

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMIPREPARAADI NIMETUS

Aspirin, 500 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 500 mg atsetüülsalitsüülhapet.

INN. *Acidum acetylsalicylicum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Valu. Palavik. Reumaatilised haigused.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Arstiga konsulteerimata ei tohi atsetüülsalitsüülhapet võtta kauem kui 3...5 päeva.

Annustamine

Täiskasvanud ja üle 12-aastased lapsed: 500...1000 mg ühekordse annusena, mida võib korrata 4...8 tunni järel. Maksimaalset ööpäevast annust 4 g ei tohi ületada.

Alla 12-aastastele lastele ei sobi Aspirin 500 mg tabletid toimeaine suure sisalduse tõttu. Üldiselt on atsetüülsalitsüülhappe soovitatav ööpäevane annus alla 12-aastastel lastel ligikaudu 60 mg/kg kehakaalu kohta jagatuna 4...6 annuseks, st umbes 15 mg/kg iga 6 tunni või 10 mg/kg iga 4 tunni järel. Tahtmatu manustamise või lastel kasutamise kohta vt ka lõik 4.4.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tablette tuleb eelistatavalt manustada pärast sööki koos piisava koguse vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

Atsetüülsalitsüülhapet ei tohi kasutada järgnevatel juhtudel:

- ülitundlikkus toimeaine, teiste salitsülaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- anamneesis salitsülaatide või sarnase toimega ainete (eriti mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite) poolt esile kutsutud astma;
- ägedad seedetrakti haavandid;
- hemorraagiline diatees;
- raske neerupuudulikkus;
- raske maksapuudulikkus;
- raske südamepuudulikkus;
- kombinatsioonis metotreksaadiga annuses 15 mg nädalas või rohkem (vt lõik 4.5);

- raseduse viimane trimester.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Atsetüülsalitsüülhapet tuleb kasutada ettevaatusega järgnevate seisundite esinemise korral:

- ülitundlikkus valuvaigistavate/põletikuvastaste/antireumaatiliste ravimite või teiste allergeenide suhtes;
- anamneesis seedetrakti haavand, kaasa arvatud krooniline või korduv haavandtõbi või seedetrakti verejooks;
- samaaegne ravi antikoagulantidega (vt lõik 4.5);
- neerufunktsiooni või südame-veresoonkonna tsirkulatsioonihäirega patsientidel (nt renovaskulaarne haigus, kongestiivne südamepuudulikkus, hüpovoleemia, ulatuslik lõikus, sepsis või ulatuslikud hemorraagilised episoodid), kuna atsetüülsalitsüülhape võib lisaks suurendada riski neerukahjustuse ja ägeda neerupuudulikkuse tekkeks;
- maksafunktsiooni häire.

Atsetüülsalitsüülhape võib vallandada bronhospasmi ja esile kutsuda astmahooge või muid ülitundlikkusreaktsioone. Riskifaktoriteks on olemasolev bronhiaalastma, heinapalavik, ninapolüübid või krooniline hingamisteede haigus. See kehtib ka patsientide puhul, kellel tekivad allergilised reaktsioonid (nt nahareaktsioonid, sügelus, urtikaaria) teiste ainete suhtes.

Trombotsüütide agregatsiooni inhibeeriva toime tõttu, mis püsib mitu päeva pärast manustamist, võib atsetüülsalitsüülhape luua eelsoodumuse verejooksude tekkeks kirurgiliste operatsioonide ajal või nende järgselt (kaasa arvatud väiksemad kirurgilised protseduurid, nt hamba ekstraktsioon).

Väikestes annustes vähendab atsetüülsalitsüülhape kusihae eritumist. See võib vallandada podagra hooge eelsoodumusega patsientidel.

Atsetüülsalitsüülhapet sisaldavaid ravimeid ei ole soovitatav kasutada lastel ja alla 16-aastastel noorukitel palavikuga või ilma palavikuta kulgevate viirusinfektsioonide korral. Teatud viirushaiguste, eriti A ja B gripi ning tuulerõugete korral võib tekkida Reye sündroom, mis on väga harvaesinev, kuid võimalik, et eluohtlik seisund, mis nõuab kohest meditsiinilist sekkumist. Risk sündroomi tekkeks võib suureneeda atsetüülsalitsüülhappe samaaegsel kasutamisel, kuid otsest seost ei ole tõestatud. Kui eelpoolnimetatud haigustega kaasneb kauakestev oksendamine, entsefalopaatia ja maksafunktsiooni häired, siis võib see viidata Reye sündroomile.

