

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASPIRİN® 100 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Asetilsalisilik asit 100 mg

Yardımcı madde(ler)

Sodyum sakkarin 0,8 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Pembe renkli, aromatik kokulu tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Anstabil anjina pektorisde standart tedavinin bir parçası olarak,
- Akut miyokard infarktüsünde standart tedavinin bir parçası olarak,
- Reinfarktüs profilaksisinde,
- Arteriyel kan damarları ile ilgili operasyon ve diğer girişimleri takiben [Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA), koroner arter by-pass grefti (KABG)]
- Riskli hasta gruplarında geçici iskemik ataklar ve serebral infarktüsün önlenmesinde kullanılır.
- Kawasaki hastalığında;
 - Ateşli dönemde inflamasyonu azaltmak için,
 - Koroner anevrizmada trombosit agregasyonunun önlenmesinde profilaktik olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde:

Pozoloji:

Çocuk ve adolesanlar için ürünün 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

- Anstabil anjina pektorisde standart tedavinin bir parçası olarak günde 1 kez 75-300 mg,

- Akut miyokard infarktüsünde standart tedavinin bir parçası olarak günde 1 kez 75- 300 mg,
- Reinfarktüs profilaksisinde günde 1 kez 75-300 mg,
- Arteriyel kan damarları ile ilgili operasyon ve diğer girişimleri takiben [Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTKA), koroner arter by-pass grefti (KAGB)] günde 1 kez 75-300 mg,
- Riskli hasta gruplarında geçici iskemik ataklar ve serebral infarktüsün önlenmesinde günde 1 kez 75-300 mg kullanılır.
- Kawasaki hastalığında;
 - Ateşli dönemde inflamasyonu azaltmak için 30-50 mg/kg gün ya da yüksek dozda 80-100 mg/kg/gün, günde 3-4 dozda ateş düşene kadar veya 14 gün boyunca tedaviye devam edilir. Maksimum doz 4 g/gündür.
 - Koroner anevrizmada trombosit agregasyonunun önlenmesinde profilaktik olarak 3-5 mg/kg/gün dozunda kullanılır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Doktora veya diş hekimine danışılmadan 4 günden daha uzun süre ya da yüksek dozlarda kullanılmamalıdır.

İlacın yanlılıkla alınması ile ilgili olarak (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Yemeklerden sonra bol su ile birlikte ağızdan alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

ASPIRİN, böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliğinde ise kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği:

ASPIRİN, karaciğer yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde ise kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Asetilsalisilik asit içeren ürünler çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda olası eşlik eden hastalıklar veya düşük vücut ağırlığı nedeniyle özel dikkat gösterilmesi önerilir. Özellikle yaşlı hastalarda ve düşük vücut ağırlığına sahip hastalarda etkili en düşük dozun kullanılması önerilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ASPİRİN, aşağıda belirtilen durumlarda kullanılmamalıdır:

- Asetilsalisilik aside, diğer salisilatlar veya ilacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık,
- Salisilatların veya benzer etkiye sahip maddelerin, özellikle de non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımıyla tetiklenen astım öyküsü,
- Akut gastrointestinal ülser,
- Gastrointestinal kanama öyküsü olanlarda,
- Kanama diyatezi (hemofili veya diğer hemorajik bozukluklar),
- Şiddetli böbrek yetmezliği,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği,
- Şiddetli kalp yetmezliği,
- Edinilmiş ve doğuştan kanama durumları olanlarda,
- Heparin tedavisi gören hastalarda,
- 15 mg/hafta veya daha yüksek dozda metotreksat ile kombine kullanım (bkz. Bölüm 4.5)
- 100 mg/gün üzeri dozlarda gebeliğin üçüncü trimesterinde (bkz. Bölüm 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Asetilsalisilik asit aşağıdaki durumlarda özel dikkat gösterilerek kullanılmalıdır:

