

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Trombyl 75 mg tabletter

Trombyl 160 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller acetylsalicylsyra 75 mg respektive 160 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut hjärtinfarkt. Profylax mot kardiovaskulära komplikationer efter akut hjärtinfarkt och vid instabil kranskärslssjukdom (instabil angina pectoris, genomgången icke Q-vågsinfarkt) samt stabil angina pectoris. Sekundär profylax mot recidiv av cerebrovaskulär sjukdom såsom TIA (transitoriska ischemiska attacker) och RIND (reversibel ischemisk neurologisk defekt).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Akut hjärtinfarkt: Initialt ges en laddningsdos om 150-500 mg. Laddningsdosen ges så snart som möjligt efter symtomdebut. Profylax mot kardiovaskulära komplikationer efter akut hjärtinfarkt, instabil kranskärslssjukdom (instabil angina pectoris, genomgången icke Q-vågsinfarkt), stabil angina pectoris: 1 tablett à 75 mg per dygn. Profylax mot recidiv av cerebrovaskulär sjukdom: 1 tablett à 75 mg per dygn.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- På grund av korsreaktion ska preparatet ej ges till patienter som fått symtom på astma, rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur.
- Hemofili.
- Trombocytopeni.
- Aktivt ulcus ventriculi et duodeni.
- Levercirrhos.
- Svår hjärtsvikt.

- Doser > 100 mg/dag under tredje trimestern av graviditeten.

4.4 Varningar och försiktighet

Trombyl användes i följande fall först efter noggrann bedömning av risker och fördelar:

- Vid samtidig antikoagulationsbehandling (kumarinderivat eller heparin- undantag lågdosterapi med heparin).
- Vid behandling av patienter med gastrointestinala sjukdomar.
- Vid behandling av patienter med svår njursjukdom (glomerulusfiltration under 30 ml/min).
- Vid behandling av patienter med lätt till måttlig hjärtsvikt, njur- eller leversjukdom, speciellt vid samtidig diuretikabehandling, måste risken för vätskeretention och försämrad njurfunktion beaktas.
- Till patienter med bronkial astma, kroniskt obstruktiva lungsjukdomar, hösnuva eller näspolyper. Dessa patienter löper ökad risk för överkänslighetsreaktioner vid intag av analgetika av icke-steroid natur (NSAID) med astmaanfall, Quinckes ödem eller urtikaria. (se avsnitt 4.3).
- Trombyl kan öka risken för gastrointestinala blödningar vid samtidigt intag av alkohol.

Allvarliga hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), har rapporterats i sällsynta fall vid användning av acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.8). Behandlingen med Trombyl ska avbrytas vid första tecken på hudutslag, slemhinnelesioner eller andra tecken på överkänslighet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Antikoagulantia, Trombolytika/Övriga hämmare av trombocyttaggregationen

Salicylater hämmar trombocytfunktionen och förstärker därför antikoagulantias effekt. På grund av ökad blödningsrisk bör försiktighet iaktas vid kombinationsbehandling. Monitorering av koagulationen rekommenderas.

Ciklosporin, takrolimus

Samtidig administrering av NSAID och ciklosporin eller takrolimus kan eventuellt öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin och takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när NSAIDs och något av dessa läkemedel kombineras.

Diuretika och antihypertensiva

NSAID kan reducera effekten av diuretika och antihypertensiva läkemedel. Som för andra NSAID kan risken för akut njurinsufficiens öka när ACE-hämmare kombineras med acetylsalicylsyra.

Kortikosteroider och andra icke-steroida antiinflammatoriska medel, NSAID

Kombinationen av acetylsalicylsyra och kortikosteroider eller andra NSAID kan ge en ökad risk för gastrointestinal blödning.

Medel som ökar utsöndringen av urinsyra

Salicylater motverkar effekten av probenecid och kombinationen bör därför undvikas.

Ibuprofen

Experimentella data antyder att ibuprofen kan hämma den effekt som lågdos acetylsalicylsyra har på trombocyttaggregationen när de ges samtidigt. Begränsningar hos dessa data och osäkerheten när man

extrapolerar *ex vivo* data till den kliniska användningen antyder att inga slutsatser kan dras gällande regelbunden användning av ibuprofen, och ingen effekt av klinisk betydelse anses trolig vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 5.1).

