RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Hjertemagnyl, 75 mg / 10,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 75 mg atsetüülsalitsüülhapet ja 10,5 mg magneesiumoksiidi (magneesiumhüdroksiidina).
INN. *Acidum acetylsalicylicum.* Ph. Eur. *Magnesii oxidum (ponderosum).*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.
Valge südamekujuline 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

Soovitatav algannus ägedate seisundite puhul (nt müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia) täiskasvanutel on 150...300 mg (2…4 tabletti) ööpäevas ühe annusena.
Soovitatav säilitusannus on 75...150 mg (1...2 tabletti) ööpäevas. Hilisemaks profülaktikaks on piisav annus 75 mg (1 tablett).

<u>Kasutamine maksa- ja neerukahjustusega patsientidel</u>
Vastunäidustatud või kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.3 ja 4.4).

<u>Kasutamine lastel</u>
Alla 15-aasta vanustel lastel tohib ravimit kasutada ainult arsti ettekirjutusel (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

Hjertemagnyl on vastunäidustatud järgiste seisundite ja haiguste puhul:
- Ülitundlikkus salitsülaatide, MSPVA-de, magneesiumi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- 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;
- raseduse kolmas trimester (annus > 100 mg/päevas) (vt lõik 4.6);
- kombinatsioonis metotreksaadiga annuses 15 mg nädalas või rohkem (vt lõik 4.5);

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hjertemagnyl-i kooskasutamist mitte-steroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA) tuleks vältida kõrvaltoimete sagenemise tõttu (vt lõik 4.5).

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 suureneda 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.

Ettevaatlik tuleks olla düspepsia soodumusega ja teadaoleva maolimaskesta kahjustusega ning haavandi anamneesiga patsientide puhul (vt lõik 4.8). Eakatel patsientidel tuleks hoiduda pikaaegsest Hjertemagnyl-i kasutamisest kõrgema seedetrakti verejooksu tekke riski tõttu (vt lõik 4.8).

Patsientidel, keda ravitakse atsetüülsalitsüülhappe väikeste annustega, tuleks mitu päeva enne plaanitud kirurgilisi protseduure hinnata verejooksu riski ja isheemia tekke riski suhet. Kui verejooksu tekke risk on suur, tuleks ajutiselt katkestada atsetüülsalitsüülhappe manustamine.

Ettevaatlik tuleks olla järgmiste seisundite/haiguste puhul:
- astma ja allergilised seisundid (bronhospasmi ja astmahoo tekkerisk) (vt lõik 4.8);
- langenud maksafunktsioon;
- langenud neerufunktsioon;
- ravimata hüpertensioon;
- antikoagulantide samaaegne kasutamine.

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
Metotreksaadi (annuses alla 15 mg nädalas) toimed ja kõrvaltoimed (leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia, nefrotoksilisus, limaskestade haavandumine) võivad atsetüülsalitsüülhappega samaaegsel kasutamisel tugevneda.

Suurtes annustes potentseerib atsetüülsalitsüülhape antikoagulantide (nt kumariini derivaadid, hepariin) toimet.

Atsetüülsalitsüülhappe kasutamine samaaegselt koos teiste MSPVA-de, COX-2 inhibiitorite (tselekoksiib) või glükokortikosteroididega võib suurendada seedetrakti verejooksude ohtu.

Peroraalsete antidiabeetiliste ainete toimed võivad atsetüülsalitsüülhappega samaaegsel kasutamisel tugevneda.

Atsetüülsalitsüülhape võib vähendada spironolaktooni ja furosemiidi ning kusihappe eritumist suurendavate podagraravimite (probenetsiid) toimet.

Atsetüülsalitsüülhape võib vähendada AKE-ihibiitorite toimet. Kooskasutamisel suureneb ägeda neerupuudulikkuse oht (seda eriti olemasoleva neerukahjustasega patsiendil).

Antatsiidide ja H_2-blokaatorite samaaegsel kasutamisel võib olla vajalik tõsta atsetüülsalitsüülhappe annust.

Trombotsüütide toime inhibiitorite (varfariin, dikumarool, tiklopidiin) samaagsel kasutamisel on suurenenud veritsuse tekke risk.

Atsetüülsalitsüülhappe ja kinidiini kooskasutamisel võib pikeneda veritsusaeg.

