

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ASA Krka, 75 mg gastroresistentsed tabletid
ASA Krka, 100 mg gastroresistentsed tabletid
ASA Krka, 160 mg gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 75 mg, 100 mg või 160 mg atsetüülsalitsüülhapet.

INN. *Acidum acetylsalicylicum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

75 mg:	Laktoosmonohüdraat	45 mg	tableti kohta.
	Päikeseloojangukollane (E110)	0,0006 mg	tableti kohta.
100 mg:	Laktoosmonohüdraat	60 mg	tableti kohta.
160 mg:	Laktoosmonohüdraat	96 mg	tableti kohta.
	Letsitiin (soja) (E322)	0,42 mg	tableti kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett.

ASA Krka 75 mg: roosad, ümmargused, kaksikkumerad, ligikaudse läbimõõduga 7,2 mm, õhukese polümeerikattega tabletid.

ASA Krka 100 mg: valged, ümmargused, kaksikkumerad, ligikaudse läbimõõduga 8,1 mm, õhukese polümeerikattega tabletid.

ASA Krka 160 mg: kollased, ümmargused, kaksikkumerad, ligikaudse läbimõõduga 9,2 mm, õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Müokardiinfarkti sekundaarne preventatsioon.
- Kardiovaskulaarse haigestumise ennetamine stabiilse stenokardiaga patsientidel.
- Ebastabiilne stenokardia anamneesis, v.a ägedas faasis.
- Šundi oklusiooni ennetamine koronaararterite šunteerimise järel.
- Koronaarangioplastika, v.a ägedas faasis.
- Transitoorsete isheemiliste atakkide (TIA) ja tserebrovaskulaarsete häirete sekundaarne preventatsioon tingimusel, et ajusisene verejooks on välistatud.

Atsetüülsalitsüülhapet ei soovitata kasutada erakorraliseks raviks. See on ette nähtud ainult sekundaarseks preventatsiooniks kroonilise ravi korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Müokardiinfarkti sekundaarne preventatsioon:

Soovitav annus on 75...160 mg üks kord ööpäevas.

Kardiovaskulaarse haigestumise ennetamine stabiilse stenokardiaga patsientidel:

Soovitav annus on 75...160 mg üks kord ööpäevas.

Ebastabiilne stenokardia anamneesis, v.a ägedas faasis:

Soovitav annus on 75...160 mg üks kord ööpäevas.

Šundi oklusiooni ennetamine koronaararterite šunteerimise järel:

Soovitav annus on 75...160 mg üks kord ööpäevas.

Koronaarangioplastika, v.a ägedas faasis:

Soovitav annus on 75...160 mg üks kord ööpäevas.

Transitoorsete isheemiliste atakkide (TIA) ja tserebrovaskulaarsete häirete) sekundaarne preventatsioon tingimusel, et ajusisene verejooks on välistatud:

Soovitav annus on 75...325 mg üks kord ööpäevas.

ASA Krka't ei tohi kasutada suuremates annustes kui arsti poolt määratud, ning annus ei tohi ületada 325 mg ööpäevas.

Eakad

Üldiselt tuleb atsetüülsalitsüülhapet kasutada eakatel patsientidel ettevaatlikult, sest neil on suurem soodumus kõrvaltoimete tekkeks. Raske neeru- või maksakahjustuse puudumise korral on soovitatav tavaline täiskasvanu annus (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Ravi tuleb üle vaadata regulaarsete ajavahemike tagant.

Lapsed

Atsetüülsalitsüülhapet ei tohi manustada lastele ja alla 16-aastastele noorukitele, v.a arsti soovitusel, kui kasu kaalub üles riski (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Suukaudne.

Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos piisava koguse vedelikuga (1/2 klaasi vett). Gastroresistentse katte tõttu ei tohi tablette purustada, poolitada ega närida, sest kate hoiab ära ärritava toime soolestikule.

