

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Thrombo ASS, 100 mg gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 gastroresistentne tablett sisaldab 100 mg atsetüülsalitsüülhapet (ASH).

INN. *Acidum acetylsalicylicum*

Teadaolevat toimet omav abaine:

Laktoosmonohüdraat 60 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett

Valge, ümmargune, kaksikkumer, poolitusjooneta gastroresistentne tablett.

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

Annustamine

Täiskasvanud

Stenokardiaga patsientidel müokardiinfarkti tekkeohu vähendamiseks:

75...300 mg atsetüülsalitsüülhapet ööpäevas.

Müokardiinfarktjärgse retsidiivi tekkeohu vähendamiseks:

75...300 mg atsetüülsalitsüülhapet ööpäevas.

Tromboosi profülaktikaks pärast pärgarterite kirurgilist operatsiooni, nt pärgarterite šunteerimine:

75...300 mg atsetüülsalitsüülhapet ööpäevas.

Transitoorse ajuisheemia ja ajuinfarkti sekundaarseks profülaktika:

75...300 mg atsetüülsalitsüülhapet ööpäevas.

Esmase müokardiinfarkti riski vähendamine kardiovaskulaarsete riskitegurite kaasnemisel (nt stenokardia või müokardiinfarkt diabeediga patsientidel):
100...300 mg atsetüülsalitsüülhapet ööpäevas. Vajadusel võib arst annust vähendada (75 mg atsetüülsalitsüülhapet ööpäevas).

Lapsed

Atsetüülsalitsüülhapet ei tohi manustada alla 12-aastastele lastele, va arsti ette kirjutusel (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos piisava koguse vedelikuga koos toiduga või ilma. Gastroresistentse katte tõttu ei tohi tablette poolitada.

Ravi kestus

Manustatakse pikaajaliseks raviks võimalikult madalas annuses.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes,
- Ülitundlikkus (allergia, astmahood) teiste salitsülaatide või mittesteroidsete valuvaigistite/reumavastaste ainete (MSPVA) suhtes;
- Mao- ja soolehaavandid;
- Hemorraagiline diatees, trombotsütopeenia, hemofiilia;
- Neerupuudulikkus ja oksaluuria;
- Raskekujuline maksapuudulikkus;
- Raskekujuline südamepuudulikkus, mis ei allu piisavalt ravile;
- Samaaegne ravi metotreksaadiga annuses 15 mg nädalas või enam;
- Raseduse viimane trimester.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Atsetüülsalitsüülhapet tuleb kasutada ettevaatusega järgnevate seisundite esinemise korral:

- ülitundlikkus valuvaigistavate/põletikuvastaste/antireumaatiliste ravimite suhtes;
- muud allergiad (nt nahareaktsioonid, sügelus, urtikaaria);
- kopsuastma, heinapalavik, nina limaskestade turse (nina polüübid), krooniline hingamisteede haigus;
- samaaegne ravi antikoagulantidega (nt kumariini derivaadid, hepariin, va ravi väikesaannuselise hepariiniga);
- geneetiliselt määratletud glükoos-6-fosfaat-dehüdrogenaasi puudulikkus (hemolüütiline aneemia);
- seedetrakti kaebused (nt gastriit);
- anamneesis seedetrakti haavand või kaksteistsõrmiksoole haavand või seedetrakti verejooks;
- neeru- ja/või maksatalitlusehäire.

Enne kirurgilist protseduuri (isegi enne väikesemahulist protseduuri, nt hambakirurgia) tuleb arsti teavitada Thrombo ASS'i kasutamisest ja arvesse võtta ravimi trombotsüütide agregatsiooni pärssiv toime.

Hüübimisaeg võib pikeneda.

Vältida tuleb teiste salitsülaatide või teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite samaaegset kasutamist.

ASH suurte annuste kasutamisel mitme aasta vältel ei saa välistada neerukahjustust. Neerufunktsiooni tuleb regulaarselt jälgida.