Metamizol

Samtidigt intag av metamizol kan minska effekten av acetylsalicylsyra på trombocyttaggregationen. Denna kombination bör därför användas med försiktighet hos patienter som tar en låg dos acetylsalicylsyra för hjärtskydd.

Farmakokinetiska interaktioner

Metotrexat

Acetylsalicylsyra och andra NSAIDs hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat. Kombination ger därför ökade plasmakoncentrationer av metotrexat. Detta ökar risken för biverkningar av metotrexat vilket är särskilt allvarligt vid höga (onkologiska) doser. Kombination med hög dos metotrexat bör därför undvikas. Studier av acetylsalicylsyra och en låg dos metotrexat visar att ASA kraftigt ökar halterna av den potentiellt cytotoxiska metaboliten 7-OH-metotrexat i plasma.

Digoxin och litium

Acetylsalicylsyra hämmar den renala utsöndringen av digoxin och litium, med förhöjda plasmakoncentrationer av medlen som följd. Plasmakoncentrationsbestämning av digoxin respektive litium rekommenderas vid in- och utsättning av acetylsalicylsyra. En dosjustering kan krävas.

Valproinsyra

Acetylsalicylsyra har rapporterats minska bindningen av valproat till serumalbumin och därigenom öka dess fria plasma koncentrationsnivåer vid steady state.

Fenytoin

Salicylat minskar bindningen av fenytoin till plasmaalbumin. Detta kan ge sänkta halter av totalt fenytoin i plasma men en ökning av den fria fraktionen fenytoin. Den obundna plasma koncentrationen, och därmed den terapeutiska effekten förefaller dock inte påverkas signifikant.

Sulfonureider

Salicylika anses kunna potentiella den hypoglykemiska effekten av sulfonureidpreparat. En rad fallrapporter talar härför. Mekanismen är oklar men kan innefatta en minskad binding av sulfonureiderna till serumalbumin. I motsats till detta har den totala serumkoncentrationen av glibenklamid observerats minska och orala clearance öka vid samtidig tillförsel av acetylsalicylsyra.

Nikotinsyra

Vid tillförsel av acetylsalicylsyra (1g) steg plasmanivåerna av nikotinsyra kraftigt i en experimentell studie. Mekanismen innefattar sannolikt kompetitiv hämning av glycykonjugeringen av nikotinsyra.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Låga doser (upp till 100 mg/dag)

Kliniska studier tyder på att doser upp till 100 mg/dag, vilka kräver särskild uppföljning, förefaller säkra.

Doser om 100 mg – 500 mg/dag

Det finns otillräcklig klinisk erfarenhet för doser mellan 100 mg/dag och 500 mg/dag. Således gäller rekommendationen nedan också för detta dosintervall.

Doser om 500 mg/dag och högre

Hämning av prostaglandinsyntes kan påverka graviditeten på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall samt risk för hjärtmissbildning och gastroschisis efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre-och postimplantationsförluster, samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska acetylsalicylsyra användas endast då det är absolut nödvändigt. Om acetylsalicylsyra används av en kvinna som försöker bli gravid eller ges under den första och andra trimestern av graviditeten bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under den tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- Kardiopulmonell toxicitet (för tidig slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension).
- Störd njurfunktion, som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten.

Vid graviditetens slut kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta modern och fostret för:

- Ökad blödningstid, en antiaggregationseffekt hos trombocyterna som kan förekomma redan vid mycket låga doser.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad / förlängd förlossning.

Ovanstående medför att acetylsalicylsyra i doser högre än 100 mg/dag är kontraindicerat under den tredje trimestern av graviditeten.

Amning

Låga kvantiteter av salicylater och deras metaboliter utsöndras i bröstmjölken. Kortvarigt bruk med terapeutiska doser kräver inte avbrott av amning eftersom inga biverkningar för ammande barn har rapporterats. Vid långvarigt bruk och/eller behandling med höga doser ska amningen avbrytas.

