

## **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

HerzASS-ratiopharm 100 mg, tabletid

### **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks tablett sisaldab 100 mg atsetüülsalitsüülhapet.

INN. *Acidum acetylsalicylicum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### **3. RAVIMVORM**

Valge, ümar, kaksikkumer tablett, mille ühel poolel on kumeralt risti asetsev poolitusjoon ja teisel pool märgi „100”.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### **4. KLIINILISED ANDMED**

#### **4.1 Näidustused**

Koronaartromboosi profülaktika:

- müokardiinfarkti kahtluse korral ja järgselt;
- stenokardia korral;
- pärast südame pärgarterite revaskularisatsiooni protseduuri;
- esmase müokardiinfarkti riski vähendamine kardiovaskulaarsete riskitegurite kaasnemisel.

Ajuarterite tromboosi profülaktika:

- mööduva ajuisheemia järgselt;
- isheemilise ajuinsuldi järgselt.

#### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Tavaliselt kehtib järgmine annustamisskeem:

- trombotsüütide agregatsiooni pärssimine mittestabiilse stenokardia, ägeda müokardiinfarkti, infarktide profülaktika puhul, samuti pärast veresoonte kirurgilisi operatsioone 100...300 mg ööpäevas ühe annusena.
- trombotsüütide agregatsiooni pärssimine mööduvate ajuvereverustushäirete (transitoorsed isheemiahood) korral ja ajuinfarkti profülaktika 50...300 mg ööpäevas ühe annusena.

Tabletid võetakse sisse rohke vedelikuga. Soovitatav on lasta tablettidel väheses vedelikus laguneda.

Ravimit manustada koos toiduga või pärast sööki.

HerzASS-ratiopharm on mõeldud pikaajaliseks kasutamiseks. Ravi võib alustada pärast arstiga konsulteerimist.

Alla 16-aasta vanustel lastel ja noorukitel tohib ravimit kasutada ainult arsti ettekirjutusel (vt lõik 4.4).

#### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus (sh astma, riniit, urtikaaria) atsetüülsalitsüülhappe, teiste salitsülaatide, teiste prostaglandiinide sünteesi pärssivate ainete suhtes või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Anamneesis astmahoog või angioneurootiline ödeem, mille põhjuseks oli atsetüülsalitsüülhappe või mõne muu põletikuvastase valuvaigisti kasutamine;

- Hiljuti esinenud veritsus seedetraktist või äge peptiline haavand;
- Hiljutine ajuverejooks;
- Soodumus veritsuse tekkeks (trombotsütopeenia, vitamiin K defitsiit, hemofiilia);
- Raske maksapuudulikkus, maksatsirroos;
- Raske neerupuudulikkus (GFR<10 ml/min);
- Raske südamepuudulikkus;
- Kombinatsioon metotreksaadi annustega 15 mg nädalas või rohkem (vt lõik 4.5);
- Raseduse kolmas trimester (annus >100 mg/ööpäevas).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatlik tuleb olla järgmiste seisundite/haiguste puhul:

- antikoagulantide samaaegne kasutamine;
- kerge ja mõõdukas maksa-, neeru- või südamepuudulikkus;
- maksahaigus;
- seedetrakti haigused;
- anamneesis seedetrakti haavand või seedetrakti verejooks;
- bronhiaalastmat või kroonilist obstruktiivset kopsuhaigust põdevad patsiendid (atsetüülsalitsüülhappe kasutamine võib esile kutsuda astmahoo)
- anamneesis ülitundlikkuse sümptomid, nt nahareaktsioonid või riniit, mis tekkisid põletikuvastaste valuvaigistite kasutamisel

HerzASS-ratiopharm 100 mg pikemaajset kooskasutamist mitte-steroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA) tuleks vältida kõrvaltoimete sagenemise tõttu.

Atsetüülsalitsüülhappel on trombotsüütide agregatsiooni vastane toime, mis avaldub juba väga väikeste annuste kasutamisel ja kestab mitmeid päevi. Seetõttu tuleb patsiente teavitada suurenenud verejooksu riskist kirurgiliste protseduuride ajal, isegi kui on tegemist väikese protseduuriga (nt hamba ekstraktsioon).