Ravi kestus

Pikaajaline ravi võimalikult väikses annuses.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või prostaglandiini sünteesi inhibiitorite (sh teatud astmapatsiendid, kellel võib esineda astma- või nõrkushooge) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- äge või anamneesis esinev korduv peptiline haavand ja/või mao/seedetrakti verejooks või muud liiki verejooks, nagu ajuveresoonkonna verejooks;
- hemorraagiline diatees; hüübimishäired, nagu hemofiilia ja trombotsütopeenia;
- raske maksakahjustus;
- raske neerukahjustus;
- raske südamepuudulikkus;

- üle 100 mg annused ööpäevas raseduse kolmandal trimestril (vt lõik 4.6);
- metotreksaadi kasutamisel annuses > 15 mg nädalas (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

ASA Krka ei sobi kasutamiseks põletikuvastase, valuvaigistava ega palavikku alandava ravimina.

Soovitatav on kasutada täiskasvanutel ja üle 16-aastastel noorukitel. Seda ravimit ei soovitata kasutada lastel ja alla 16-aastastel noorukitel, v.a juhul, kui eeldatav kasu kaalub üles riskid. Atsetüülsalitsüülhape võib olla mõnedel lastel Reye' sündroomi põhjustav tegur.

Pärast kirurgilisi protseduure või nende ajal on verejooksude risk suurenenud (ka väiksemate protseduuride, nt hamba väljatõmbamise korral). Enne operatsiooni, sh hamba väljatõmbamine, tuleb ravimit kasutada ettevaatusega. Vajalik võib olla ajutine ravi katkestamine.

ASA Krka kasutamine ei ole soovitatav menorraagia korral, sest võib suurendada menstruaalverejooksu.

ASA Krka't tuleb kasutada ettevaatlikult hüpertensiooni korral ja nendel patsientidel, kellel esineb anamneesis mao- või kaksteistsõrmikuhaavand või veritsused või kes saavad ravi antikoagulantidega.

Patsiendid peavad teatama oma arstile mistahes ebatavalisest verejooksu sümptomist. Kui tekib seedetrakti veritsus või haavandumine, tuleb ravi lõpetada.

Atsetüülsalitsüülhapet tuleb kasutada ettevaatlikult keskmise raskusega neeru- või maksakahjustusega (raske kahjustuse korral vastunäidustatud) patsientidel või nendel patsientidel, kellel on vedelikupuudus, sest MSPVA-de kasutamine võib halvendada neerufunktsiooni. Nendel patsientidel, kellel esinevad kerge või keskmise raskusega maksapuudulikkuse tunnused, tuleb regulaarselt kontrollida maksafunktsiooni.

Atsetüülsalitsüülhape võib soodustada bronhospasmi ja astmahooge või teisi ülitundlikkusreaktsioone. Riskiteguriteks on olemasolev astma, heinanohu, ninapolüübid või kroonilised hingamisteede haigused. Sama kehtib ka nende patsientide kohta, kellel esineb allergiline reaktsioon teistele ravimitele (nt nahareaktsioonid, sügelus või urtikaaria).

Atsetüülsalitsüülhappe kasutamisega seoses on harva teatatud tõsistest nahareaktsioonidest (sh Stevensi-Johnsoni sündroom) (vt lõik 4.8). Esimeste nahalööbe, limaskestast kahjustuste või mistahes muude ülitundlikkuse nähtude ilmnemisel tuleb ASA Krka manustamine katkestada.

Eakad patsiendid on MSPVA-de, sh atsetüülsalitsüülhappe kõrvaltoimete tekkimise suhtes väga vastuvõtlikud, eriti seedetrakti veritsuse ja perforatsiooni osas, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.2). Kui on vajalik pikaajaline ravi, tuleb patsiente regulaarselt uuesti üle hinnata.

ASA Krka ja teiste hemostaasi mõjutavate ravimite (st antikoagulandid, nagu varfariin, trombolüütilised ja trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ained, põletikuvastased ravimid ja selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid) koosmanustamine ei ole soovitatav (v.a juhul, kui see on selgelt näidustatud), sest need võivad suurendada verejooksu ohtu (vt lõik 4.5). Kui koosmanustamist ei saa vältida, on soovitatav hoolikalt jälgida veritsuse sümptomite suhtes.

Ettevaatus on vajalik nende patsientide puhul, kes saavad kaasuvana haavandite tekkeriski suurendavaid ravimeid, nagu suukaudsed kortikosteroidid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid ja deferasiroks (vt lõik 4.5).

