

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bartal 75 mg enterotabletit
Bartal 100 mg enterotabletit
Bartal 160 mg enterotabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 75 mg, 100 mg tai 160 mg asetyyylisalisyylihappoa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

75 mg:	Laktoosimonohydraatti	45 mg tablettia kohden.
	Paraoranssi (E110)	0.0006 mg tablettia kohden.
100 mg:	Laktoosimonohydraatti	60 mg tablettia kohden.
160 mg:	Laktoosimonohydraatti	96 mg tablettia kohden.
	Lesitiini (soija) (E322)	0,42 mg tablettia kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

Bartal 75 mg: vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 7,2 mm.

Bartal 100 mg: valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 8,1 mm.

Bartal 160 mg: keltainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 9,2 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Sydäninfarktin sekundäärinen ennaltaehkäisy.
- Sydän- ja verisuonitautien ennaltaehkäisy potilailla, joilla on stabiili angina pectoris.
- Aiempi epästabiili angina pectoris, pois lukien akuutti vaihe.
- Siirteen tukkeutumisen ennaltaehkäisy sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen jälkeen.
- Sepelvaltimon angioplastia, pois lukien akuutti vaihe.
- Ohimenevien aivoverenkiertohäiriöiden (TIA) ja iskeemisten aivoverisuonitapahtumien sekundäärinen ennaltaehkäisy, kun aivoverenvuoto on poissuljettu.

Bartal-valmisteen käyttöä hätätilanteissa ei suositella. Valmistetta käytetään vain sekundääriseen ennaltaehkäisyyn pitkäaikaisen hoidon yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Sydäninfarktin sekundaärinen ennaltaehkäisy:

Suosittelun annos on 75–160 mg kerran vuorokaudessa.

Sydän- ja verisuonitautien ennaltaehkäisy potilailla, joilla on stabiili angina pectoris:

Suosittelun annos on 75–160 mg kerran vuorokaudessa.

Aiempi epästabiili angina pectoris, pois lukien akuutti vaihe:

Suosittelun annos on 75–160 mg kerran vuorokaudessa.

Sirteen tukkeutumisen ennaltaehkäisy sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen jälkeen:

Suosittelun annos on 75–160 mg kerran vuorokaudessa.

Sepelvaltimon angioplastia, pois lukien akuutti vaihe:

Suosittelun annos on 75–160 mg kerran vuorokaudessa.

Ohimenevien aivoverenkiertohäiriöiden (TIA) ja iskeemisten aivoverisuonitapahtumien sekundaärinen ennaltaehkäisy, kun aivoverenvuoto on poissuljettu:

Suosittelun annos on 75–325 mg kerran vuorokaudessa.

Tätä lääkettä ei saa käyttää suurempina annoksina ilman lääkärin määräystä. Annos ei saa olla yli 325 mg vuorokaudessa.

Annostuksessa on otettava huomioon kansalliset ja paikalliset hoitosuosituksot.

Iäkkäät

Asetyylisalisyylihappoa on yleisesti ottaen käytettävä varovasti iäkkäille potilaille, sillä heillä on lisääntynyt haittavaikutusten vaara. Jos potilaalla ei ole vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, tavanomainen aikuisille käytettävä annos on suositeltava (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Hoito on arvioitava uudelleen säännöllisin väliajoin.

Pediatriset potilaat

Asetyylisalisyylihappoa ei saa antaa lapsille ja alle 16-vuotiaille nuorille ilman lääkärin määräystä, elleivät odotettavissa olevat hyödyt ole suuremmat kuin riskit (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on nieltävä kokonaisuena riittävän nestemäärän kanssa (1/2 lasillista vettä). Tableteissa on enteropäällystys, joka estää suoliston ärsyntyntymistä. Sen vuoksi tabletteja ei saa murskata, jakaa eikä pureskella.

Hoidon kesto

Pitkäaikainen hoito pienimmällä mahdollisella annoksella.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai prostaglandiinisyntetaasin estäjille (esim. tietyt astmapotilaat, jotka voivat saada astma-kohtauksen tai pyörtöä) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen tai aiempi, toistuva peptinen haavauma ja/tai mahan/suoliston verenvuoto tai muu verenvuoto, kuten aivoverenvuoto.
- Verenvuototaipumus; hyytymishäiriöt, kuten hemofilia ja trombositopenia.

- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- Vaikea sydämen vajaatoiminta.
- Yli 100 mg:n vuorokausiannokset viimeisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.6).
- Metotreksaatti yli 15 mg:n viikkoannoksina (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bartal-valmiste ei sovellu käytettäväksi tulehduslääkkeenä, kipulääkkeenä tai kuumelääkkeenä.

Suosittelaa käytettäväksi aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille. Tätä lääkevalmistetta ei suositella käytettäväksi alle 16-vuotiaille lapsille ja nuorille, elleivät odotettavissa olevat hyödyt ole suuremmat kuin riskit. Asetyylisalisyylihappo voi osaltaan vaikuttaa Reyen oireyhtymän kehittymiseen joillekin lapsille.

Verenvuodon ja vuotoajan pitenemisen riski on suurentunut etenkin kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä ja niiden jälkeen (myös pienissä toimenpiteissä, kuten hampaan poistossa). Lääkettä on käytettävä varoen ennen kirurgisia toimenpiteitä, hampaiden poistot mukaan lukien. Hoito voi olla tarpeen keskeyttää tilapäisesti.

Bartal-valmistetta ei suositella käytettäväksi, jos potilaalla on runsaat kuukautiset, koska se voi lisätä kuukautisvuotoa.

Bartal-valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on kontrolloimaton hypertensio ja kun potilaalla on aiemmin ollut maha- tai pohjukaissuolihaava tai verenvuotoja tai hän saa antikoagulanttihoitoa.

Potilaiden on ilmoitettava lääkärille epätavallisista verenvuodoista. Jos ilmenee ruuansulatuskanavan verenvuoto tai haavauma, hoito on lopetettava.

Tulehduskipulääkkeiden käyttö voi heikentää munuaisten toimintaa, joten asetyylisalisyylihapoa on käytettävä varoen hoidettaessa potilaita, joiden munuaisten tai maksan toiminta on keskivaikeasti heikentynyt (käyttö on vasta-aiheista, jos vajaatoiminta on vaikeaa), ja potilaille, joiden elimistö on kuivunut. Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, maksan toimintakokeita on seurattava säännöllisesti.

Asetyylisalisyylihappo saattaa edistää bronkospasmeja ja astmakohtauksia tai muita yliherkkyysoireyksiä. Riskitekijöitä ovat astma, heinänuha, nenäpolyypit tai krooniset hengitystiesairaudet. Sama pätee potilaisiin, joilla on ollut muiden aineiden aiheuttamia allergisia reaktioita (esim. ihoreaktioita, kutinaa tai nokkosihottumaa).

Asetyylisalisyylihapon käytön yhteydessä on harvoin raportoitu vaikeita ihoreaktioita, mukaan lukien Steven-Johnsonin oireyhtymä (ks. kohta 4.8). Bartal-valmisteen käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita yliherkkyyden merkkejä.

Iäkkäät potilaat ovat erityisen alttiita tulehduskipulääkkeiden, myös asetyylisalisyylihapon, haittavaikutuksille, etenkin ruuansulatuskanavan verenvuodoille tai perforaatiolle, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.2). Jos pitkäaikainen hoito on tarpeen, potilaan tilaa on arvioitava säännöllisesti.

Bartal-valmisteen yhteiskäyttö muiden hemostaasia muuttavien lääkkeiden (esim. antikoagulanttien, kuten varfariinin, trombolyyttien, verihiutaleiden estäjien, tulehduslääkkeiden ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien) kanssa ei ole suositeltavaa, ellei se ole ehdottomasti välttämätöntä, koska

samanaikainen käyttö voi suurentaa verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.5). Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilasta on suositeltavaa seurata tarkasti verenvuodon merkkien varalta.

Hoidossa on oltava varovainen, jos potilas käyttää samaan aikaan muita lääkkeitä, jotka voivat lisätä haavaumariskiä, kuten suun kautta otettavia kortikosteroideja, selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä ja deferasiroksia (ks. kohta 4.5).

Pieninä annoksina käytettynä asetyylisalisyylihappo vähentää virtsahapon eritystä. Kihtikohtauksia voi sen vuoksi esiintyä potilailla, joiden virtsahapon erittyminen on alentunutta (ks. kohta 4.5).

Bartal-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on glukoosi-6-fosfataasidehydrogenaasin puutos.