Raske glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi (G6PD) puudulikkusega patsientidel võib atsetüülsalitsüülhape esile kutsuda hemolüüsi või hemolüütilist aneemiat. Hemolüüsi tekkeriski suurendada võivad faktorid on nt atsetüülsalitsüülhappe kõrge annus, palavik või ägedad infektsioonid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vastunäidustatud kombinatsioonid

Metotreksaat annuses 15 mg nädalas või rohkem:

metotreksaadi hematoloogilise toksilisuse suurenemine (metotreksaadi renaalse kliirensi vähenemine põletikuvastaste ravimite toimel üldiselt ja metotreksaadi väljatõrjumine seosest plasmavalkudega salitsülaatide poolt) (vt lõik 4.3).

Kombinatsioonid, mille puhul on vajalik ettevaatusabinõude rakendamine

Metotreksaat annuses alla 15 mg nädalas:

metotreksaadi hematoloogilise toksilisuse suurenemine (metotreksaadi renaalse kliirensi vähenemine põletikuvastaste ravimite toimetel üldiselt ja metotreksaadi väljatõrjumine seosest plasmavalkudega salitsülaatide poolt).

Antikoagulandid, trombolüütikumid/teised trombotsüütide agregatsiooni/hemostaasi inhibiitorid:

suurenenud verejooksuohu.

Muud mittesteroidsed põletikuvastased ravimid koos salitsülaatide suurte annustega: sünergistliku toime tõttu suurenenud oht haavandite ja seedetrakti verejooksude tekkeks.

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSTI):

võimaliku sünergistliku toime tõttu suurenenud oht seedetrakti ülaosa verejooksude tekkeks.

Digoksiin:

vähenenud eritumise tõttu neerude kaudu suureneb digoksiini plasmakontsentratsioon.

Diabeedivastased ravimid, nt insuliin, sulfonüüluurea preparaadid:

hüpoglükeemilise toime suurenemine atsetüülsalitsüülhappe suurte annuste toimetel atsetüülsalitsüülhappe hüpoglükeemilise toime ja sulfonüüluurea väljatõrjumise tõttu seosest plasmavalkudega.

Diureetikumid kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappe suurte annustega:

glomerulaarfiltratsiooni vähenemine renaalsete prostaglandiinide vähenenud sünteesi tõttu.

Süsteemsed glükokortikosteroidid, välja arvatud hüdrokortisoon, mida kasutatakse asendusravina Addisoni tõve korral:

salitsülaatide sisalduse vähenemine veres glükokortikosteroidid-ravi ajal ja salitsülaatide üleannustamise oht pärast selle ravi lõppu, salitsülaatide suurenenud eritumise tõttu glükokortikosteroidide toimetel.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappe suurte annustega:

glomerulaarfiltratsiooni vähenemine vasodilatorsete prostaglandiinide pärssimise tõttu. Lisaks antihüpertensiivse toime vähenemine.

Valproehape:

valproehappe suurenenud toksilisus väljatõrjumise tõttu seosest plasmavalkudega.

Alkohol:

atsetüülsalitsüülhappe ja alkoholi aditiivse toime tõttu suureneb seedetrakti limaskestast kahjustus ja pikeneb veritsusaeg.

Urikosuurilised ained, nagu bensbromaroon, probenetsiid:

urikosuurilise toime vähenemine (konkureeriv kusihappe tubulaarne eliminatsioon).