Trombolüütilist ravi saavaid patsiente tuleb jälgida välise või sisemise veritsuse sümptomite (nt verevalumid) suhtes.

Väikeseannuseline atsetüülsalitsüülhappe vähendab kusihaape eritumist. See võib põhjustada podagra ägenemist eelsoodumusega patsientidel.

Lastel ja noorukitel on üksikjuhtudel täheldatud atsetüülsalitsüülhappe kasutamise ajal eluohtlikke tüsistusi, millega kaasub kauakestev oksendamise, dehüdratsioon, pärsitud teadvus ja krambid (Reye' sündroom), mis vajavad viivitamatut intensiivravi. Siiski põhjuslikku seost kindlate ravimitega ei ole tõestatud.

See ravimpreparaat sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesinevate pärilike haigustega nagu galaktoosi talumatus, Lapp-laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

ASH samaaegne kasutamine teiste ravimitega võib nende toimeid tugevdada või vähendada.

Tugevneb:

- verehüübivust vähendavate ja tromboosivastaste ravimite (nt kumariini derivaatide, hepariini, dipüridamooli, sulfiinpürasooni) toime;
- trombivastaste ravimite toime, nt tiklopidiin, klopidogreel, hüübimisaja pikenemine;
- sulfonüüluurea-derivaatide hüpoplükeemiline toime;
- mittesteroidsete põletiku- ja reumavastaste ravimite toimed ja kõrvaltoimed;
- metotreksaadi toime ja kõrvaltoimed;
- seedetrakti veritsuse oht, kui samaaegselt kasutatakse glükokortikoide, selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (nt sertraliin, paroksetiin) või alkoholi;
- digoksiini, barbituraatide ja liitiumi tase vereplasmas;
- sulfoonamiidi ja sulfoonamiidi kombinatsioonid, sh kotrimoksasooli toime;
- trijoodtüroniini toime;
- valproehappe toime.

Nõrgeneb:

- aldosterooni antagonistide toime (spironolaktooni ja kanrenoon);
- lingudiureetikumide toime (furosemiid);
- urikosuuriliste ravimite (probenetsiid, sulfiinpürasoon) toime;
- AKE inhibiitorite toime.

Atsetüülsalitsüülhappe suurte annuste korral, so 3 g/ööpäevas.

Tetratsükliiniga samaaegsel manustamisel võivad moodustuda mitteimenduvad kompleksid. Seetõttu peab manustamise vahe olema vähemalt 1...3 tundi.

Ettevaatus on vajalik tsüklosporiiniga samaaegsel manustamisel.

Ekspimentaalsed andmed lubavad oletada, et ibuprofeeni koosmanustamine võib pärssida atsetüülsalitsüülhappe väikese annuse toimet trombotsüütide agregatsioonile.

Piiratud andmed ja *ex vivo* andmete tõlgendamise ebakindlus kliinilistes olukordades tähendab, et ibuprofeeni pideva kasutamise kohta ei saa teha kindlaid järeldusi.

Tõenäoliselt ei ole ibuprofeeni aeg-ajalt kasutamisel kliiniliselt olulist toimet (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epidemioloogiliste uuringute andmed viitavad atsetüülsalitsüülhappe varajases raseduse järgus manustamise ja väärengute (suulalõhe, südame vääreng) suurenenud tekkeohule, terapeutilises annusevahemikus on tekkeoht väike (ööpäevad annused 50 mg ja 150 mg).

Atsetüülsalitsüülhappe analgeetilises annuses raseduse viimasel trimestris võib põhjustada gestatsiooni pikenemist tingituna protaglandiinide sünteesi pärssimisest ning raseduse 28...30 nädalal Botalli

arterioosjuha enneaegset sulgumist. Sellised annused võivad põhjustada verejookse lootel ja emal, ning koljusisest verejooksu enneaegsetel vastsündinutel kui manustada vahetult enne sünnitust. Käesolev kogemus ASH kasutamise kohta teises ja kolmandas trimestris annuses 50...150 mg ööpäevas ei tõenda tokolüüsi teket, kalduvust veritsemisele või Botalli arterioosjuha enneaegset sulgumist.