Väikeses annuses atsetüülsalitsüülhape vähendab kusihappe eritumist. Seetõttu võivad vähese kusihappe eritumise soodumusega patsientidel tekkida podagra atakid (vt lõik 4.5).

Glükoos-6-fosfaat-dehüdrogenaasi puudulikkusega patsiendid peavad ASA Krka't kasutama ettevaatusega.

Üleannustamisel võib ASA Krka võimendada sulfonüüluurea ja insuliini hüperglükeemiat põhjustavat toimet (vt lõik 4.5).

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

ASA Krka 75 mg sisaldab päikeseloojangukollast alumiiniumlakki (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

ASA Krka 160 mg sisaldab sojaletsitiini, mis võib olla sojavalgu allikaks ja seda ei tohi võtta patsiendid, kellel on soja või maapähkli allergia ülitundlikkusreaktsioonide tekke riski tõttu.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vastunäidustatud kombinatsioonid

Metotreksaat (kasutamisel annuses > 15 mg nädalas):

Metotreksaadi ja atsetüülsalitsüülhappe kombineerimisel suureneb metotreksaadi hematoloogiline toksilisus seetõttu, et atsetüülsalitsüülhappe vähendab metotreksaadi neerukliirensit. Seetõttu on metotreksaadi (annuses > 15 mg nädalas) koosmanustamine ASA Krka'ga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kombinatsioonid, mida ei soovitata

Urikosuurilised ravimid, nt probenetsiid

Salitsülaadid peavad probenetsiidi toime. Kombinatsiooni tuleb vältida.

Kasutamisel ettevaatust või arvestamist nõudvad kombinatsioonid

Antikoagulandid ja trombolüütikumid, nt kumariin, hepariin, varfariin, alteplaas

Trombotsüütide funktsiooni pärssimisest, kaksteistsõrmiku limaskestast kahjustusest ja suukaudsete antikoagulantide eemaldamisest nende vereplasma sidumiskohtadelt tulenev verejooksude suurenemise oht. Jälgida tuleb veritsusaga (vt lõik 4.4).

Ravi atsetüülsalitsüülhappega ei tohi alustada esimese 24 tunni jooksul pärast ravi alteplaasiga insuldiga patsientidel. Samaaegne kasutamine ei ole seega soovitatav.

Trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid (nt klopidogreel, tiklopidiin, tsilostasool ja dipüridamool) ja selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d, nagu sertraliin või paroksetiin)

Suurenenud oht seedetrakti verejooksu tekkeks (vt lõik 4.4).

Diabeedivastased ravimid, nt sulfonüüluurea preparaadid ja insuliin

Salitsülaadid võivad suurendada sulfonüüluurea preparaatide hüperglükeemilist toimet. Seega võib salitsülaatide suurte annuste kasutamisel vajalikuks osutuda diabeedivastase ravimi annuse mõningane vähendamine. Soovitatav on jälgida suurenenud veresuhkru sisaldust.

Digoksiin ja liitium

Atsetüülsalitsüülhappe halvendab digoksiini ja liitiumi eritumist neerude kaudu, mis toob kaasa plasmakontsentratsioonide suurenemise. Ravi alustamisel ja lõpetamisel atsetüülsalitsüülhappega on soovitatav jälgida digoksiini ja liitiumi plasmakontsentratsioone. Vajalik võib olla annuse kohandamine.

Diureetikumid ja hüpertensioonivastased ravimid

MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide ja teiste hüpertensioonivastaste ravimite antihüpertensiivset toimet. Tuleb hoolikalt jälgida vererõhku. Atsetüülsalitsüülhappe suurte annuste samaaegne koosmanustamine AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide ja kaltsiumikanali blokaatoritega võib suurendada ägeda neerupuudulikkuse ohtu. Lingudiureetikumid: Ägeda neerupuudulikkuse oht, mis on tingitud neerude prostaglandiinide sünteesi vähenemise vahendusel tekkinud halvenenud glomerulaarfiltratsioonist. Ravi alguses on soovitatav patsienti hüdrearida ja jälgida neerufunktsiooni.