Bartal-valmiste saattaa voimistaa sulfonyyliureoiden ja insuliinien käyttöön liittyvää hypoglykeemisten vaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5).

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Bartal 75 mg sisältää paraoranssia (110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Bartal 160 mg sisältää soijalesitiiniä (E322), joka voi olla soijaproteiinin lähde. Jos potilas on allerginen soijalle tai maapähkinälle, hänen ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta yliherkkyyksireaktion riskin vuoksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheet yhdistelmät

Metotreksaatti (annostus > 15 mg/viikko):

Metotreksaatti ja asetyylisalisyylihappo voimistavat yhdessä käytettyinä metotreksaatin hematologista toksisuutta, sillä asetyylisalisyylihappo vähentää metotreksaatin puhdistumaa munuaisten kautta. Metotreksaatin (annostus > 15 mg/viikko) samanaikainen käyttö Bartal-valmisteen kanssa on sen vuoksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Yhdistelmät, joita ei suositella

Urikosuuriset aineet, esim. probenesidi, sulfiinipyratsoni

Salisylaattit kumoavat probenesidin ja sulfiinipyratsonin vaikutuksen. Yhdistelmää on vältettävä.

Yhdistelmät, joiden käyttöön liittyy varotoimia tai jotka on otettava huomioon

Antikoagulantit ja trombolyytit, esim. kumariini, varfariini, hepariini ja alteplaasi

Suurentunut verenvuotoriski, joka johtuu trombosyyttien toiminnan estymisestä, pohjukaissuolen limakalvon vaurioitumisesta ja suun kautta otettavien antikoagulanttien syrjäytymisestä niiden plasman proteiinien sitoutumiskohdilta. Vuotoaikaa pitää seurata (ks. kohta 4.4).

Asetyylisalisyylihappoa ei pidä aloittaa etenkään alteplaasihoidon ensimmäisten 24 tunnin aikana potilaille, joilla on akuutti aivohalvaus. Samanaikaista käyttöä ei siten suositella.

Verihiutaleiden estäjät (esim. klopidogreeli, tiklopidiini, silostatsoli ja dipyridamoli) ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-läkkeet, kuten sertraliini tai paroksetiini)
Ruoansulatuselimistön verenvuodon vaara on suurentunut (ks. kohta 4.4).

Diabeteslääkkeet, kuten sulfonyyliureat ja insuliini

Salisylaalit voivat voimistaa diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta. Diabeteslääkkeen annostusta voi sen vuoksi olla tarpeen pienentää hieman käytettäessä suuria annoksia salisylaatteja. Veren glukoosipitoisuuden mittauksia on suositeltavaa lisätä.

Digoksiini ja litium

Asetyyylisalisyylihappo heikentää digoksiinin ja litiumin erittymistä munuaisissa, jolloin niiden pitoisuudet plasmassa kasvavat. Plasman digoksiini- ja litiumpitoisuuksien seuranta on suositeltavaa asetyylisalisyylihappohoidon alussa ja lopussa. Annosta voi olla tarpeen säätää.

Diureetit ja verenpainelääkkeet

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Verenpainetta on tarkkailtava huolellisesti. ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja kalsiumsalpaajien käyttö samanaikaisesti käyttö suuriannoksisen asetyylisalisyylihoidon kanssa suurentaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan riskiä.

Loop-diureetit: Akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, joka johtuu munuaisten prostaglandiinisynteesin vähenemisen aiheuttamasta glomerulusten suodatusnopeuden pienenemisestä. Potilaan nesteyttäminen ja munuaisten toiminnan seuraaminen hoidon alussa on suositeltavaa. Jos lääkettä käytetään yhdessä verapamiilin kanssa, myös vuotoaikaa on seurattava.

Hiilihappoanhydraasin estäjät (asetatsoliamidi)

Samanaikainen käyttö voi aiheuttaa voimakasta asidoosia ja lisätä keskushermostotoksisuutta.

Systeemiset kortikosteroidit

Asetyyylisalisyylihapon ja kortikosteroidien samanaikainen käyttö voi suurentaa ruuansulatuskanavan haavauman ja verenvuodon riskiä (ks. kohta 4.4).