- Analjeziklere / anti-inflamatuvar ajanlara / anti-romatizmal ilaçlara karşı aşırı duyarlılık durumunda ve diğer alerjilerin varlığında,
- Kronik ve tekrarlayan ülser hastalığı da dahil olmak üzere gastrointestinal ülser öyküsü olanlarda,
- Hipoprotrombinemi, K vitamini eksikliği vb. gibi pıhtılaşma bozuklukları olan kişilerde,
- Antikoagülanlarla eş zamanlı tedavi söz konusu olduğunda (bkz. Bölüm 4.5),
- Asetilsalisilik asit böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği riskini artırabileceğinden, böbrek fonksiyonları ya da kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu (örn. renal vasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, hacim azalması, majör ameliyat, sepsis ya da majör hemorajik olaylar) olan hastalarda,
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu durumunda,
- Şiddetli glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda asetilsalisilik asit hemoliz ya da hemolitik anemi ortaya çıkmasına neden olabilir. Hemoliz riskini artıran faktörler yüksek doz, ateş ya da akut enfeksiyondur.
- Metamizol ve ibuprofen ve naproksen gibi bazı NSAİİ ilaçlar, asetilsalisilik asidin trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisini azaltabilir. Asetilsalisilik asit tedavisi gören ve metamizol veya NSAİİ ilaç almayı planlayan hastalara doktorlarıyla konuşmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).
- Asetilsalisilik asit bronkospazm gelişimini, astım ataklarını ya da diğer aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tetikleyebilir. Risk faktörleri arasında önceden var olan astım, saman nezlesi,

nazal polipler ya da kronik solunum yolu hastalıkları yer alır. Benzer durum diğer maddelere karşı alerjik reaksiyon (deri reaksiyonları, kaşıntı, ürtiker gibi) sergileyen hastalar için de geçerlidir.

- Uygulama sonrasında trombosit agregasyonu üzerinde birkaç gün süreyle devam eden inhibitör etkisine bağlı olarak, asetil salisilik asit, cerrahi müdahaleler (dış çekimi gibi küçük operasyonlar dahil) sırasında ya da sonrasında kanama eğiliminde artışa yol açabilir.
- Düşük dozlarda, asetilsalisilik asit ürik asit atılımını azaltır. Bu durum, yatkınlığı olan kişilerde gut ataklarını tetikleyebilir.
- Asetilsalisilik asit içeren ürünler, çocuklarda ve ergenlerde ateşli veya ateşsiz seyreden viral enfeksiyonlarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır. Bazı viral hastalıklarda, özellikle de influenza A, influenza B ve varisella virüs enfeksiyonlarında, çok seyrek görülen ancak acil tıbbi müdahale gerektiren, yaşamı tehdit eder nitelikte bir hastalık olan Reye sendromu riski söz konusudur. Eş zamanlı olarak asetilsalisilik asit kullanıldığında bu risk artabilir; ancak bununla birlikte herhangi bir nedensellik ilişkisi gösterilmemiştir. Bu hastalıklarda gözlenen ısrarcı kusma Reye sendromunun bir işareti olabilir. Su çiçeği aşılamasından sonra 6 hafta süresince asetilsalisilik asit içeren ürünlerden kaçınılması tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.5). Çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır. 18 yaşından küçükler için kullanılması önerilmez.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kontrendike etkileşimler:

15mg/hafta ya da daha yüksek dozda metotreksat kullanımı:

Metotreksatın hematolojik toksisitesinde artış (genel olarak NSAİİ ilaçlar metotreksatın renal klirensini azaltırlar ve salisilatlar metotreksatın plazma proteinlerine bağlanmasını inhibe ederler. (bkz. Bölüm 4.3.).

Kullanım önlemleri gerektiren kombinasyonlar:

15 mg/hafta'dan daha düşük dozda kullanılan metotreksat:

Metotreksatın hematolojik toksisitesinde artış (genel olarak NSAİİ ilaçlar metotreksatın renal klirensini azaltırlar ve salisilatlar metotreksatın plazma proteinlerine bağlanmasını inhibe ederler).