Fertilitet

Behandling med Trombyl kan leda till nedsatt fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas inte för kvinnor som försöker bli gravida. Utsättning av läkemedel bör övervägas hos kvinnor som har svårt för att bli gravida eller som genomgår fertilitetsutredning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trombyl har inga kända effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Den vanligaste biverkningen är dyspeptiska besvär, ca 2-6 %. Den ökade blödningsbenägenheten, speciellt från mag-tarmkanalen, är sällan symtomgivande.

Vanliga (>1/100)

Blod: Ökad blödningsbenägenhet.

GI: Dyspepsi.

Mindre vanliga (>1/1000, <1/100)

Sällsynta (<1/1000)

Allmänna: Allergiska reaktioner (urtikaria, rinit, astma).

GI: Svår gastrointestinal blödning.

CNS: Intrakraniell blödning.

Hud: (såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom)).

Urogenital: Njurfunktionsstörningar.

Personer med känd allergi eller astma löper ökad risk för överkänslighetsreaktioner. Mindre blodförluster kan i enstaka fall leda till anemi. Svår gastrointestinal blödning förekommer endast vid högre doser och regelbundet bruk.

Yrsel och öronsusningar kan vara symtom på överdosering, speciellt hos barn och äldre.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Toxicitet

Barn under 3 år är speciellt känsliga. 150 mg/kg ger lindrig, 150–300 mg/kg lindrig-måttlig och mer än 300 mg/kg allvarlig intoxikation. Salicylatnivån i blod är värdefull för bedömningen men måste alltid relateras till tidsfaktor och klinisk bild. (Över 2,5 mmol/l kan innebära lindrig, 3,5–4,5 mmol/l måttlig, 4,5–6,0 mmol/l allvarlig och >6,0 mmol/l mycket allvarlig intoxikation; obs. att detta gäller ungefärliga initiala värden, senare kan rel. lågt salicylatvärde föreligga vid grav intoxikation.) 0,9–5 g till 3 mån–3-åringar gav måttlig-allvarlig intoxikation. 10–25 g till 14–15-åringar gav efter ventrikeltömning lindrig-måttlig intoxikation. Svåra överkänslighetsreaktioner kan förekomma speciellt hos barn under första levnadshalvåret. Förgiftning kan även uppkomma genom hudabsorption efter upprepad administrering (psoriasis- och iktyospatienter).

Symptom

Eventuellt några timmars latenstid. Yrsel, tinnitus, hörselnedsättning, oro, irritation, hallucinos, tremor, asterixis. Hyperventilation, törst, hudrodnad, svettningar. I svåra fall medvetslöshet, kramper, hypertermi. Illamående, kräkningar, buksmärtor. Respiratorisk alkalos initialt hos vuxna. Metabolisk acidosis hos småbarn och alltid vid kraftig exposition hos både vuxna och barn (uttalad acidosis anger allvarlig förgiftning). Hyperglykemi eller hypoglykemi (ffa. hos småbarn). Hypokalemi, dehydrering, ammoniakstegring. Oliguri. Koagulationsrubbningar. Leverpåverkan. I svåra fall risk för lungödem av icke-kardiell natur samt rhabdomyolys och njursvikt, ev ARDS samt arytmier och hjärtsvikt.

Behandling

Efter en överdos ska patienter behandlas med symptomatisk och stödjande vård. Det finns inga specifika antidoter.

Om befogat ventrikeltömning. Kol i upprepade doser (förkortar halveringstiden avsevärt). S-salicylat bör bestämmas. Rehydrering, korrektion av metabolisk acidosis och ev elektrolytrubbningar. Omeprazol för att skydda magslemhinnan. Antiemetikum t.ex. ondansetron v.b. (för att kunna ge kol upprepat vid frekventa kräkningar.) Alkalisering av urinen med natriumbikarbonat (natriumvätekarbonat) i.v. för påskyndad elimination. Tillför glukos. Följ koagulationsstatus. K-vitamin ges vid massiv förgiftning eller koagulationsrubbning. Vid blödningskomplikation ges trombocytkoncentrat och/eller färskfrusen plasma. Vid otillräcklig effekt ges fibrinolyshämmare i samråd med koagulationsexpert. Respiratorbehandling vid medvetslöshet eller kraftig allmänpåverkan. Vid svår förgiftning (høgt salicylatvärde eller måttligt värde i kombination med uttalad acidosis och CNS-påverkan) samt vid njursvikt bör dessutom hemodialys övervägas. Symtomatisk terapi (avseende t ex hypertermi, hjärnödem, lungödem).