Puuduvad andmed 150...300 mg annuse kohta.

1. ja 2.trimester

Esimese ja teise trimestri ajal tohib Thrombo ASS kasutada ainult arsti ettekirjutusel põhjendatud näidustuse korral.

3.trimester

Theombo ASS'i kasutamine viimase trimestri ajal on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Salitsülaadid ja selle metaboliidid erituvad väikestes kogustes rinnapiima. Kuna seni ei ole täheldatud ravimi aeg-ajalt kasutamise kahjulikku mõju lapsele, ei ole vaja lühiajalise kuni 150 mg annuse kasutamise korral rinnaga toitmist katkestada. Pikaajalise või suurte annuste (enam kui 150 mg ööpäevas) kasutamisel tuleb rinnaga toitmine katkestada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Thrombo ASS ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt nende raskusastmele ja esinemissagedusele:

Väga sage: ($\geq 1/10$)

Sage: ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt: ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv: ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv: ($< 1/10\ 000$)

Teadmata: (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: veritsusaja pikenemine, trombotsütopeenia.

Pikenenud veritsusajaga verejooksud, nagu ninaverejooks, igemete veritsus ja naha veritsus. Sümptomid võivad püsida 4...8 päeva pärast ravi lõpetamist atsetüülsalitsüülhappega.

Harva kuni väga harva on teatatud raskekujulisest veritsemisest nagu ajusisene veritsus, eriti eakatel ravimata hüpertensiooni ja/või samaaegse hüübimisvastase raviga, üksikutel juhtudel võib olla eluohtlik. Hemolüüsi või hemolüütilist aneemiat on täheldatud raskekujulise glükoos-6-fosfaat-dehüdrogenaasi puudulikkusega patsientidel.

Immuunsüsteemi häired:

Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid, nt bronhospasm ja nahareaktsioonid.

Harv: ülitundlikkusreaktsioonid (üksikutel juhtudel eksudatiivne multivormne erüteem), kaasnedes võib vererõhu langus, düspnoe, anafülaktilised reaktsioonid ja angioneurootiline ödeem, eriti astmaga patsientidel.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv: hüpoplükeemia.

Atsetüülsalitsüülhape vähendab kusiha eritumist. See võib põhjustada podagra ägenemist eelsoodumusega patsientidel.

Närvisüsteemi häired

Üleannustamise sümptomid võivad olla: peavalu, vertiigo, segasus, kuulmishäired või kõrvakohin, eriti lastel ja eakatel (vt ka lõik 4.9).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: astmahoo vallandumine.

Seedetrakti häired

Sage: seedetrakti häired nagukõrvetised, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu ja kõhulahtisus, samuti latentne seedetrakti veritsus (mikroveritsus).

Aeg-ajalt: seedetrakti veritsus, samuti seedetrakti põletik ja seedetrakti haavandid, mis harvadel juhtudel võivad perforeruda.

Raskekujulise maoveritsuse sümptomiteks võivad olla musta värvi väljaheide või veriokse. Sel juhul tuleb viivitamatult arsti teavitada.

Thrombo ASS'i pikaajaline manustamine võib põhjustada rauavaegust, mis on tingitud verekaotusest seedetrakti kaudu.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: maksaensüümide taseme tõus.

Neerude ja kuseteede häired

Harv: suuremate annuste manustamine pikemate perioodide vältel võib põhjustada neerukahjustust.

Väga harv: äge neerupuudulikkus.

Kõrvaltoimete esinemissagedus tõus on annusest sõltuv.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üldiselt tuleb eristada atsetüülsalitsüülhappe krooniline üleannustamine, millega kaasneb enamasti kesknärvisüsteemi häired nagu uimasus, vertiigo, segasus ja iiveldus (salitsülism), ägedast mürgistusest.