Atsetüülsalitsüülhappe regulaarne kasutamine võib halvendada ajuhemorraagiaga patsientide prognoosi. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust atsetüülsalitsüülhappe manustamisel patsientidele, kellel on suurenenud risk ajuverejooksu tekkeks, nt kõrgvererõhutõve korral. Atsetüülsalitsüülhappe puhul on täheldatud ka ajuhemorraagia riski suurenemist ninaverejooksu kalduvustega patsientidel.

Kui ravi ajal tekib pika-ajaline oksendamine, teadvusekaotus või käitumishäire, tuleb atsetüülsalitsüülhappe manustamine lõpetada.

Atsetüülsalitsüülhapet ei ole soovitatav lastel ja alla 16-aastastel noorukitel kasutada palavikuga kulgevate viirusinfektsioonide (sh tuulerõuged, gripp) korral, kuna võib tekkida Reye' sündroom (kauakestev oksendamine, maksafunktsiooni häired, entsefalopaatia, kooma). Väikestes annustes vähendab atsetüülsalitsüülhappe kusihaiguse eritumist ja võib eelsoodumusega patsiendil esile kutsuda podagrahooge.

Atsetüülsalitsüülhappe kasutamine võib kahjustada naiste fertiilsust, seepärast ei ole ravimit soovitatav kasutada naistel, kes soovivad rasestuda. Viljastumisraskustega või infertiilsusuringuid läbivate naiste puhul tuleb kaaluda atsetüülsalitsüülhappe ravi lõpetamist.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

*Suukaudsed antikoagulandid:* trombotsüütide aktiivsuse pärssimisest ning mao ja kaksteistsõrmiku limaskestast kahjustustest tingitud verejooksu riski suurenemine. Eriti tähtis on jälgida veritsusaega.

*Tiklopidiin, klopidoogreel:* suurenenud risk verejooksu tekkeks (sünergiline mõju trombotsüütide agregatsioonivastasele toimele). Kui kombinatsiooni kasutamisest ei saa loobuda: hoolikas kliiniline ja laboratoorne jälgimine (sh veritsusaeg).

Teised mittesteroidsed põletikuvastased valuvaigistid: samaaegsel kasutamisel võivad tugevneda seedetrakti kõrvaltoimed.

Metotreksaat: metotreksaadi suurenenud hematoloogilise toksilisuse tõttu tuleb samaaegselt kasutamisest hoiduda.

Kortikosteroidid: suurenenud risk seedetrakti verejooksu tekkeks.

Atsetasoolamiid: atsetüülsalitsüülhappe suurendab atsetasoolamiidi kontsentratsioone, mis suurendab metaboolse atsidoosi riski.

Naatriumvalproaat/valproehape: atsetüülsalitsüülhappe suurendab valproaadi kontsentratsioone plasmas, tugevdades ravimi toimeid ja kõrvaltoimeid.

Diabeedivastased ained (insuliin, sulfoniüluurea preparaadid): salitsülaadid tugevdavad diabeedivastaste ainete hüpoplükeemilist toimet.

Fenütoiin: salitsülaadid vähendavad fenütoiini kontsentratsiooni plasmas, vähendades fenütoiini seondumist plasma albumiinidele. Vaba fenütoiini kogus siiski tavaliselt ei suurene, mistõttu see koostoime ei mõjuta fenütoiini annustamist.

Samaaegsel kasutamisel atsetüülsalitsüülhappega võivad suurenedada digoksiini, barbituraatide ja liitiumi tasemed plasmas.

Samaaegne kasutamine atsetüülsalitsüülhappega võib vähendada aldosterooni antagonistide, lingudiureetikumide ja probenetsiidi efektiivsust.

Diureetikumid, AKE inhibiitorid ja angiotensiin II antagonistid: põletikuvastased valuvaigistid nõrgendavad diureetikumide ja teiste hüpertensioonivastaste ainete vererõhku langetavat toimet. AKE inhibiitori/angiotensiin II antagonistiga samaaegne manustamine tsüklo-oksügenaasi inhibiitoriga põhjustab neerufunktsiooni kahjustusi olemasoleva neerufunktsiooni kõrvalekaldega patsientidel (nt dehüdratsiooniga või eakad patsiendid). Selle tagajärjeks võib olla äge neerupuudulikkus, mis tavaliselt on pöörduv. MSPVA ja AKE inhibiitori/angiotensiin II antagonistiga kombineerimisel on soovitatav ettevaatus, eeskätt eakate patsientide puhul. Patsientidele tuleb manustada piisavalt vedelikke ja tuleb kaaluda neerufunktsiooni kontrollimist kombineeritud ravi alustamisel ning regulaarsete intervallide järel kogu ravi jooksul.

Probenetsiid: urikosuurilise toime vähenemine.

Alkohol: samaaegne alkoholi tarbimine suurendab riski seedetrakti verejooksu tekkeks.

Ibuprofeen: katseandmed näitavad, et ibuprofeen võib pärssida väikeseannuselise aspiriini toimet trombotsüütide agregatsioonile, kui neid ravimeid manustatakse korraga. Et vastavaid andmeid on vähe ning *ex vivo* andmete ekstrapoleerimine kliinilisse situatsiooni on ei ole kindel, siis ei ole võimalik teha kindlaid järeldusi regulaarse ibuprofeeni kasutamise kohta. Ibuprofeeni ebaregulaarsel kasutamisel ei ole kliiniliselt olulised toimed tõenäolised.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Raseduse viimasel trimestril on atsetüülsalitsüülhappe annuses üle 100 mg/ööpäevas vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Mitmes epidemioloogilises uuringus on salitsülaatide kasutamist esimesel kolmel raseduskuul seostatud väärarengute (suulaelõhe, südame väärarengud) tekke suurenenud ohuga. Tavaliste terapeutiliste annuste kasutamisel on see risk väike: prospektiivses uuringus, kus osales umbes 32000 ema-lapse paari, ei ilmnenud seost väärarengute esinemissageduse suurenemisega.

Salitsülaate tohib raseduse ajal kasutada ainult pärast hoolikat riski ja kasu suhte hindamist.

Salitsülaatide suurte annuste (>300 mg/ööpäevas) kasutamine viimasel kolmel raseduskuul võib viia gestatsiooniaja pikenemiseni, arterioosjuha enneaegse sulgumiseni ja emakakontraktsioonide pärssimiseni. Nii emal kui lapsel on täheldatud suurenenud eelsoodumust verejooksu tekkeks.

Atsetüülsalitsüülhappe suurte annuste (>300mg/ööpäevas) manustamine vahetult enne sünnitust võib põhjustada koljusiseste verevalumite teket, eriti enneaegsetel imikutel.

Väikesed annused (100 mg ööpäevas või vähem): Kliiniliste uuringute alusel peetakse ohutuks ööpäevaseid annuseid 100 mg või vähem, mida kasutatakse piiratud tingimustel sünnitusabis koos patsiendi spetsiaalse jälgimisega.

100 kuni 500 mg ööpäevas: Kliiniline kogemus ööpäevaste annustega 100 kuni 500 mg ei ole piisav, seetõttu kehtivad siinkohal samad soovitusel nagu annuste puhul, mis ületavad 500 mg ööpäevas.