İbuprofen:

DeneySEL verilere dayanarak, ibuprofen birlikte uygulandığında düşük doz aspirinin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini inhibe edebilir. Bir çalışmada, 81 mg'lık hızlı-salım gösteren asetilsalisilik asit dozundan 8 saat önce veya 30 dakika sonra 400 mg'lık tek dozluk ibuprofen uygulandığında, asetilsalisilik asidin tromboksan oluşumu veya trombosit agregasyonu üzerindeki etkisi azalmıştır. Bununla birlikte, bu verilerin sınırlamaları ve klinik vakalarda *ex vivo* bulgulardan

sonuç çıkarılmasına ilişkin belirsizlikler, ibuprofenin düzenli kullanımı konusunda hiçbir kesin sonucun çıkarılamayacağını ve ibuprofenin ara sıra kullanımından klinik olarak anlamlı hiçbir etkinin olası görülmediğini göstermektedir. Yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda ibuprofen tedavisi, asetilsalisilik asidin kardiyovasküler koruyucu özelliklerini sınırlandırabilir.

Naproksen:

Klinik farmakodinamik veriler, naproksenin bir günden daha uzun süre eş zamanlı kullanımının, düşük doz asetilsalisilik asidin trombosit fonksiyonu üzerindeki etkisini inhibe edebileceğini ve bu inhibisyonun, naproksen tedavisinin kesilmesinden sonraki birkaç güne kadar devam edebileceğini göstermektedir. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir.

Metamizol:

Metamizol, birlikte alındığında asetilsalisilik asidin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini azaltabilir. Bu nedenle, bu kombinasyon, kalbi korumak için düşük doz aspirin alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Antikoagülanlar, trombolitikler, trombosit agregasyonunun diğer inhibitörleri/hemostaz

Asetilsalisilik asit, trombolitik tedavi öncesinde alındığında kanama riskini artırabilir. Bu nedenle, tromboliz ile tedavi edilecek hastalar dış veya iç kanama belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir. Antikoagülanlar için doz azaltılması gerekebilir.

Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar ile birlikte yüksek dozda salisilat kullanımı:

Sinerjik etkiye bağlı olarak ülser ve gastrointestinal kanama riskinde artış.

Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri (SSRI):

Olası sinerjik etkiye bağlı olarak üst gastrointestinal kanama riskinde artış.

Digoksin:

Renal atılımındaki azalmaya bağlı olarak, digoksinin plazma konsantrasyonu yükselebilir.

Antidiyabetikler, örneğin yüksek dozda insülin, sülfonilüreler:

Yüksek asetilsalisilik asit dozları, asetilsalisilik asidin hipoglisemik etkisi ve sülfonilüre grubu antidiyabetik tabletlerin (tolazamid, tolbutamid) plazma proteinine bağlanma yerinden uzaklaştırılması ile hipoglisemik etkiyi arttırabilir. Sonraki dozun azaltılması gerekebilir.

Diüretiklerin yüksek dozda asetilsalisilik asit kombinasyonu:

Renal prostaglandin sentezindeki azalmaya bağlı olarak, glomerüler filtrasyon azalır.

Sistemik glukokortikoidler (Addison hastalığında replasman tedavisinde kullanılan hidrokortizon hariç):

Kortikosteroid tedavisi sırasında kandaki salisilat düzeyleri azalır ve kortikosteroidler ile

salisilatların eliminasyonunun artması nedeniyle kortikosteroid tedavisi sonlandırıldıktan sonra salisilat doz aşımı riski ortaya çıkabilir. Eş zamanlı kullanım gastrointestinal kanama ya da ülserasyon insidansını artırabilir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACE) yüksek dozlarda asetilsalisilik asit ile kombinasyonu:

Vasodilatör prostaglandinlerin inhibisyonuna bağlı olarak glomerüler filtrasyonda azalma olur. Ayrıca antihipertansif etki azalır.

Valproik asit:

Valproik asidi plazma proteinlerine bağlanma yerinden uzaklaştırarak valproik asit toksisitesine yol açabilir.

Alkol:

Asetilsalisilik asit ve alkolün aditif etkileri nedeniyle gastrointestinal mukoza hasarında artış ve kanama süresinde uzama olabilir.