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine võib avaldada kahjulikku toimet raseduse ja/või embrüo/loote arengule. Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad, et prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite kasutamisel raseduse varajases staadiumis suureneb risk nurisünnituse ja väärarengute tekkeks. Arvatakse, et risk kasvab annuse suurenemise ja ravi kestuse pikenedes. Olemasolevad andmed ei näita otsest seost atsetüülsalitsüülhappe manustamise ja suurenenud nurisünnituse riski

vahel. Olemasolevad epidemioloogilised andmed atsetüülsalitsüülhappe väärenguid põhjustava toime kohta on ebapiisavad, kuid siiski ei saa välistada suurenenud riski gastroskiisi tekkeks. Prospektiivses uuringus raseduse varajases staadiumis (1. - 4. kuul) kasutamise kohta, milles osales ligikaudu 14 800 ema-lapse paari, ei ilmnenud seoseid atsetüülsalitsüülhappe kasutamise ja väärengute esinemissageduse suurenemise vahel. Loomkatsetes on ilmnenud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Raseduse 1. ja 2. trimester

Atsetüülsalitsüülhapet sisaldavaid ravimeid ei tohi kasutada raseduse esimese ja teise trimestri ajal, kui see ei ole hädavajalik. Kui atsetüülsalitsüülhapet sisaldavaid ravimeid kasutavad naised, kes soovivad raseduda või kelle rasedus on esimeses või teises trimestris, peaks kasutatav ravimi annus olema võimalikult väike ja ravi kestvus võimalikult lühike.

Raseduse 3. trimester

Kõigi prostaglandiini sünteesi inhibiitorite toimel võivad raseduse kolmandal trimestril avalduda lootel:

- kardiopulmonaalne toksilisus (arterioosjuha enneaegne sulgumine ja pulmonaalne hüpertensioon);
- neerude düsfunktsioon, mis võib areneda neerupuudulikkuseks koos oligohüdrarnioni kujunemisega;

Prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid võivad põhjustada raseduse lõpus emal ja lapsel:

- võimalikku veritsusaja pikenemist ehk neil on hüübimisvastane toime, mis võib esineda isegi väga väikeste annuste korral;
 - emakakontraktsioonide pärssumist, mille tulemusel võib sünnitus hilineda või pikale venida.
- Seega on atsetüülsalitsüülhappe raseduse viimasel trimestril vastunäidustatud.

Imetamine

Salitsülaadid ja selle metaboliidid erituvad väikestes kogustes rinnapiima.

Kuna ravimi juhukasutamisel ei ole seni täheldatud ebasoodsat mõju imikule, ei ole tavaliselt vaja rinnaga toitmist katkestada. Ent ravimi regulaarsel või suurte annuste kasutamisel tuleb rinnaga toitmine varakult katkestada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole täheldatud toimet autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ülemise ja alumise seedetrakti häired nagu düspepsia sümptomid, seedetrakti ärritusnähud, kõhuvalu, harva seedetrakti põletik ning seedetrakti haavand, mis võib, kuigi väga harva, põhjustada seedetrakti haavandi verejooksu ja perforatsiooni koos vastavate laboratoorsete näitajate ja kliiniliste sümptomitega.

Trombotsüütide agregatsiooni inhibeeriva toime tõttu võib atsetüülsalitsüülhapet seostada verejooksuohu suurenemisega. Täheldatud on selliseid verejooksu nagu perioperatiivne hemorraagia, hematoomid, ninaverejooks, urogenitaaltrakti verejooksud ja igemete veritsus.

Teatatud on ka harva ja väga harva esinenud tõsistest verejooksudest nagu seedetrakti hemorraagia, aju hemorraagia (eriti kontrollimata hüpertensiooniga ja/või samaaegselt vere hüübimist pärssivaid aineid tarvitanud patsientidel), mis võivad üksikjuhtudel olla ka eluohtlikud.

Hemorraagia võib põhjustada (nt varjatud mikroverejooksu tõttu) ägedat ja kroonilist posthemorraagilist aneemiat/rauavaegusaneeemiat koos vastavate laboratoorsete näitajatega ja selliste kliiniliste sümptomitega nagu jõuetus, kahvatus, hüpoperfusioon.

Ilmneda võivad ülitundlikkusreaktsioonid koos vastavate laboratoorsete näitajate ja kliiniliste sümptomitega, sealhulgas astma sündroom, kerged kuni keskmise raskusega nahka, hingamisteid, seedetrakti ja südameveresoonkonda mõjutavad reaktsioonid, mille sümptomiteks võivad olla lööve, nõgestõbi, turse, sügelus, riniit, ninakinnisus, kardiorespiratoorne distress ning väga harvadel juhtudel rasked reaktsioonid, sh anafülaktiline šokk.