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Trombocytaggregationshämmande medel.

ATC-kod: B01AC06

Acetylsalicylsyra har en hämmande effekt på trombocytaggregationen. Även om verkningsmekanismen ej är fullt utredd, synes effekten i huvudsak utövas genom acetylering och därmed irreversibel inaktivering av enzymet cyklooxygenas, som medverkar vid bildningen av tromboxan A₂ i trombocyter och av prostacyclin i kärlendotel. Dessa är i stort sett antagonister med avseende på trombocytaggregation och kärlpåverkan. Effekten på trombocyterna är bestående, eftersom dessa saknar förmåga att nybilda cyklooxygenas. Effekten kvarstår därför hela trombocyten livscykel, vilken är 7-10 dagar. Den profylaktiska och terapeutiska användningen vid arteriell tromboembolism bygger på denna effekt. Acetylsalicylsyra hämmar den renala prostacyclinsyntesen. Hos patienter med normal njurfunktion är denna effekt utan väsentlig betydelse. Hos patienter med kronisk njurinsufficiens, hjärtinsufficiens eller leverinsufficiens samt tillstånd med minskad plasmavolym kan den hämmade prostacyclinsyntesen leda till akut njurinsufficiens, vätskeretention och hjärtsvikt. Se under avsnitt 4.3.

Experimentella data tyder på att ibuprofen kan hämma den effekt som lågdos acetylsalicylsyra har på trombocytaggregationen när de ges samtidigt. I en studie, då en singeldos ibuprofen 400 mg antingen togs inom 8 timmar före eller inom 30 min efter aspirinintag (81 mg), så visades en minskad effekt av acetylsalicylsyra på bildningen av tromboxan eller på trombocytaggregationen.

Begränsningar hos dessa data och osäkerheten när man extrapolerar *ex vivo* data till den kliniska användningen tyder på att inga slutsatser kan dras gällande regelbunden användning av ibuprofen, och ingen effekt av klinisk betydelse anses trolig vid tillfällig användning av ibuprofen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionen av acetylsalicylsyra sker huvudsakligen i tunntarmen men även i ventrikeln. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 40 minuter. Acetylsalicylsyra hydrolyseras med en halveringstid av 30 minuter till salicylsyra, som i terapeutisk dos till ca 80 % binds till albumin. Eliminationen av salicylsyra är dosberoende. Vid dygnsdoser mindre än 3 g är halveringstiden 2-4 timmar. Salicylsyra och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna. Magnesiumoxid är tillsatt för att påskynda acetylsalicylsyrans upplösning i mag-tarmkanalen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 tablett innehåller:

Magnesiumoxid

Majsstärkelse

Gelatin

Mikrokristallin cellulosa (endast 75 mg)

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

75 mg (endosblister):	1år
75 mg (plastburk):	2 år
75 mg (plastburk för dosdispensering)	2 år
160 mg (endosblister):	2 år
160 mg (plastburk):	3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

För plastburkar: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

75 mg

För endosförpackningar: Förvaras vid högst 30°C.

160 mg

För endosförpackningar: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

75 mg:	Endosblister innehållande 50x 1 tabletter, blister innehållande 98 tabletter, plastburk innehållande 100 tabletter samt plastburk för dosdispensering innehållande 1000 tabletter.
160 mg:	Endosblister innehållande 50x 1 tabletter, blister innehållande 98 tabletter samt plastburk innehållande 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Burkarna innehåller torkmedel, som ej ska avlägsnas från förpackningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB
113 63 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Trombyl tabletter 75 mg: 11423
Trombyl tabletter 160 mg: 11063

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: Tabletter 75 mg: 1991-09-06 Tabletter 160 mg: 1989-12-08
Förnyat godkännande: Tabletter 75 mg: 2009-03-30 Tabletter 160 mg: 2009-03-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-20