Valproehappe ja atsetüülsalitsüülhappe kooskasutamisel muutub valkude seondumine ja valproehappe metabolism, mille tulemusel võib tekkida valproehappe mürgistus (KNS pärssumine, seedetrakti häired).

Atsetüülsalitsüülhappe koosmanustamisel selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI) on suurenenud risk seedetrakti verejooksu tekkeks.

Eksperimentaalsete uuringute andmed kinnitavad, et ibuprofeeni samaaegne kasutamine võib vähendada atsetüülsalitsüülhappe väikeste annuste trombotsüütide agregatsiooni pärssivat toimet. Kuid nende andmete vähesuse tõttu ja nende ekstrapoleerimise ebakindluse suhtes *ex vivo* situatsioonist kliinilisse situatsiooni, ei saa kindlaid järeldusi ibuprofeeni regulaarse manustamise kohta teha ning kliiniliselt olulist toimet ibuprofeeni juhusliku manustamise kohta ei saa väita (vt lõik 5.1). Koos manustamisel tuleks atsetüülsalitsüülhapet võtta vähemalt 2 tundi enne ibuprofeeni manustamist.

Tuulerõugete vaktsiiniga koosmanustamisel on suurem risk Reye sündroomi tekkeks.

Hõlmikpuu ja atsetüülsalitsüülhappe koosmanustamisel suureneb risk veritsusele.

Kooskasutamine atsetasoolamiidiga põhjustab nii salitsülaatide toksilisust (oksendamine, tahhükardia, kiirenenud ja sügav hingamine, segasus) kui ka atsetasolamiidi toksilisust (väsimus, letargia, unisus, segasus, hüperkloreemiline metaboolne atsidoos).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

<u>Rasedus</u>
Rasedale tuleks anda madalaimat toimivat atsetüülsalitsüülhappe annust. Raseduse viimasel trimestril on atsetüülsalitsüülhape annuses üle 100 mg/ööpäevas vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

MSPVA-de kasutamisel võib suureneda nurisünnituse, südame väärarendite ja gastroskiisi risk.

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/päevas) 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/päevas) manustamine vahetult enne sünnitust võib põhjustada koljusiseste verevalumite teket, eriti enneaegsetel imikutel.

Imetamine

Salitsülaadid ja nende metaboliidid erituvad väikestes kogustes rinnapiima. Käesolevad andmed ei ole piisavad, et hinnata ohtusid imikule imetamise ajal. Enne salitsüülhappe kasutamist imetamise ajal, tuleks hinnata ravimist tulenevat kasu ja võimalikku ohtu imikule. Pikaajalise kasutamise ja/või suuremate annuste manustamise korral tuleb imetamine lõpetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Hjertemagnyl-il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedus: Väga sage (≥1/10); Sage (≥1/100 kuni <1/10); Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100); Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000); Väga harv (<1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõige sagedasemad (2...6%) kõrvaltoimed on seedetrakti häired. Esinemissagedus sõltub annusest ja ravi pikkusest.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Vere ja lümfisüsteemi häired:
Sage: pikenenud veritsusaeg, trombotsüütide agregatsiooni pidurdumine.
Aeg-ajalt: okultne veritsus seedetrakti veritsuse tõttu.
Harv: pikaaegse ravi puhul aneemia, hemolüüs (Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkusega patsientidel).
Väga harv: hüpoprotrombineemia suurte annuste puhul, trombotsütopeenia, neutropeenia, eosinofiilia, agranulotsütoos ja aplastiline aneemia.

Immuunsüsteemi häired:
Aeg-ajalt: anafülaktilised reaktsioonid.

Endokriinsüsteemi häired:
Harv: hüpoglükeemia.

Närvisüsteemi häired:
Sage: peavalu, unetus.
Aeg-ajalt: vertiigo, pearinglus, uimasus.
Harv: intratserebraalne verejooks.

Kõrva ja labürindi kahjustused:
Aeg-ajalt: tinnitus.
Harv: annusest sõltuv pöörduv kuulmislangus ja kurtus koos madalama plasma salitsülaatide sisaldusega.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:
Sage: bronhospasm astmahaigetel (vt lõik 4.4 ja 4.3).

Seedetrakti häired:
Sage: seedetrakti ülaosa erüteem ja erosioonid, iiveldus, düspepsia, oksendamine ja kõhulahtisus.
Aeg-ajalt: seedetrakti ülaosa haavand ja verejooks kaasa arvatud veriokse ja veriroe.
Harv: seedetrakti ülaosa tõsine verejooks ja perforatsioon.