Atsetüülsalitsüülhappega ägeda mürgistuse korral on kõige olulisem aspekt happe-aluse tasakaalu raske häire. Isegi terapeutilise annusega tekib higamissageduse tõusust respiratoorne alkaloos. Seda kompenseeritakse vesinikkarbonaadi suurenenud eritumisega neerude kaudu, vere pH on normi piires. Toksiliste annuste korral ei see kompensatsioonimehhanism piisav ja samuti vere pH, kuna vesinikkarbonaadi kontsentratsioon langeb. Vere PCO₂ väärtused võivad olla normi piires. Kliiniline pilt tõenäoliselt viitab metaboolsele atsidoosile. Tegelikult on see respiratoorse ja metaboolse atsidoosi kombinatsioon. Põhjused on järgnevad:

Toksilisest annusest tingitud hingamishäire, happe kogunemine, osaliselt tingitud eritumise vähenemisest neerude kaudu (etüülhape ja fosforhape, samuti salitsüülhappe, piimhappe, äädikhappe, jt), mis põhjustab süsivesikute biotransformatsioonihäire. Lisaks esineb elektrolüütide tasakaaluhäire. Esineb kaaliumi kadu.

Ägeda mürgistuse sümptomid

Kergekujulise ägeda mürgistuse sümptomid (200...400 µg/ml):

Happe-aluse tasakaaluhäire, elektrolüütide tasakaaluhäire (nt kaaliumi kadu), hüpoglükeemia, nahalööve, samuti seedetrakti veritsus, hüperventilatsioon, tinnitus, iiveldus, oksendamine, nägemis- ja kuulmishäired, peavalu, vertiigo ja segasus.

Raskekujulise mürgistuse korral (enam kui 400 µg/ml) võivad esineda deliirium, treemor, düspnoe, tugev higistamine, eksikoos, hüpertermia ja kooma.

Surmava mürgistuse korral saabub surm hingamispuudulikkuse tagajärjel.

Mürgistuse ravi

Atsetüülsalitsüülhappega mürgistuse ravi sõltub mürgistuse raskusastmest, staadiumist ja kliinilistest sümptomitest. Need kattuvad üldiste meetmetega, et vähendada toimeaine imendumist, jälgida vee ja elektrolüütide tasakaalu ning kehatemperatuuri ja hingamist.

Oluline on eritumise kiirendamine ja happe-aluse tasakaalu ning elektrolüütide tasakaalu normaliseerimine. Naatriumvesinikkarbonaadi ja kaaliumkloriidi intravenoosne manustamine, samuti diureetikumide manustamine. Uriin peab olema aluseline, et suurendada salitsülaatide ioniseerumist ja vähendada tubulaarset imendumist.

Rangelt soovitatav on verenäitajate jälgimine (pH, PCO₂, vesinikkarbonaat, kaalium, jt).

Rasketel juhtudel võib olla vajalik intensiivravi (aluseline forsseeritud diurees, hemodialüüs), krampide korral diasepaami manustamine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, välja arvatud hepariin
ATC-kood: B01AC06

Farmakodünaamilise toimed

Atsetüülsalitsüülhappe antitrombootiline toime põhineb tromboksaan A₂-sünteesi pärssimises trombotsüütides. See saavutatakse tsüklooksügenaasi asetüleerimisel, mille tulemusel tromboksaan-A₂ süntees (trombotsüütide agregatsioon – prostaglandiinide toetus ja vasokonstriksioon) inhibeeritakse trombotsüütides. See on pöördumatu toime ja tavaliselt püsib trombotsüütide 8-päevase elutsükli vältel.

Uued kliinilised kogemused kinnitavad atsetüülsalitsüülhappe tromboosivastast toimet isegi väikeste annustega.