Karboanhüdraasi inhibiitorid (atsetasolamiid)

Võib põhjustada tõsist atsidoosi ja kesknärvisüsteemi suurenenud toksilisust.

Süsteemsed kortikosteroidid

Atsetüülsalitsüülhappe ja kortikosteroidide koosmanustamisel võib esineda suurenenud oht seedetrakti haavandite ja verejooksu tekkeks (vt lõik 4.4).

Metotreksaat (kasutamisel annuses > 15 mg nädalas):

Metotreksaadi ja atsetüülsalitsüülhappe kombineerimisel võib suurendada metotreksaadi hematoloogiline toksilisus seetõttu, et atsetüülsalitsüülhappe vähendab metotreksaadi neerukliirensit. Kombineerimise esimestel nädalatel tuleb iga nädal kontrollida verepilti. Isegi neerufunktsiooni kerge häire korral ja ka eakatel patsientidel tuleb jälgimist tõhustada.

Teised MSPVA-d

Sünergistlikust toimest tulenev seedetrakti haavandite ja verejooksude suurenenud tekkeoht.

Ibuprofeen

Uuringuandmed lubavad oletada, et ibuprofeeni koosmanustamine võib pärssida atsetüülsalitsüülhappe väikese annuse toimet trombotsüütide agregatsioonile. Kuid nende andmete piiratus ja *ex vivo* andmete tõlgendamise ebakindlus kliinilistes olukordades tähendab, et regulaarse ibuprofeeni kasutamise kohta ei saa teha kindlaid järeldusi. Tõenäoliselt ei ole aeg-ajalt ibuprofeeni kasutamise korral kliiniliselt olulist toimet (vt lõik 5.1).

Tsüklosporiin, takroliimus

MSPVA-de ja tsüklosporiini või takroliimuse koosmanustamine võib suurendada nende ainete nefrotoksilist toimet. Atsetüülsalitsüülhappe ja nende ravimite koosmanustamisel tuleb jälgida neerufunktsiooni.

Valproaat

On teatatud, et atsetüülsalitsüülhappe vähendab valproaadi seondumist seerumi albumiiniga ja suurendab seetõttu selle vaba plasmakontsentratsiooni püsikontsentratsiooni faasis.

Fenütoiin

Salitsülaat vähendab fenütoiini seondumist plasma albumiinidega. See võib põhjustada kogu fenütoiinisalduse vähenemist plasmas, kuid fenütoiini vaba fraktsiooni suurenemist. Mitteseotud kontsentratsioon ja seega terapeutiline toime ei ole tõenäoliselt oluliselt muutunud.

Alkohol

Alkoholi ja atsetüülsalitsüülhappe koosmanustamine suurendab seedetrakti verejooksude ohtu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Väikesed annused (kuni 100 mg ööpäevas)

Kliinilised uuringud viitavad, et annused kuni 100 mg ööpäevas sünnitusabis, spetsiaalset järelevalvet nõudva piiratud kasutamise korral, on ohutud.

Annused 100...500 mg ööpäevas

Puuduvad piisavad kliinilised kogemused 100...500 mg ööpäevas annuste kasutamise kohta. Seetõttu kehtivad soovitusel annusevahemiku kohta alla 500 mg ööpäevas ja üle selle.

Annused 500 mg ööpäevas ja rohkem

Prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine võib ohustada rasedust ja/või loote arengut.

Epidemioloogiliste uuringute andmed viitavad, et prostaglandiini sünteesi inhibiitorite kasutamine varases rasedusstaadiumis suurendab raseduse katkemise ja südame väärarendite ning gastroskiisi ohtu. Kardiovaskulaarse väärarendi absoluutne risk suurenes vähem kui 1%-lt ligikaudu 1,5 %-ni. Arvatakse, et risk suureneb annuse suurenedes ja ravi pikema kestuse korral. Loomadel põhjustab prostaglandiinide sünteesi inhibiitori manustamine tiinuse suurenenud katkemise riski implantatsiooni eel ja selle järel, samuti loote/embrüo hukkumist. Peale selle esineb suurenenud risk erinevate väärarendite tekkeks, sealhulgas kardiovaskulaarsed väärarendid, eriti kui prostaglandiinide sünteesi inhibiitoreid manustatakse organogeneesi perioodil. Raseduse esimese ja teise trimestri ajal võib atsetüülsalitsüülhapet manustada ainult äärmisel vajadusel. Kui atsetüülsalitsüülhapet kasutatakse naisel, kes soovib rasestuda, või raseduse esimesel ja teisel trimestril, tuleb kasutada võimalikult väikest annust ning võimalikult lühikest aega.