Benzbromaron, probenesid ya da sülfonpirazon gibi ürikozürükler

Ürikozürüklerin etkisinde azalmaya (renal tübüler ürik asit eliminasyonunun kompetisyonu) yol açabilir.

Emilebilir antasitler:

Terapötik dozlarda, salisilat klirensinde artışa ve etkinliklerinde azalmaya neden olabilir.

Emilmeyen antasitler:

Asetilsalisilik asidin emiliminin inhibisyonuna ve plazmadaki salisilik asit konsantrasyonunun azalmasına neden olabilir.

İdrar asitleştiriciler (örn. C vitamini):

Böbrekler tarafından salisilat atılımının azalmasına neden olur.

Furosemid:

Salisilatlarla zehirlenmeye neden olabilir (ikincisinin daha küçük orantılı dozlarında bile), aynı zamanda furosemidin natriüretik etkisi azalabilir.

Spirolakton:

Spirolaktonun diüretik etkisinin azalmasına neden olabilir.

Metoklopramid:

Salisilatların emilim oranlarının artmasına neden olur.

Karbonik anhidraz inhibitörleri

Salisilatların neden olduğu asit-baz dengesindeki bozukluklar nedeniyle toksik etki riskinin artmasına neden olabilir.

Varisella virüs aşıları:

Su çiçeği virüsü enfeksiyonu sırasında salisilatların kullanımını takiben Reye sendromu rapor edildiğinden, Varisella aşısından sonra 6 hafta süreyle salisilat kullanımından kaçınılmalıdır, (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır. Asetilsalisilik asit içeren ürünler çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır.

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi:

Birinci ve ikinci trimesterde: C,

Üçüncü trimesterde: D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Asetilsalisilik asit çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda açıkça zorunlu olmadığı müddetçe kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Asetilsalisilik asit gebelik planlayan ve gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde olan kadınlarda açıkça zorunlu olmadığı müddetçe kullanılmamalıdır.

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişimi istenmeyen şekilde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalar erken gebelik döneminde prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların kullanılmasının düşük ve malformasyon riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Riskin doz ve tedavi süresine göre artış gösterdiğine inanılır.

Eldeki veriler asetilsalisilik asit alımı ile düşük riskinin arttığına dair ilişkiyi destekler nitelikte

değildir. Malformasyona yönelik epidemiyolojik çalışma verileri tutarlı olmamakla birlikte, artan gastroşizis riski göz ardı edilmemelidir.

Yaklaşık 14.800 anne ve çocuğunda yapılan prospektif çalışmada erken gebelikte (1. - 4. Ay arası) kullanımına ilişkin malformasyon oranında artış ile ilişkisi bulunmamıştır.

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Düşük dozlar (günde 100 mg'a kadar (100 mg da dahil olacak şekilde)):

Klinik çalışmalar, özel izleme gerektiren kısıtlı obstetrik kullanım için günde 100 mg'a kadar olan dozların güvenli görüldüğünü göstermektedir.

Günde 100 mg'ın üzerindeki ve günde 500 mg'a kadar olan dozlar:

Günde 100 mg'ın üzerindeki ve günde 500 mg'a kadar olan dozların kullanımıyla ilgili yeterli klinik deneyim yoktur. Bu nedenle, aşağıdaki öneriler günde 500 mg ve üzeri dozlar için ve bu doz aralığı için de geçerlidir.

500 mg/gün ve üzeri dozlar:

Gebeliğin 20. haftasından itibaren asetilsalisilik asit kullanımı ölümcül böbrek fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan oligohidramnios neden olabilir. Bu durum tedavinin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir ve genellikle tedavinin kesilmesiyle düzelir. Ayrıca ikinci trimesterde tedaviyi takiben duktus arteriosusun kapanması rapor edilmiştir ve bunların çoğu tedavinin kesilmesinden sonra düzelmiştir. Bu nedenle hamileliğin birinci ve ikinci trimesterinde çok gerekli olmadıkça asetilsalisilik asit kullanılmamalıdır. Asetilsalisilik asit, hamile kalmaya çalışan bir kadın tarafından veya hamileliğin birinci ve ikinci trimesterinde kullanılıyorsa, doz mümkün olduğu kadar düşük ve tedavi süresi mümkün olduğu kadar kısa olmalıdır. Gebeliğin 20. haftasından itibaren birkaç gün boyunca asetilsalisilik asit kullanılması durumunda, oligohidramnios ve duktus arteriosusun kapanması göz önünde bulundurularak doğum öncesi takip yapılmalıdır. Oligohidramnios veya duktus arteriosusun kapanması tespit edilirse asetilsalisilik asit kullanımı kesilmelidir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde kullanıldığında, tüm prostaglandin sentezi inhibitörleri fetüste aşağıdaki etkilere neden olabilir:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriosusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon),
- Böbrek yetmezliği (yukarıya bakınız).

Gebeliğin sonunda prostaglandin sentezi inhibitörleri anne ve yeni doğan üzerinde ise aşağıdaki etkilere neden olabilir:

- Düşük dozlarda trombosit agregasyonunun inhibisyonuna bağlı olarak kanama süresinin uzamasına neden olabilir.
- Rahim kasılmalarının inhibisyonuna, böylece hamilelik döneminin uzamasına neden olabilir.

Sonuç olarak 100 mg/günden daha yüksek dozlarda asetilsalisilik asit hamileliğin üçüncü trimesterinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Günde 100 mg'a kadar olan dozlar yalnızca sıkı obstetrik izleme altında kullanılabilir.

Asetilsalisilik asit plasentayı geçer ve insanlarda herhangi bir teratojenez vakası tanımlanmamış olmasına rağmen olası bir teratojen olarak kabul edilmiştir.

Laktasyon dönemi

Salisilatlar ve metabolitleri düşük miktarlarda anne sütüne geçer.

Bugüne kadar hiçbir infantta nadir kullanımları takiben advers etki görülmediğinden, süt vermenin kesilmesi genellikle gerekli değildir. Bununla birlikte düzenli kullanım ya da yüksek dozlardan sonra emzirmeye devam edilmemelidir. Günde 650 mg asetilsalisilik asit alan annelerin emziren bebeklerinde zehirlenme vakaları rapor edilmiştir.

Üreme yeteneđi/Fertilite

Mevcut sınırlı yayınlanmış verilere dayanarak, insanlar üzerinde yapılan çalışmalar, asetilsalisilik asidin fertilite üzerinde tutarlı bir zararlı etkisi olmadığını göstermiştir ve hayvan çalışmalarından elde edilen kesin bir kanıt bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerisi üzerinde hiçbir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Listelenen advers ilaç reaksiyonları, tüm asetilsalisilik asit formülasyonlarını/yitiliklerini içeren spontan pazarlama sonrası raporlara ve çalışma ilacı olarak asetilsalisilik asit ile yapılan klinik çalışmalara dayanmaktadır. Sıklık hesaplaması yalnızca ARRIVE çalışmasının asetilsalisilik asit kolundan elde edilen verilere dayanmaktadır.

İstenmeyen etkilerin değeriendirilmesi aşağıdaki sıklıklara dayanarak yapılır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: ARRIVE* çalışmasında veya kardiyovasküler endikasyonlar için asetilsalilik asit ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası gözetim sırasında bildirilen advers ilaç reaksiyonları

Sistem organ sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Demir eksikliği anemisi ^a	Hemorajik anemi	Hemoliz ^b , Hemolitik anemi ^b
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Aşırı duyarlılık, ilaç aşırı duyarlılığı, alerjik ödem ve anjiyoödem	Anafilaktik reaksiyon	Anafilaktik şok
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi	Beyin ve kafa içi kanama		
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Kulak çınlaması			
Kardiyak hastalıklar				Kardiyorespiratuar distres ^d
Vasküler hastalıklar		Hematom	Kanama, kas kanaması	Prosedürel kanama
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Epistaksis, rinit	Burun tıkanıklığı		Asetilsalilik asitle alevlenen solunum hastalığı
Gastrointestinal hastalıklar	Dispepsi, gastrointestinal ve karın ağrısı, gastrointestinal inflamasyon, gastrointestinal kanama	Diş eti kanaması, gastrointestinal erozyon ve ülser	Gastrointestinal ülser perforasyonu	Bağırsak diyafram rahatsızlığı
Hepato-bilier hastalıklar		Karaciğer bozukluğu	Karaciğer enzimlerinde artış	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü, kaşıntı	Ürtiker		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Ürogenital sistem kanaması		Böbrek işlevlerinde bozulma ^e , akut böbrek yetmezliği ^e	
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	bkz. Bölüm 4.9			