Metotreksaatti (annostus < 15 mg/viikko):

Metotreksaatti ja asetyylisalisyylihappo voivat samanaikaisesti käytettyinä voimistaa metotreksaatin hematologista toksisuutta, sillä asetyylisalisyylihappo vähentää metotreksaatin puhdistumaa munuaisten kautta. Veriarvot on sen vuoksi tarkistettava viikoittain yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Tavanomaista tiiviimpi seuranta on tarpeen, jos potilaan munuaisten toiminta on lievästikin heikentynyt tai jos potilas on iäkäs.

Muut tulehduskipulääkkeet

Haavaumien ja ruuansulatuskanavan verenvuotojen riski on suurentunut synergististen vaikutusten vuoksi.

Ibuprofeeni

Kokeellisen tiedon perusteella ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon trombosyyttiaggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti. Koska tähän liittyvä tieto on rajallista ja *ex vivo* -tietoihin perustuva kliinisten vaikutusten arviointi on kuitenkin epävarmaa, ei voida tehdä selvää johtopäätöstä ibuprofeenin säännöllisestä käytöstä. Ibuprofeenin satunnaisella käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta (ks. kohta 5.1).

Siklosporiini, takrolimuusi

Tulehduskipulääkkeiden ja siklosporiinin tai takrolimuusin samanaikainen käyttö saattaa lisätä siklosporiinin ja takrolimuusin munuaistoksisia vaikutuksia. Jos näitä aineita ja asetyylisalisyylihappoa käytetään samanaikaisesti, munuaisten toimintaa on seurattava.

Valproaatti

Asetyyylisalisyylihapon on raportoitu vähentävän valproaatin sitoutumista seerumin albumiiniin, jolloin valproaatin vakaan tilan vapaat plasmapitoisuudet kasvavat.

Fenytoiini

Salisylaatti vähentää fenytoiinin sitoutumista plasman albumiiniin. Sen vuoksi plasman kokonaisfenytoiinipitoisuus voi pienentyä, mutta vapaan fenytoiinin osuus voi suurentua. Sitoutumaton pitoisuus ja sitä kautta hoitoteho eivät näyttäisi muuttuvan merkittävästi.

Alkoholi

Alkoholin ja asetyylisalisylihapon samanaikainen käyttö suurentaa ruuansulatuskanavan verenvuodon riskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Pienet annokset (enintään 100 mg/vuorokausi):

Kliinisten tutkimusten mukaan enintään 100 mg/vrk annokset vaikuttavat turvallisilta rajoitetussa obstetrisessä käytössä, joka edellyttää erityistä seuranta.

Annos 100–500 mg/vuorokausi:

Annoksista 100–500 mg/vrk ei ole riittävästi kliinistä tietoa. Sen vuoksi myös tällä annosalueella pätevät seuraavat suositukset, jotka koskevat vähintään 500 mg:n vuorokausiannoksia.

Annos vähintään 500 mg/vrk:

Prostaglandiinisynteesin estyminen voi vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai alkion tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että keskenmenon ja sydämen epämuodostumien ja vatsahalkion vaara on suurentunut, jos prostaglandiinisynteesiä estäviä lääkkeitä käytetään raskauden alkuvaiheessa. Sydämen ja verisuoniston epämuodostumien absoluuttinen riski suureni alle 1 prosentista noin 1,5 prosenttiin. Riskin uskotaan suurenevan annoksen ja hoidon keston mukaan. Prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden antamisen on osoitettu johtavan eläimillä alkiokuolemien lisääntymiseen ennen implantaatiota ja implantaation jälkeen sekä alkion ja sikiön kuolleisuuden lisääntymiseen. Myös erilaisten epämuodostumien, kuten sydämen ja verisuonten epämuodostumien, ilmaantuvuuden on ilmoitettu lisääntyneen, kun eläimille on annettu prostaglandiinisynteesiä estäviä lääkkeitä organogeneesin aikana. Asetyyliisalisyylihappoa ei saa antaa ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos raskaaksi tulemistä yrittävä nainen tai ensimmäisellä tai toisella raskauskolmanneksella raskaana oleva nainen käyttää asetyyliisalisyylihappoa, annoksen on oltava mahdollisimman pieni ja hoitoajan mahdollisimman lyhyt.

