

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASPIRİN® PLUS C 400 mg/ 240 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: 400 mg asetilsalisilik asit ve 240 mg askorbik asit (C vitamini)

Yardımcı maddeler: 1206 mg monosodyum sitrat, 914 mg sodyum bikarbonat, 200 mg sodyum karbonat anhidrat.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

16 yaş ve üstü adölesanlar ile erişkinlerde, soğuk algınlığı ve nezle ile ilişkili ağrı ve ateş durumunda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

16 yaş ve üstü adölesan ve erişkinlerde:

İhtiyaç oldukça minimum 4 saat ara ile tekrarlanan, tek doz 1-2 efervesan tablet (400 ila 800 mg asetilsalisilik asit ve 240-480 mg askorbik aside eşdeğer) şeklinde kullanılmalıdır.

Günlük maksimum doz olan 3-6 efervesan tablet, bölünmüş doz olarak günde 3 defaya kadar alınabilir (1200-2400 mg asetilsalisilik asit ve 720-1440 mg askorbik aside eşdeğer).

Toplam günlük doz aşılmamalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Doktora veya diş hekimine danışılmadan 4 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir. Efervesan tabletler bir bardak suda eritilir ve içilir. Aç karnına kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda ASPIRİN PLUS C kontrendikedir. Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Asetilsalisilik asit ve askorbik asit kombinasyonu 16 yaş üstü adölesanlar ve yetişkinlerde

kullanılır, çocuklarda kullanılması önerilmez. İlacın yanlışlıkla alınması halinde “ Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”bölümüne bakınız.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyon için güvenlik ve etkililiğine ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Özel bir doz önerisi verilmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

ASPIRİN PLUS C, aşağıda belirtilen durumlarda kontrendikedir:

- Asetilsalisilik aside, diğer salisilatlarla veya ilacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık
- Salisilatların veya benzer etkiye sahip maddelerin, özellikle de non-steroid antiinflatuvar ilaçların kullanımıyla tetiklenen astım öyküsü varlığında
- Akut gastrointestinal ülser
- Kanama diyatezi
- Şiddetli böbrek yetmezliği
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Şiddetli kalp yetmezliği
- 15 mg/hafta veya daha yüksek dozda metotreksat ile kombine kullanım
- Gebeliğin son trimesterinde
- Nefrolitiazis veya nefrolitiazis öyküsü
- Hiperoksalüri
- Hemokromatoz

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Asetilsalisilik asit aşağıdaki durumlarda özel bir dikkat gösterilerek kullanılmalıdır:

- Analjeziklere/anti-inflatuvar ajanlara/anti-romatiklere karşı aşırı duyarlılık durumunda ve diğer alerjilerin varlığında,
- 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.
- Kronik ve tekrarlayan ülser hastalığı da dahil olmak üzere gastrointestinal ülser öyküsü ya da gastrointestinal kanama öyküsü varlığında,

- Antikoagülanlarla eşzamanlı tedavi söz konusu olduğunda (Bkz. Bölüm 4.5),
- Asetilsalisilik asit böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği riskini artırbileceğinden, böbrek fonksiyonları bozuk ya da kardiyovasküler dolaşım bozukluğu (örn., renal vasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, hacim eksikliği, majör ameliyat, sepsis ya da majör hemorajik olay) olan hastalarda,
- Bozulmuş karaciğer fonksiyonu durumunda.
- Uygulama sonrasında trombosit agregasyonu üzerinde birkaç gün süreyle devam eden inhibitör etkisine bağlı olarak, asetilsalisilik asit, cerrahi müdahaleler (diş 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 adolesanlarda görülen, ateşli veya ateşsiz seyreden viral enfeksiyonlarda bir doktora danışılmadan kullanılmamalıdır. Bazı viral hastalıklarda, özellikle influenza A, influenza B ve varisella enfeksiyonlarında, çok seyrek görülen ancak acil tıbbi müdahale gerektiren Reye sendromu riski söz konusudur. Eşzamanlı 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. