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, vattenfri kolloidal kiseldioxid, potatisstärkelse, talk, glyceroltriacetat, metakrylsyra-etylakrylat copolymer (1:1) 30-procentig dispersion.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 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 GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19693

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.6.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 26.7.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.12.2022