Kaikki prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet saattavat altistaa sikiön kolmannella raskauskolmanneksella

- sydämeen ja keuhkoihin kohdistuvalle toksisuudelle (myös valtimotiehyen ennenaikaiselle sulkeutumiselle ja keuhkoverenpainetaudille)
- munuaisten toimintahäiriöille, jotka voivat edetä munuaisten vajaatoiminnaksi ja joihin liittyy lapsiveden niukkuutta.

Käyttö raskauden loppupuolella voi aiheuttaa äidille tai vastasyntyneelle

- verenvuotoajan mahdollista pitenemistä; kyseessä on veren hyytymistä estävä vaikutus, joka voi ilmetä jo hyvin pienillä annoksilla
- kohdun supistusten estymistä, mikä johtaa synnytyksen viivästymiseen tai pitenemiseen.

Asetyyliisalisyylihapon 100 mg:n tai sitä suuremmat vuorokausiannokset ovat näin ollen vasta-aiheisia viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

Imetys

Rintamaitoon erittyä pieniä määriä salisylaatteja ja niiden metaboliitteja. Koska tähän mennessä ei ole raportoitu imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia, lyhytaikaista käyttöä suositellulla annoksella ei tarvitse keskeyttää imetyksen aikana. Pitkäaikaisen ja/tai suurempien annosten käytön yhteydessä imetys on keskeytettävä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Bartal-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Asetyyylisalisyylin farmakodynaamisten ominaisuuksien ja haittavaikutusten perusteella ei ole odotettavissa, että valmiste aiheuttaisi vaikutuksia reaktiokykyyn ja ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Melko harvinainen ($\geq 1/1,000, < 1/100$)
- Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
- Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Yleinen	Melko yleinen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos	Verenvuototaipumuksen lisääntyminen		Trombosytopenia, granulosytoosi, aplastinen anemia	Verenvuotoja, joihin liittyy vuotoajan piteneminen, esimerkiksi nenäverenvuoto, ienverenvuoto. Oireet voivat jatkua 4–8 päivän ajan asetyyylisalisyylihapon käytön lopettamisesta. Näin ollen kirurgisiin toimenpiteisiin voi liittyä suurentunut verenvuotoriski. Ilmeinen (verioksennus, mustat veriulosteet) tai piilevä ruoansulatuskanavan verenvuoto, joka voi johtaa raudanpuuteanemian (yleisempi käytettäessä suuria annoksia).
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet, angioedeema, allerginen edeema,	

			anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien sokki	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen				Hyperurikemia, hypoglykemia
Hermosto			Kallonsisäinen verenvuoto	Päänsärky, heitehuimaus
Kuulo ja tasapainoelin				Kuulon heikkeneminen, tinnitus
Verisuoniso			Verenvuotoinen vaskuliitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nuha, hengenahdistus	Bronkospasmi, astmaohtaukset	
Ruoansulatuselimi stö	Dyspepsia, pahoinvointi, oksentelu, ripuli		Vaikea ruoansulatuskanavan verenvuoto	Maha- tai pohjukaissuolen haava ja perforaatio
Maksa ja sappi			Reyen oireyhtymä	Maksan vajaatoiminta, maksaentsyymiarvojen nousu
Iho ja ihonalainen kudokset		Nokkosihottuma	Steven-Johnsonin oireyhtymä, Lyellin oireyhtymä, purppura, kyhmyruusu, monimuotoinen punavihoittuma	
Munuaiset ja virtsatiet				Munuaisten toiminnan heikentyminen, akuutti munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat			Runsaat kuukautiset	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Vaikka yksilöiden väliset vaihtelut ovat suuria, toksinen annos on yleensä aikuisilla noin 200 mg/kg ja lapsilla noin 100 mg/kg. Asetyyylisalisyylihapon tappava annos on 25–30 grammaa. Jos plasman salisylaattipitoisuus on yli 300 mg/l, kyseessä on myrkytys. Vaikea toksisuus on yleensä kyseessä, jos pitoisuus plasmassa on aikuisilla yli 500 mg/l ja lapsilla yli 300 mg/l. Yliannostus voi olla haitallinen iäkkäille potilaille ja etenkin pienille lapsille (hoitoon liittyvä yliannostus tai usein toistuva tahaton myrkytys voi johtaa kuolemaan).

Keskivaikean myrkytyksen oireet

Tinnitus, kuuloaistin häiriöt, päänsärky, heitehuimaus, sekavuus ja ruoansulatuskanavan oireet (pahoinvointi, oksentelu ja vastakipu).