Raseduse kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid põhjustada lootel:

- kardiopulmonaalset toksilisust (koos arterioosjuha enneaegse sulgumise ja pulmonaalhüpertensiooni kujunemisega),
- renaalset düsfunktsiooni, mis võib viia neerupuudulikkuse ja oligohüdramnioni tekkele;

raseduse lõpus emale ja vastsündinule:

- võimaliku veritsusaja pikenemist, antiagregantset toimet, mis võib ilmneda ka väga väikeste annuste puhul,
- emakakontraktsioonide pärssimist, mis võib viia pikaleveninud sünnituseni.

Seetõttu on atsetüülsalitsüülhappe annused üle 100 mg ööpäevas raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud.

Imetamine

Salitsülaatide ja nende metaboliitide väikesed kogused erituvad rinnapiima. Et kõrvaltoimetest imikule ei ole seni teatatud, ei ole soovitusliku annuse lühiajalise kasutamise korral vaja imetamist katkestada. Pikaajalise kasutamise ja/või suuremate annuste manustamise korral tuleb imetamine lõpetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ASA Krka toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Põhinedes atsetüülsalitsüülhappe farmakodünaamilistel omadustel ja kõrvaltoimetel, ei oodata mõju reaktsioonikiirusele ja autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Suurenenud verejooksude oht		Trombotsütopeenia, agranulotsütoos, alpastline aneemia	Pikenenud veritsusajaga verejooksud, nagu ninaverejooks, igemete veritsus. Sümptomid

				võivad püsida 4...8 päeva pärast ravi lõpetamist atsetüülalitsüülhappega. Võib tekkida suurenenud verejooksu oht kirurgiliste protseduuride ajal. Olemasolev (verioксе, veriroe) või varjatud seedetrakti verejooks, mis võib põhjustada rauavaegusaneemiat (enamlevinud suuremate annuste juures)
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkusreaktsioonid, angioödem, allergiline turse, anafülaktilised reaktsioonid (sh šokk)	
Ainevahetus- ja toitumishäired				Hüperurikeemia, hüpoglükeemia
Närvisüsteemi häired			Koljusisene verejooks	Peavalu, vertiigo
Kõrva ja labürindi kahjustused				Kuulmislangus, tinnitus
Vaskulaarsed häired			Hemorraagiline vaskuliit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Nohu, düspnoe	Bronhospasm, astmahoog	
Seedetrakti häired	Düspepsia, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus		Raske seedetrakti verejooks	Mao- või kaksteistsõrmikuhaavand ja perforatsioon
Maksa ja sapiteede häired			Reye' sündroom	Maksapuudulikkus, maksaensüümide taseme tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Urtikaaria	Stevensi-Johnsoni sündroom, Lyelli sündroom, purpur, sõlmeline erüteem, multiformne erüteem	
Neerude ja kuseteede häired				Neerufunktsiooni kahjustus, äge neerupuudulikkus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Menorraagia	

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

Kuigi indiviididevahelised iseärasused erinevad, võib täiskasvanutel pidada toksiliseks annuseks ligikaudu 200 mg/kg ja lastel 100 mg/kg. Atsetüülsalitsüülhappe surmav annus on 25...30 grammi. Salitsülaadi plasmakontsentratsioonid üle 300 mg/l viitavad mürgistusele. Plasmakontsentratsioonid täiskasvanutel üle 500 mg/l ja lastel üle 300 mg/l põhjustavad üldiselt raske mürgistuse. Üleannustamine võib olla kahjulik eakatel patsientidel ja eriti väikestel lastel (terapeutiline üleannus või sagedane juhuslik mürgistus võib olla surmav).