Väga harv: stomatiit, ösofagiit, seedetrakti alaosa kahjustused - haavandumine, striktuurid, koliit või põletikulise soolehaiguse ägenemine.

Maksa ja sapiteede häired:
Harv: transaminaaside taseme tõus.
Väga harv: annusest sõtluv, kerge, pöörduv toksiline hepatiit mõnede viirusinfektsioonide (eriti gpipp A ja B ning tuulerõuged) ajal; salitsülaatide kasutamine võib omada rolli Reye' sündroomi patogeneesis lastel (vt lõik 4.2 ja 4.4).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:
Aeg-ajalt: allergilised reaktsioonid (urtikaaria ja angioödeem).
Väga harv: purpur, hemorraagiline vaskuliit, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom ja Lyell`i sündroom.

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.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid
Kerge mürgistus esineb suurte annuste korduval manustamisel. Sümptomiteks on palavik, tahhüpnoe, respiratoorne alkaloos, metaboolne atsidoos, letargia, kerge dehüdratatsioon, iiveldus, oksendamine ja kohin kõrvades.
Raske üleannustamise või ägeda mürgistuse sümptomiteks on hüpoglükeemia (eriti lastel), entsefalopaatia, kooma, hüpotensioon, kopsuturse, krambid, koagulopaatia, ajuturse ja rütmihäired.
Mürgistus kulgeb tavaliselt raskemini patsientidel, kellel on üleannustamine pikaajaline, eakatel, samuti patsientidel, kellel esineb teisi terviseprobleeme ja väikelastel.
Lastel võib äge mürgistus esineda juba 150 mg/kg atsetüülsalitsüülhappe üksikannusest või kui annust 100 mg/kg ööpäevas manustatakse kauem kui 2 ööpäeva.
Täiskasvanutel võib mürgistus tekkida annuste korral üle 300 mg/kg.

Ravi
Ägeda suukaudse salitsülaadi üleannustamisel tuleks teha maoloputus. Korduvalt tuleks manustada aktiveeritud sütt suukaudselt, kui kahlustatakse et manustatud on rohkem kui 120 mg/kg salitsülaati. Seerumi salitsülaadi sisaldust tuleb mõõta vähemalt iga kahe tunni tagant kuni seerumi salitsülaadi sisalduse näit on järjepidevalt langenud ja happe-leelise tasakaal on paranenud. Jälgida tuleb ka protrombiini aega ja INR-i, eriti kui kahtlustatakse verejooksu. Normaliseerida tuleks vedeliku ja elektrolüütide tasakaal. Leeliseline diurees ja hemodialüüs on efektiivsed meetodid salitsülaatide eemaldamiseks plasmast. Hemodialüüs suurendab kiiresti salitsülaatide kliirensit ja korrigeerib happe-leelise tasakaalu ning vedeliku ja elekteolüütide häireid. Hemodialüüsi kasutamist tuleks kaaluda raskete mürgistuste korral.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Tromboosivastased ained, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a hepariin, ATC-kood: B01AC80

Hjertemagnyl sisaldab atsetüülsalitsüülhapet, mille antitrombootiline toime põhineb tromboksaan A_2-sünteesi pöördumatul pärssimisel trombotsüütides. Tromboosivastane toime avaldub juba atsetüülsalitsüülhappe väikeste annuste korral. Ravi katkestamisel toime püsib, kuni ringlusse tulevad uued trombotsüüdid.

Magneesium on oluline paljude ensüümide tööks ja närvisüsteemi ja südameveresoonkonna normaalseks funktsioneerimiseks. Lisaks on magneesiumil maohapet neutraliseerivad ja lahtistavad omadused.