*ARRIVE, asetilsalisilik asit 100 mg kolunda 6.270 denek ve plasebo kolunda 6.276 denekle yapılan Bayer sponsorluğundaki bir klinik çalışmadır. Asetilsalisilik asit maruziyetinin ortalama süresi 0 ila 7 yıl aralığında olmak üzere 5 yıldır.

^aKanama bağlamında

^bGlukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliğinin ciddi formları bağlamında

^cAsetilsalisilik asit ve plasebo ile aynı sıklıkta, <0,1 oranında yaşamı tehdit eden/ölümcül vakalar rapor edilmiştir.

^dŞiddetli alerjik reaksiyonlar bağlamında

^eÖnceden böbrek fonksiyon bozukluğu veya kardiyovasküler dolaşım bozukluğu olan hastalarda

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Salisilat toksisitesi (2 gün süreyle >100 mg/kg/günlük doz toksisite oluşturabilir) kronik, terapötik olarak kazanılmış intoksikasyondan ve çocukların ilacı kazara yutması ya da rastlantısal intoksikasyonlar da dahil olmak üzere potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilecek akut intoksikasyonlardan (doz aşımı) kaynaklanabilir.

Kronik salisilat zehirlenmesi

Belirti ve semptomların özgül olmaması nedeniyle kronik salisilat zehirlenmesi sinsi seyredebilir. Hafif kronik salisilat toksisitesi ya da salisilizm genel olarak yalnızca yüksek dozların tekrarlayan kullanımlarından sonra oluşur. Semptomları; baş dönmesi, vertigo, kulak çınlaması, sağırılık, terleme, bulantı ve kusma, baş ağrısı ve konfüzyondur; bunlar dozun düşürülmesiyle kontrol edilebilir. Kulak çınlaması, 150 ila 300 mikrogram/ml düzeyindeki plazma konsantrasyonlarında oluşabilir. Daha ciddi advers olaylar 300 mikrogram/ml'nin üzerindeki konsantrasyonlarda gözlenir.

Küçük çocuklarda ve yaşlılarda, kulak çınlaması, işitme kaybı gibi belirtiler olmadan da salisilat zehirlenmesi meydana gelebilir.

Akut salisilat zehirlenmesi

Akut intoksikasyonun temel özelliği asit-baz dengesinde yaşa ve intoksikasyonun şiddetine göre değişebilecek şiddetli bozulmadır. Çocuklardaki en yaygın görünüm metabolik asidozudur. Zehirlenmenin şiddeti tek başına plazma konsantrasyonlarından kestirilemez. Asetilsalisilik asidin emilimi gastrik boşalmanın azalmasına, midede konkresyon oluşumuna bağlı olarak ya da enterik (gastro resistant) preparatların alımı sonucu gecikebilir. Asetilsalisilik asit intoksikasyonunun

yönetimi, durumun düzeyi, evresi ve klinik semptomları göz önünde bulundurularak ve standart zehirlenme yönetimi tekniklerine uygun olarak belirlenir. Öncelikli olarak yapılması gerekenler ilacın atılımının hızlandırılması ile elektrolit ve asit-baz metabolizmasının düzeltilmesi olmalıdır.