### Imetamine

Salitsülaadid ja nende metaboliidid erituvad väikestes kogustes rinnapiima. Kuna seni ei ole täheldatud ravimi aeg-ajalt kasutamise ebasoodsat mõju lapsele, ei ole tavaliselt vaja rinnaga toitmist katkestada, kui kasutatav annus on väiksem kui 300 mg päevas.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ei ole täheldatud.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed - seedetrakti sümptomid ja suurenenud kalduvus seedetrakti verejooksule - on annusest sõltuvad. Suurenenud kalduvus seedetrakti verejooksule on harva sümptomaatiline.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on liigitatud järgnevalt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Sage: Suurenenud kalduvus verejooksude tekkeks

Harv: Intrakraniaalne verejooks, trombotsütopeenia, agranulotsütoos, aplastiline aneemia

### *Immuunsüsteemi häired*

Harv: Anafülaktilised reaktsioonid

### *Ainevahetus- ja toitumishäired*

Väga harv: Hüpoglükeemia

### *Närvisüsteemi häired*

Harv: Peavalu, pearinglus, segasus, kuulmise halvenemine, tinnitus, mis tavaliselt viitab üleannustamisele

### *Vaskulaarsed häired*

Harv: Hemorraagiline vaskuliit

### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Aeg-ajalt: Riniit, düspnoe

Harv: Bronhospasm, astmahoog

### *Seedetrakti häired*

Sage: Düspepsia, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõrvetised, kõhulahtisus  
Harv: Tugev seedetrakti verejooks, mao või soolte haavandid, mille tagajärjeks võib väga harvadel juhtudel olla perforatsioon

### *Maksa ja sapiteede häired*

Väga harv: Maksaensüümide aktiivsuse tõus

### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Aeg-ajalt: Urtikaaria  
Harv: Stevens-Johnsoni sündroom, Lyell'i sündroom, purpur, nodoosne erüteem, multiformne erüteem, Quincke ödeem

### *Neerude ja kuseteede häired*

Väga harv: Neerufunktsiooni häired

## **4.9 Üleannustamine**

Ägedale atsetüülsalitsüülhappe mürgistusele kaasuvad rasked happe-leelise tasakaalu häired. Ägeda mürgistuse kergemad sümptomid (atsetüülsalitsüülhappe kontsentratsioon plasmas 200...400µg/ml): hüperventilatsioon, kohin kõrvus, iiveldus, oksendamine, kuulmise ja nägemise kahjustus, peavalu, pearinglus, segasusseisund.

Raskete mürgistuse korral (atsetüülsalitsüülhappe kontsentratsioon üle 400µg/ml) võib tekkida deliirium, treemor, hingeldus, higistamine, eksikoos, hüpertermia ja kooma. Letaalse lõppega mürgistuse korral saabub surm hingamisseiskuse tõttu.

Surmav annus on täiskasvanule 10 g, lapsele 3 g atsetüülsalitsüülhapet. Letaalse lõppega mürgistuse korral saabub surm hingamisseiskuse tõttu.

### *Mürgistuse ravi.*

Spetsiifilist antidooti ei ole. Intoksikatsiooni ravi sõltub manustatud ravimi kogusest, patsiendi seisundist ja kliinilistest sümptomitest. Ravimi imendumist on võimalik ennetada standardprotseduuride abil nagu maoloputus ja korduv aktiivsõe manustamine. Alustatakse maoloputusega (ettevaatust, veritsuse oht!). Forsseerida, diureesida, normaliseerida happe-leelise tasakaal. Uriini reaktsioon peab olema aluseline, sellega salitsülaatide ionisatsiooni aste kasvab ja kahaneb tagasidifusiooni hulk tuubuluses. Raske mürgistuse ravi peab toimuma intensiivravi statsionaaris. Kui plasma salitsülaatide sisaldus ületab 700 mikrogrammi/ml, on vajalik hemodialüüs. Tundlikumad patsiendid nagu lapsed ja vanurid võivad vajada hemodialüüsi juba varem. Lisaks võib olla vajalik sümptomaatiline vedelike ja elektrolütide tasakaalu taastamine, termoregulatsiooni normaliseerimine ja hingamisfunktsiooni säilitamine.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Tromboosivastased ained, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid;  
ATC-kood: B01AC06

Atsetüülsalitsüülhappe toimib analgeetiliselt, antipüreetiliselt ja antiflogistiliselt. Lisaks on atsetüülsalitsüülhappel tugev pärssiv toime trombotsüütide agregatsioonile.