Katseandmed viitavad sellele, et ibuprofeen võib koosmanustamisel inhibeerida väikse-annuselise aspiriini trombotsüütide agregatsiooni pärssivat toimet. Ühes uuringus, kus ibuprofeeni manustati ühekordse 400 mg annusena 8 tunni jooksul enne või 30 minutit pärast atsetüülsalitsüülhappe toimeainet vahetult vabastava tableti (81 mg) võtmist, täheldati ASA vähenenud toimet tromboksaani moodustumisele või trombotsüütide agregatsioonile.
Kuid nende andmete vähesuse tõttu ja nende ekstrapoleerimise ebakindluse suhtes *ex vivo* situatsioonist kliinilisse situatsiooni, ei saa kindlaid järeldusi ibuprofeeni regulaarse manustamise kohta teha ning kliiniliselt olulist toimet ibuprofeeni juhusliku manustamise kohta ei saa väita.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine
Atsetüülsalitsüülhape imendub maost ja soolest kiiresti ja täielikult. Suukaudse manustamise järgselt imendub mitteioniseeritud atsetüülsalitsüülhape maos ja soolestikus. Imendumine on aeglustunud toidu olemasolul ja patsientidel, kellel esineb migreenihooge. Imendumine on kiirem patsientidel, kellel esineb aklorhüüdria ja kui atsetüülsalitsüülhapet manustatakse koos polüsorbaatide ja antatsiididega. Biosaadavus on 96% (üldsalitsülaate). Atsetüülsalitsüülhappe maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse poole tunni jooksul pärast suukaudset manustamist, salitsüülhappel 1...2 tunni jooksul. Atsetüülsalitsüülhappe plasma poolväärtusaeg on 15…20 minutit, salitsüülhappel 2…3 tundi.
Magneesiumoksiid imendub suukaudsel manustamisel aeglaselt peensoolest ja imendunud fraktsioon suureneb sissevõetud magneesiumi doosi vähenedes.

Jaotumine
Atsetüülsalitsüülhappe seonduvus plasmavalkudega on 80...90%. Salitsülaat eritub rinnapiima ja läbib platsentaarbarjääri.
Magneesium jaotub 25 – 30 % ulatuses plasmavalkudega seotult. Vähesel määral eritub rinnapiima. Magneesium läbib platsentaarbarjääri.

Biotransformatsioon
Atsetüülsalitsüülhape hüdrolüüsub sooleseinas aktiivseks metaboliidiks salitsülaadiks. Peale imendumist atsetüülsalitsüülhape muutub kiiresti salitsülaadiks, kuid esimesed 20 minutit peale suukaudset manustamist on ravimi valdav vorm plasmas atsetüülsalitsüülhape.
Tavalise toitumise puhul imendub umbes 33...42% suukaudu manustatud magneesiumist niudesooles ja tühisooles.

Eritumine
Salitsülaat eritub peamiselt maksametabolismi teel. Selle tulemusena stabiilne salitsülaadi plasmakontsentratsioon tõuseb ebavõrdeliselt annusega. 325 mg atsetüülsalitsüülhappe annuse järgselt on eritumine esmatähtis protsess ja plasma-salitsülaadi poolväärtusaeg on 2...3 tundi; suure atsetüülsalitsüülhappe anuse puhul poolväärtusaeg tõuseb 15...30 tunnini. Salitsülaat eritub ka muutumatul kujul uriiniga; sel teel erituva koguse suurus tõuseb ka annuse suurenedes ja samuti sõltub ka uriini pH-st, umbes 30% eritub aluselise uriiniga ja 2% happelise uriiniga. Neerude kaudu eritumine hõlmab glomerulaarset filtratsiooni, aktiivset tubulaarset sekretsiooni ja passiivset tubulaarset reabsorbtsiooni.
Magneesium eritub peamiselt neerude kaudu (3...5%).Suur osa reabsorbeerub proksimaal tuubulis. Eritumise kiirus on otseselt vastavuses plasma kontsentratsiooniga ja glomerulaar filtratsiooni kiirusega. Imendumata osa magneesiumist eritub väljaheitega.

5.3. Prekliinlised ohutusandmed

Atsetüülaslitsüülhape sarnases või suuremas annuses, kui on reumaatiliste haiguste ravis kasutatav annus, on teratogeenne rottidel, hiirtel, koeradel, kassidel ja ahvidel.

Atsetüülsalitsüülhappega ravitud rottidel esines nii pikenenud poegimine kui gestatsiooniaeg ja tõusis emaste hiirte suremus poegimisjärgselt.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kartulitärklis, magneesiumstearaat, maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos, hüpromelloos, propüleenglükool ja talk.

6.2 Sobimatus

Manustatuna koos tetratsükliinidega võivad tekkida lahustumatud ühendid, mistõttu peaks manustamisintervall olema nende kahe ravimi vahel 1…3 tundi (vt lõik 4.5).

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Klaaspurki ja karpi pakendatud 100 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharma AS
Jaama 55B
63308 Põlva
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

600208

9. ESIMESE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.09.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2014