Keskmise raskusega mürgistuse sümptomid

Tinnitus, kuulmishäired, peavalu, peapööritus, segasus ja seedetrakti sümptomid (iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu).

Raske mürgistuse sümptomid

Sümptomid on seotud happe-aluse tasakaalu tõsise häirega. Kõigepealt tekib hüperventilatsioon, mille tagajärjel tekib respiratoorne alkaloos. Respiratoorne atsidoos on tingitud hingamiskeskuse pärssimisest. Lisaks tekib salitsülaadi juuresolekust tingitud metaboolne atsidoos.

Et väiksematel lastel ei avastata sümptomeid enne, kui nad on jõudnud mürgistuse hilisesse faasi, on nad tavaliselt atsidoosi seisundis.

Lisaks võivad esineda järgmised sümptomid: hüpertermia ja higistamine, mis toovad kaasa dehüdreerumise: rahutus, krambid, hallutsinatsioonid ja hüpoglükeemia. Närvisüsteemi depressioon võib viia kooma, kardiovaskulaarse kollapsi või hingamisseiskuseni.

Ravi

Kui sisse on võetud toksiline annus, on vajalik hospitaliseerimine. Keskmise raskusega mürgistuse korral tuleb patsiendil esile kutsuda oksendamine.

Kui see ei õnnestu, võib proovida esimese tunni jooksul pärast ravimi märkimisväärse annuse manustamist maoloputust. Pärast seda manustada aktiveeritud sütt (adsorbent) ja naatriumsulfaati (lahtisti).

Aktiveeritud sütt võib manustada ühekordse annusena (täiskasvanule 50 g, kuni 12-aastasele lapsele 1g kehakaalu kg kohta).

Uriini alkaliseerimine (250 mmol NaHCO₃ kolme tunni jooksul), samal ajal tuleb jälgida uriini pH taset.

Raske mürgistuse korral tuleb eelistada hemodialüüsi.

Teisi sümptomeid tuleb ravida sümptomaatiliselt.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tromboosivastased ained, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, v.a hepariin, ATC-kood: B01AC06

Toimemehhanism

Atsetüülsalitsüülhape pärsib trombotsüütide aktivatsiooni: blokeerides trombotsüütide tsüklooksügenaasi atsetüülimise teel, pärsib see tromboksaan A₂ (füsioloogiline aktiveeriv aine, mida vabastatakse trombotsüütidest ja millel on oma osa ateromatoosete kahjustuste tüsistuste tekkel) sünteesi.

Tromboksaan A₂ sünteesi inhibeerimine on pöörduv, sest tuumata trombotsüüdid ei ole võimelised uue tsüklooksügenaasi sünteesiks (valgusünteesivõime puudumise tõttu), mis atsetüüliti atsetüülsalitsüülhappe poolt.

Farmakodünaamilised toimed

Korduvate 20...325 mg annuste manustamine toob kaasa 30...95%-lise ensümaatilise aktiivsuse pärssimise. Tänu seondumise pöördumatule olemusele püsib toime trombotsüütide eluea (7...10 päeva) vältel. Inhibeeriv toime ei ammendu pikaajalise ravi jooksul ja ensümaatiline aktiivsus taastub

järk-järgult trombotsüütide uuenemisel 24...48 tunni jooksul pärast ravi katkestamist. Atsetüülsalitsüülhappe pikendab veritsusaega keskmiselt ligikaudu 50...100%, kuid täheldada võib individuaalseid erinevusi.

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

Ühes uuringus, mille käigus manustati ühekordne 400 mg annus ibuprofeeni 8 tunni jooksul enne või 30 minutit pärast atsetüülsalitsüülhappe annuse (81 mg) kohest vabastamist, täheldati atsetüülsalitsüülhappe nõrgenenud toimet tromboksaani moodustumisele või trombotsüütide agregatsioonile. Kuid nende andmete piiratus ja *ex vivo* andmete tõlgendamise ebakindlus kliinilistes olukordades tähendab, et regulaarse ibuprofeeni kasutamise kohta ei saa teha kindlaid järeldusi. Tõenäoliselt ei ole aeg-ajalt ibuprofeeni kasutamise korral kliiniliselt olulist toimet.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järel imendub atsetüülsalitsüülhappe seedetraktist kiiresti ja täielikult. Peamine imendumiskoht on peensoole proksimaalne osa. Oluline osa annusest hüdrolüüsitakse sooleseinas salitsüülhappeks juba imendumise ajal. Hüdrolüüsümise aste sõltub imendumise määra.