Salisilat zehirlenmesinin karmaşık patofizyolojik etkilerine bağlı olarak belirti ve semptomlar/tetkiklere ilişkin bulgular aşağıdakileri kapsayabilir:

Belirti ve semptomlar	Tetkiklere ilişkin bulgular	Terapötik önlemler
HAFİF İLA ORTA ŞİDDETLİ İNTOKSİKASYON		Gastrik lavaj, tekrarlayan aktif kömür uygulaması, zorlu alkali diürez
Taşıpne, hiperventilasyon, solunumsal alkaloz	Alkalemi, alkalüri	Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması
Diyaforez		
Bulantı, kusma		
ORTA İLA ŞİDDETLİ İNTOKSİKASYON		Gastrik lavaj, tekrarlayan aktif kömür uygulaması, zorlu alkali diürez, şiddetli olgularda hemodiyaliz
Kompansatuvar metabolik asidozun eşlik ettiği solunumsal alkaloz	Asidemi, asidüri	Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması
Hiperpireksi		Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması
Solunumsal: hiperventilasyon, non-kardiyojenik pulmoner ödemden solunum durması, asfiksiye kadar değişir		
Kardiyovasküler: disaritmilerden, hipotansiyondan kardiyovasküler areste kadar değişir	Kan basıncında, EKG’de değişiklikler gibi	
Sıvı ve elektrolit kaybı: dehidratasyon, oligüriden böbrek yetmezliğine	Hipokalemi, hipernatremi, hiponatremi, böbrek fonksiyonunda değişiklikler gibi	Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması
Glukoz metabolizmasında bozulma, ketoz	Hiperglisemi, hipoglisemi (özellikle çocuklarda) Keton düzeylerinde artış	
Kulak çınlaması, sağırılık		
Gastrointestinal: Gastrointestinal (GI) kanama		
Hematolojik: trombosit inhibisyonundan koagülopatiyeye kadar değişir	Örnek; PT’de uzama, hipoprotrombinemi	

Nörolojik: letarji, konfüzyondan koma ve nöbetlere uzanan bir aralıkta klinik görünümle seyreden toksik ensefalopati ve MSS baskılanması		
--	--	--

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ajanlar, Trombosit agregasyon inhibitörü (Heparin hariç), asetilsalisilik asit

ATC kodu: B01AC06

Asetilsalisilik asit, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özellikleri ile asidik steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar grubuna aittir.

Asetilsalisilik asit, trombositlerde tromboksan A₂ sentezini engelleyerek trombosit agregasyonunu inhibe eder. Tarif edilen etki mekanizması, siklo-oksijenazın (COX-1) geri dönüşümsüz inhibisyonunu ve dolayısıyla prostanooidlerin inhibisyonunu içerir: prostaglandin E₂, prostaglandin I₂ ve tromboksan A₂. Siklo-oksijenaz üzerindeki bu geri dönüşümsüz inhibitör etki, bu enzimi yeniden sentezleyemediklerinden özellikle trombositlerde belirgindir. Asetilsalisilik asidin ayrıca trombositler üzerinde başka inhibitör etkileri olduğu da düşünülmektedir. Bu nedenle çeşitli kardiyovasküler endikasyonlar için günlük 75 ila 300 mg arasındaki dozlarda kullanılır.

Asetilsalisilik asit, genellikle 0,3 ila 1,0 g arasında değişen daha yüksek oral dozlarda, ağrıyı hafifletmek için ve ayrıca soğuk algınlığı veya grip gibi hafif ateşli durumlarda, ateşin düşürülmesi ve artralji, miyaljinin hafifletmesi ve romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilit gibi kronik inflamatuvar bozukluklarda kullanılır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben asetilsalisilik asit gastrointestinal sistemden hızla ve tamamen emilir.

ASPIRİN 100 mg Tabletler için, açlık koşullarında uygulandığında C_{maks} değerine asetilsalisilik asit için yaklaşık 30 dakika sonra ve salisilik asit için 1,5 saat sonra ulaşılır. Yiyeceklerle birlikte alım benzer C_{maks} ve EAA değerlerine yol açar, ancak asetilsalisilik asit tabletler yiyecek ile birlikte alındığında C_{maks} değerine kadar geçen süre ortalama 2,7 kat uzar. Bununla birlikte, asetilsalisilik aside toplam plazma maruziyeti ile bunun trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisi arasındaki mekanik ilişki nedeniyle, asetilsalisilik asidin emilim oranındaki farkın, düşük dozda asetilsalisilik asit ile kronik tedavi için trombosit agregasyonunun yeterli inhibisyonunu sağlamak için anlamlı olduğu

düşünülmemektedir.