Väga harva on teatatud mööduvast maksakahjustusest koos maksa transaminaaside tõusuga.

On teatatud peapööritusest ja tinnitusest, mis võivad olla üleannustamise sümptomid.

Raske glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi (G6PD) puudulikkusega patsientidel on teatatud hemolüüsi ja hemolüütilise aneemia tekkest.

Teatatud on neerukahjustuse ja ägeda neerupuudulikkuse tekkest.

4.9 Üleannustamine

Salitsülaatide toksilisus (mürgistuse võib põhjustada annus >100 mg/kg/päevas manustatuna enam kui 2 päeva jooksul) võib põhjustada ravist tingitud kroonilise mürgistuse või potentsiaalselt eluohtliku ägeda mürgistuse (üleannustamise korral) tulenevalt alates juhuslikust manustamisest laste puhul kuni raviga kaasneva mürgistuseni.

Krooniline salitsülaatide mürgistus võib olla hiiliv, kuna selle sümptomid on mittespetsiifilised. Kerge krooniline salitsülaatide mürgistus ehk salitsülism tekib tavaliselt ainult pärast suurte annuste korduvat manustamist. Sümptomiteks on peapööritus, tinnitus, kuulmislanguus, higistamine, iiveldus, oksendamine, peavalu ja segasusseisund, mis alluvad annuse vähendamisele. Tinnitus võib esineda plasmakontsentratsioonidel 150...300 mikrogrammi/ml. Tõsisemad kõrvaltoimed tekivad kontsentratsioonidel üle 300 mikrogrammi/ml.

Ägeda mürgistuse põhিতunnuseks on raske happe-alus tasakaalu häire, mis võib varieeruda olenevalt patsiendi eest ja mürgistuse intensiivsusest. Lastel avaldub see eelkõige metaboolse atsidoosina. Mürgistuse intensiivsust ei saa hinnata ainult plasmakontsentratsiooni alusel. Atsetüülsalitsüülhappe imendumine võib olla viivitatud aeglustunud mao tühjenemise, konkrementidekke või ravimi enterokatte tõttu. Atsetüülsalitsüülhappe mürgistuse ravis tuleb lähtuda selle ulatusest, intensiivsusest ja kliinilistest sümptomitest ning üldistest mürgistuse ravi põhimõtetest. Valdavad meetmed on ravimi kiirendatud eemaldamine ja samuti ka elektrolüütide ning happe-alus tasakaalu taastamine.

Tulenevalt salitsülaatide mürgistuse keerulisest patofüsioloogilisest mehhanismist võivad mürgistuse sümptomid/uuringute leiud olla järgmised:

Sümptomid	Uuringute leiud	Ravivõtted
KERGE KUNI KESKMINE MÜRGISTUS		Maoloputus, korduv aktiveeritud söe manustamine, forsseeritud leeliseline diurees
Tahhüpnos, hüperventilatsioon, respiratoorne alkaloos	Alkaleemia, alkaluuria	Vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu korrigeerimine
Diafoores		
Iiveldus, oksendamine		
KESKMISE RASKUSEGA KUNI RASKE MÜRGISTUS		Maoloputus, korduv aktiveeritud söe manustamine, forsseeritud leeliseline diurees, raskematel juhtudel hemodialüüs
Respiratoorne alkaloos	Atsideemia, atsidiuria	Vedeliku ja elektrolüütide

kompensatoorse metaboolse atsidoosiga		tasakaalu korrigeerimine
Hüperpüreksia		Vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu korrigeerimine
Respiratoorsed häired: alates hüperventilatsioonist ja mittekardiogeensest kopsutursest kuni hingamisseiskuse ja lämbumiseni		
Kardiovaskulaarsed häired: alates südamerütmihäiretest ja hüpotensioonist kuni südameseiskuseni	Nt vererõhu ja EKG muutused	
Vedeliku ja elektrolüütide kaotus: alates dehüdratatsioonist ja oliguuriast kuni neerupuudulikkuseni	Nt hüpokaleemia, hüpernatreemia, hüponatreemia, neerufunktsiooni muutused	Vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu korrigeerimine
Glükoosi ainevahetuse häired, ketoos	Hüperglükeemia, hüpopglükeemia (eriti lastel), ketoonide taseme tõus	
Tinnitus, kuulmislangus		
Seedetrakti häired: seedetrakti verejooks		
Hematoloogilised häired: alates trombotsüütide agragatsiooni inhibeerimisest kuni koagulopaatiani	Nt protrombiiniaja pikenemine, hüpoprotrombineemia	
Närvisüsteemi häired: toksiline entsefalopaatia ja KNS depressioon, mis võib avalduda alates letargiast, segasusseisundist kooma ja krampideni		