ASA Krka gastroresistentse tableti sissevõtmise järel (tühja kõhuga) saavutatakse atsetüülsalitsüülhappe ja salitsüülhappe maksimaalsed plasmakontsentratsioonid vastavalt 3,5 ja 4,5 tunniga. Kui tabletid võetakse koos toiduga, saavutatakse maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ligikaudu 3 tundi hiljem kui tühja kõhuga.

Jaotumine

Nii atsetüülsalitsüülhappe kui ka selle peamine metaboliit salitsüülhappe seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga ja jaotuvad kiiresti kogu kehas. Salitsüülhappe seondumise aste valkudega sõltub rangelt nii salitsüülhappe kui ka albumiini kontsentratsioonist.

Atsetüülsalitsüülhappe jaotusruumala on ligikaudu 0,16 l kehakaalu kg kohta. Salitsüülhappe levib aeglaselt sünoviaalvedelikku, läbib platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima.

Biotransformatsioon

Atsetüülsalitsüülhappe metaboliseerub kiiresti salitsüülhappeks, mille poolestusaeg on 15...30 minutit. Salitsüülhappe konverteeritakse hiljem peamiselt glütsiiniks ja glükuroonhappe konjugaatideks ning gentiishappe jälgedeks.

Salitsüülhappe eritumise kineetika on annusest sõltuv, sest biotransformatsiooni piirab maksaensüümide võimsus. Seega varieerub eliminatsiooni poolestusaeg pärast tavalise valuvaigistava annuse manustamist väikeste annuste juures 2...3 tunnist 12 tunnini ja suurte terapeutiliste annuste manustamise või mürgistuse järel 15...30 tunnini.

Eritumine

Salitsüülhappe ja selle metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Atsetüülsalitsüülhappe prekliiniline ohutusprofiil on hästi dokumenteeritud.

Loomkatsetes ei ole salitsülaadid näidanud muid organkahjustusi kui neerukahjustus.

Katsetes rottidega on atsetüülsalitsüülhappe näidanud emasloomale toksiliste annuste juures toksilist toimet lootele ja teratogeenset toimet. Kliiniline olulisus ei ole teada, sest prekliinilistes katsetes kasutatavad annused on oluliselt suuremad (vähemalt 7 korda) kui maksimaalne soovituslik annus südameveresoonekonna näidustuste puhul.

Atsetüülsalitsüülhappet on piisavalt uuritud mutageense ja kantserogeense toime suhtes. Tulemused tervikuna ei näita olulisi mutageenseid ega kantserogeenseid toimeid hiirtel ja rottidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

ASA Krka 75 mg

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Kartulitärklis

Talk

Triatsetiin

Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeeri (1:1) 30% dispersioon

Naatriumlaaurüülsulfaat*

Polüsorbaat 80*

Polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E1203)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350 (E1521)

Karmiin (E120)

Päikeseloojangukollane alumiiniumlakk (E110)

ASA Krka 100 mg

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Kartulitärklis

Polümeerikate

Talk

Triatsetiin

Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeeri (1:1) 30% dispersioon

Naatriumlaaurüülsulfaat*

Polüsorbaat 80*

ASA Krka 160 mg

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Kartulitärklis

Talk

Triatsetiin

Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeeri (1:1) 30% dispersioon

Naatriumlaaurüülsulfaat*

Polüsorbaat 80*

Polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E1203)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350 (E1521)

Sojaletsitiin (E322)

Kollane raudoksiid (E172)

*võib sisaldada naatriumlaaurüülsulfaati ja polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

75 mg:

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

100 mg:

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

160 mg:

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (PVC/Alumiinium).

Pakendi suurused:

Blisterpakendid: 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 ja 168 (ainult 100 mg-l) gastroresistentset tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

75 mg: 931917

100 mg: 932017

160 mg: 932117

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.02.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktober 2019