Dağılım:

Hem asetilsalisilik asit hem de salisilik asit, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve hızla tüm vücuda dağılır.

İnsan plazmasındaki protein bağlanması, konsantrasyona bağlıdır. %66 ile %98 aralığındaki oranda (salisilik asit) bildirilmiştir.

Yüksek dozda kullanımından sonra, serebrospinal sıvıda ve sinoviyal sıvıda asetilsalisilik asit tespit edilmiştir.

Salisilik asit, anne sütüne ve plasentaya geçer (bkz. Bölüm 4.6).

Biyotransformasyon:

Ana ilaç asetilsalisilik asit, emilim sırasında ve sonrasında, ana metaboliti olan salisilik aside dönüşür. Asetilsalisilik asidin asetil grubu, intestinal mukozadan geçerken bile hidrolitik olarak ayrışmaya başlar ama bu işlem esas olarak karaciğerde gerçekleşir. Metabolitleri salisilürik asit, salisil fenolik glukuronid, salisilasil glukuronid, gentisik asit ve gentisürik asittir.

Eliminasyon:

Metabolizma karaciğer enzim kapasitesiyle sınırlı olduğu için salisilik asidin eliminasyon kinetikleri doza bağımlıdır. Bu nedenle, eliminasyon yarılanma ömrü düşük dozları takiben 2 ila 3 saat arasındadır, yüksek dozlardan sonra ise 15 saate kadar uzamaktadır. Salisilik asit ve metabolitleri büyük oranda böbrekler yoluyla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Asetilsalisilik asidin mevcut farmakokinetik verileri 100 mg ila 500 mg doz aralığında, doz oransallığı açısından klinik bir anlamlı sapma göstermez.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Asetilsalisilik asidin prelinik emniyet profili iyi bilinmektedir.

Akut toksisite

Yetişkinlerde 10 gram üzerinde ve çocuklarda 4 gram üzerinde asetilsalisilik asit dozlarının akut alımı ölümcül olabilir. 300-500 mcg/ml'lik salisilik asit plazma konsantrasyonları, toksik semptomlara yol açabilir ve 400-500 mcg/ml'lik konsantrasyonlar koma ve ölümcül durumlara yol açabilir.

Kronik toksisite

Asetilsalisilik asit ve ana metaboliti salisilik asitin, mukoza zarları üzerinde topikal tahriş edici etkisi

bulunmaktadır.

Gastrointestinal sistemde ülser olması durumunda, perfüzyon eğiliminin artması kanama riski oluşturur.

Hayvan çalışmalarında salisilatlar yüksek dozlarda böbrek hasarına neden olmuş ancak başka bir organik lezyon gözlenmemiştir.

Mutajenizite – Karsinojenizite

Asetilsalisilik asit, *in-vitro* ve *in-vivo* koşullarda mutajenite açısından kapsamlı bir biçimde araştırılmıştır; mutajenik potansiyele ilişkin anlamlı bir bulgu elde edilmemiştir. Aynı durum karsinojenite çalışmaları için de geçerlidir.

Üreme toksisitesi

Hayvan çalışmalarında ve farklı türlerde, salisilatlar teratojenik etki sergilemiştir. Prenatal maruziyet sonrasında, implantasyon bozuklukları, embriyotoksik ve fetotoksik etkiler ve öğrenme becerisinde azalma tanımlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Selüloz
Sodyum sakkarin
L-Rotlack boyar madde
Kuru ananas aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC /Alüminyum folyo blisterde, 20 tablet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd.Şti.

Ümraniye / İstanbul

Tel: (0216) 528 36 00

8. RUHSAT NUMARASI

154/61

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.12.1990

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