Atsetüülsalitsüülhapet kasutatakse ka harva esineva Kawasaki sündroomi raviks. Vastav annus pärineb teaduslikust kirjandusest.

Atsetüülsalitsüülhappe kuulub ka mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) rühma, millele esinevad analgeetilised, antipüreetilised ja antiflogistilised omadused, kuna inhibeerib prostaglandiinide sünteesi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Eksperimentaalsete andmete alusel võib eeldada, et ibuprofeen inhibeerib väikeses annuses atsetüülsalitsüülhappe trombotsüütide agregatsiooni tekitava toime, kui neid manustatakse samaaegselt. Ühes uuringus, kus ühekordselt manustati 400 mg ibuprofeeni 8 tundi enne või 30 minutit pärast kiirelt vabanevat atsetüülsalitsüülhappe annust (81 mg), ilmnis atsetüülsalitsüülhappe toime nõrgenemine tromboksaani tekkele või trombotsüütide agregatsioonile. Andmed on piiratud ja *ex vivo* andmete tõlgendamine kliinilisse praktikasse ei sisalda kindlaid seisukohti ibuprofeeni pideva kasutamise kohta ning kliiniliselt mitteoluline toime on seotud tõenäoliselt ibuprofeeni juhusliku kasutamisega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Gastroresistentse tableti manustamise järgselt imendub atsetüülsalitsüülhappe kaksteistsõrmiksooles. Maksimaalne tase vereplasmas saabub 3 tundi pärast manustamist.

Jaotumine

Seondumine vereplasma valkudega sõltub kontsentratsioonist: on saadud väärtused 49%...70% (atsetüülsalitsüülhappe) ja 66% ...98% (salitsüülhappe), vastavalt. Thrombo ASS gastroresistentsed tabletid on bioekvivalentsed atsetüülsalitsüülhappe vesilahusega, kusjuures eriline ravimvorm tagab poolväärtusaja pikenemise 2 tunnilt 4 tunnile.

Salitsüülhape läbib platsentat ja eritub rinnapiima.

Biotransformatsioon

Atsetüülsalitsüülhappe hüdrolüüsitakse peamiselt maksas, kuid ka soolestiku limaskestas ensüümide abil salitsüülhappeks. Edasiselt salitsüülhappe glükuroniseeritakse maksas.

Eritumine

Salitsüülhappe eritumine (85 % aluselise ja 10 % happelise uriiniga) nagu ka tema konjugaatide ja derivaatide eritumine toimub peamiselt neerude kaudu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliiniliste katsete tulemused saadi pärast suukaudset, intranasaalset, subkutaanset ja intravenooset manustamist hiirtele, rottidele, merisigadele, küülikutele ja koertele.

Kroonilise toksilisuse uuringutes, milles kasutati atsetüülsalitsüülhappe terapeutilisi annuseid inimesel, ei täheldatud märkimisväärseid erinevusi, võrreldes kontrollrühmaga.

In vitro katsed ei näidanud atsetüülsalitsüülhappe võimalikku mutageenset toimet.

Hiirte ja rottidega läbiviidud katsed ei tõestanud atsetüülsalitsüülhappe võimalikku kantserogeenset toimet.

Reproduktsioonitoksilisus:

Loomkatsetes (roti ja koeraga), milles kasutati atsetüülsalitsüülhappe suuri annuseid, esines teratogeenseid toimeid. Prenataalse kokkupuute järgselt kirjeldati järglastel implantatsioonihäiret, embrüo- ja lootetoksilist toimet, samuti õppimisvõime häiret.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalne tselluloos

Kolloidne ränidioksiid, veevaba

Kartulitärklis

Talk

Triatsetiin

Metakrüülhappe/etüülakrülaadi kopolümeeri (1:1) 30% dispersioon.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida blister välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiinium blister

Pakendis 30 või 100 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER

221298

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

4.02.2005/28.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015