Atsetüülsalitsüülhappe muutub organismis aktiivseks metaboliidiks – salitsüülhappeks.

Eksperimentaalsed andmed näitavad, et ibuprofeen võib pärssida väikeses annuses aspiriini mõju toimet trombotsüütide agregatsioonile kui nad doseeritakse üheskoos.

Ühes uuringus, kui ühekordne annus ibuprofeen 400 mg võeti 8 tundi enne või 30 minutit pärast aspiriini doosi manustamist (81mg), vähenenud atsetüülsalitsüülhappe toimet, tromboksaanide formuleerimist või trombotsüütide agregatsiooni ei toimunud. Kuid piirangud nende andmete ja ebatäpsusi ekstrapoleerimisel *ex vivo* andmeid kliinilistes situatsioonides ei tähendata, eeldavad, et

kindlaid järeldusi on võimalik teha regulaarselt ibuprofeeni kasutades ja kliiniliselt oluline toime peetakse ebatõenäoliseks juhuslikul ibuprofeeni kasutamisel.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Atsetüülsalitsüülhappe imendumine kiiresti ja täielikult. Atsetüülsalitsüülhappe hüdroliisub organismis kiiresti salitsüülhappeks. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub atsetüülsalitsüülhappel 10...20 min pärast ja salitsülaadidel 40...120 min pärast (salitsülaadid kokku). Seonduvus plasmavalkudega 49...70% atsetüülsalitsüülhappel ja 66...98% salitsüülhappel. Pärast atsetüülsalitsüülhappe manustamist leidub salitsüülhappet rinnapiimas, liigvõris ja sünoviaalvedelikus, toimeaine läbib platsentaarbarjääri.

Atsetüülsalitsüülhappe peamised metaboliidid peale salitsüülhappe on glütsiinkonjugaat (salitsüülhappe eeter – ja esterglükuroniidid (salitsüülfenoolglükuroniid ja salitsüülglükuroniid), aga ka salitsüülhappe oksüdatsioonil tekkiv gentisiinhape ja selle glütsiinkonjugaat.

Atsetüülsalitsüülhappe poolväärtusaeg on ainult mõni minut, salitsüülhappel pärast 0,5 g atsetüülsalitsüülhappe manustamist 2 tundi, 1 g korral 4 tundi ja 5 g puhul pikeneb see 20 tunnini. Metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### *Krooniline toksilisus*

Atsetüülsalitsüülhappe ja tema metaboliit salitsüülhappe toimivad oma toime mehhanismi kaudu limaskesti ärritavalt. Ja seetõttu võib juba terapeutilistes annustes tekkida veritsus mao – ja sooletraktis. Krooniline kasutamine võib viia aneemia tekkimiseni. Haavandid mao– ja sooletraktis võivad viia ohtliku verekaotuseni. Loomkatsetes on ilmnunud ägeda ja kroonilise kasutamise korral suurtes annustes neerukahjustused.

### *Mutageenne toime*

*In vivo* ja *in vitro* katsetes ei omanud mutageenset toimet. Pikaajalisel uuringul hiirtel ja rottidel ei ilmnunud atsetüülsalitsüülhappe tumorigeenne toime.

### *Reproduktsoonitoksilisus.*

Mitmetes loomkatsetes on salitsülaadid omanud teratogeenset toimet. Salitsülaadid ja tema metaboliidid erituvad vähesel määral rinnapiima. Kuna toime imikule ei ole selge, tuleks pikemaajalisel ravimi kasutamisel rinnaga toitmine katkestada. Ravimi lühiajalisel kasutamisel ei katkestamine vajalik.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos, pulbristatud tselluloos

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/Alumiinium blister, mis sisaldab 50 tabletti.  
PVC/Alumiinium blister mis sisaldab 100 tabletti.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Ei kohaldata.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ratiopharm GmbH  
Graf-Acro-Str. 3  
89079 Ulm  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

049294

## **9. ESMASE MÜÜGILOA/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

14.06.1999/27.06.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014