Vaikean myrkytyksen oireet

Oireet liittyvät happo-emästasapainon vaikeaan häiriöön. Ensimmäinen oire on hyperventilaatio, joka johtaa respiratoriseen alkaloosiin. Hengityskeskukseen lama johtaa respiratoriseen asidoosiin. Lisäksi salisylaatin vuoksi esiintyy metabolista asidoosia.

Koska oireita ei nuorilla lapsilla usein havaita ennen myrkytyksen myöhäisvaihetta, he ovat silloin yleensä asidoositilassa.

Lisäksi voi esiintyä seuraavia oireita: hypertermia ja hikoilu, jotka johtavat elimistön kuivumiseen; levottomuus, kouristukset, aistiharhat ja hypoglykemia. Hermostolama voi johtaa koomaan, sydämen ja verisuoniston romahdukseen tai hengityslamaan.

Hoito

Toksisen annoksen ottanut potilas tarvitsee sairaalahoitoa. Jos kyseessä on keskivaikea myrkytys, potilasta on yritettävä oksennuttua.

Jos se ei onnistu, vatsahuuhtelua voidaan yrittää tunnin kuluessa siitä, kun potilas on ottanut huomattavan määrän lääkettä. Myöhemmin annetaan lääkehiiltä (adsorboiva aine) ja natriumsulfaattia (laksatiivi).

Lääkehiili voidaan antaa kerta-annoksena (50 g aikuiselle, 1 g/painokilo enintään 12-vuotiaalle lapselle). Virtsan alkalisointi (250 mmol NaHCO₃, kolmen tunnin ajan) ja virtsan pH:n seuranta. Jos kyseessä on vaikea myrkytys, suositeltava hoito on hemodialyysi.

Muita oireita hoidetaan oireenmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkeaineet, aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC06

Vaikutusmekanismi

Asetyyylisalisyylihappo estää verihutaleiden aktivoitumista: se asetyloi verihutaleiden syklo-oksigenaasia ja estää siten tromboksaani A₂:n synteesiä. Tromboksaani A₂ on verihutaleista vapautuva fysiologisesti aktivoiva aine, jolla ajatellaan olevan merkitystä ateromatoottisten leesoiden komplikaatioissa. TXA₂-synteesin esto on palautumatonta, koska trombositit, joissa ei ole tumaa, eivät pysty syntetisoimaan uutta syklo-oksigenaasia (koska ne eivät pysty syntetisoimaan proteiinia) asetyyylisalisyylihapon asetyloiman syklo-oksigenaasin tilalle.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Annettaessa toistuvasti 20–325 mg:n annoksia entsyymin aktiivisuus alenee 30–95 %. Koska sitoutuminen on luonteeltaan pysyvää, vaikutus kestää trombositin koko eliniän (7–10 vuorokautta). Estovaikutus ei lievene pitkäkestoisessa hoidossa, ja entsyymiaktiivisuus alkaa palautua asteittain

verihäviöiden uusiutuessa 24–48 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä. Asetyyლისალიყილიჰოპო pidentää verenvuotoaikaa keskimäärin noin 50–100 %, mutta yksilöllistä vaihtelua esiintyy. Kokeellisen tiedon perusteella ibuprofeeni voi estää pieniannoksisen asetyyლისალიყილიჰოპო trombosyyttiaggregaatioon kohdistuvaa vaikutusta, jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti. Tutkimuksessa, jossa annettiin 400 mg:n ibuprofeenikerta-annos joko enintään 8 tuntia ennen 81 mg:n nopeasti imeytyvää asetyyლისალიყილიჰოპოannosta tai 30 minuutin aikana sen jälkeen, asetyyლისალიყილიჰოპო vaikutukset tromboksaanin synteesiin ja trombosyyttiaggregaatioon heikkenivät. Koska tähän liittyvä tieto on rajallista ja *ex vivo* -tietoihin perustuva kliinisten vaikutusten arviointi on epävarmaa, ei selvää johtopäätöstä voida tehdä ibuprofeenin säännöllisestä käytöstä. Ibuprofeenin satunnaisella käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu asetyyლისალიყილიჰოპო imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja täydellisesti. Ensisijainen imeytymispaikka on proksimaalinen ohutsuoli. Merkittävä osa annoksesta hydrolysoituu kuitenkin salisyylihapoksi jo suolenseinämissä imeytymisen aikana. Hydrolyysin aste vaihtelee imeytymisnopeuden mukaan.