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised analgeetikumid ja antipüreetikumid, salitsüülhape ja selle derivaadid.

ATC-kood: N02BA01

Atsetüülsalitsüülhape kuulub happeliste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite gruppi, millel on valuvaigistav, palavikku alandav ja põletikuvastane toime. Toimemehhanism põhineb prostaglandiinide sünteesis osalevate tsüklooksügenaaside pöördumatul inhibeerimisel.

Atsetüülsalitsüülhapet kasutatakse suukaudses annuses 0,3...1,0 g valu vaigistamiseks ja kergemate palavikuga kulgevate seisundite, nagu külmetuse või gripi korral palaviku alandamiseks ning liiges- ja lihaskvalu leevendamiseks.

Seda kasutatakse ka ägedate ja krooniliste põletikuliste haiguste, nagu reumatoidartriit, osteoartriit ja anküloseeriv spondüliit korral.

Atsetüülsalitsüülhappe inhibeerib ka trombotsüütide agregatsiooni, blokeerides tromboksaan A₂ sünteesi trombotsüütides. Seetõttu kasutatakse seda mitmesugustel vaskulaarsete haiguste näidustustel annustes 75...300 mg päevas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast suukaudset manustamist imendub atsetüülsalitsüülhappe seedetraktist kiiresti ja täielikult. Imendumise ajal ja järgselt muudetakse atsetüülsalitsüülhappe aktiivseks põhimetaboliidiks - salitsüülhappeks. Atsetüülsalitsüülhappe ja salitsüülhappe maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub vastavalt 10...20 minuti ja 0,3...2 tunni jooksul.

Nii atsetüülsalitsüülhappe kui salitsüülhappe seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega ja jaotuvad kiiresti kõikidesse kehaosadesse. Salitsüülhappe eritub rinnapiima ja läbib platsentaarbarjääri.

Salitsüülhappe metabolism toimub valdavalt maksas ning selle metaboliidid on salitsüluurhappe, salitsüülfenoolglükuroniid, salitsüülatsüülglükuroniid, gentiishape ja gentiisuurhappe.

Salitsüülhappe eliminatsiooni kineetika on annusest sõltuv, kuna selle metabolism sõltub maksaensüümide aktiivsusest. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 2...3 tundi väikeste annuste korral ning umbes kuni 15 tundi suurte annuste korral. Salitsüülhappe ja tema metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Atsetüülsalitsüülhappe prekliiniline ohutusprofiil on hästi dokumenteeritud.

Loomkatsetes põhjustasid suurtes annustes manustatud salitsülaadid neerukahjustust, kuid ei põhjustanud muid orgaanilisi kahjustusi. Atsetüülsalitsüülhappe mutageenset ja kartsinogeenset toimet on *in vitro* ja *in vivo* katsetes laialdaselt uuritud, kuid asjakohased tõendid nende toimete kohta puuduvad.

Erinevat liiki loomadel läbi viidud katsetes on ilmnenud salitsülaatide teratogeenne toime. Salitsülaatide kasutamise järgselt prenataalsel perioodil on kirjeldatud pesastumishäireid, embrüo- ja fetotoksilist toimet ning järglaste õppimisvõime langust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulbriline tselluloos, maisitärklis.

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 tabletti polüpropüleen/alumiiniumblistris.
50 tabletti polüpropüleen/alumiiniumblistris.
100 tabletti polüpropüleen/alumiiniumblistris.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Bayer
Žirmunu 68A
LT-09124 Vilnius
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER

019193

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.02.1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.02.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2012