Asetyyლისალიყილიჰოპო enimmäispitoisuudet plasmassa havaitaan noin 3,5 tunnin ja salisyylihapon enimmäispitoisuudet noin 4,5 tunnin kuluttua siitä, kun Bartal-enterotabletit on otettu paastotilassa. Jos tabletit otetaan ruoan kanssa, enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 3 tuntia myöhemmin kuin paastotilassa.

Jakautuminen

Asetyyლისალიყილიჰოპო ja sen tärkein metaboliitti, salisyyliჰოპო, sitoutuvat pitkälti plasman proteiineihin, etenkin albumiiniin, ja jakautuvat nopeasti elimistön kaikkiin osiin. Salisyylihapon proteiineihin sitoutumisen aste vaihtelee voimakkaasti sekä salisyylihapon että albumiinin pitoisuuksien mukaan. Asetyyლისალიყილიჰოპო jakautumistilavuus on noin 0,16 l/painokilo. Salisyyliჰოპო diffundoituu hitaasti nivelnesteeseen, läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon.

Biotransformaatio

Asetyyლისალიყილიჰოპო metaboloituu nopeasti salisyylihapoksi. Puoliintumisaika on 15–30 minuuttia. Salisyyliჰოპო muuntuu puolestaan pääasiassa glysiiniksi ja glukuronihappokongugaateiksi. Lisäksi muodostuu pieniä määriä gentisiiniჰოპო.

Salisyylihapon eliminaatiokinetiikka on annosriippuvaista, koska maksaentsyymikapasiteetti rajoittaa aineenvaihduntaa. Tämän vuoksi eliminaation puoliintumisaika vaihtelee ja on 2–3 tuntia pienten annosten, 12 tuntia tavanomaisten analgeettisten annosten ja 15–30 tuntia suurten hoitoannosten tai myrkytyksen jälkeen.

Eliminaatio

Salisyyliჰოპო ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Asetyyლისალიყილიჰოპო prekliininen turvallisuusprofiili on dokumentoitu hyvin. Eläinkokeissa salisyylihapon on todettu aiheuttavan vaurioita vain munuaisille. Rottatutkimuksissa havaittiin asetyyლისალიყილიჰოპო aiheuttavan sikiötoksisuutta ja teratogeenisiä vaikutuksia emälle myrkyllisillä annoksilla. Näiden havaintojen kliininen merkitys ei ole tiedossa, koska ei-kliinisissä tutkimuksissa käytetyt annokset ovat paljon suurempia (vähintään 7-kertaisia) kuin suurimmat suositeltavat annokset, joita käytetään kardiovaskulaarisissa käyttöaiheissa. Asetyyლისალიყილიჰოპო mutageenisia ja karsinogeenisiä vaikutuksia on tutkittu laajalti. Kokonaisuutena arvioituna hiiri- ja rottakokeiden tuloksista ei käy ilmi mitään mutageenisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bartal 75 mg

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Selluloosa, mikrokiteinen

Piidioksidi, kolloidinen vedetön

Perunatärkkelys

Talkki

Triasetiini

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30 % dispersio*

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350 (E1521)

Karmiini (E120)

Paraoranssi (E110)

Bartal 100 mg

Laktoosimonohydraatti

Selluloosa, mikrokiteinen

Piidioksidi, kolloidinen vedetön

Perunatärkkelys

Kalvopäällyste

Talkki

Triasetiini

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30 % dispersio*

Bartal 160 mg

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Selluloosa, mikrokiteinen

Piidioksidi, kolloidinen vedetön

Perunatärkkelys

Talkki

Triasetiini

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30 % dispersio*

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350 (E1521)

Soijalesitiini (E322)

Keltainen rautaoksidi (E172)

*Saattaa sisältää natriumlauryylisulfaattia ja polysorbaatti 80:tä

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

75 mg ja 160 mg: 2 vuotta
100 mg: 3 vuotta

6.4 Säilytys

75 mg:
Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

100 mg:
Säilytä alle 30 °C.

160 mg:
Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (PVC/alumiini).

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaukset: 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 ja 168 (vain 100 mg) enterotablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Krka, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

75 mg: 34000
100 mg: 34001
160 mg: 34002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.3.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.9.2017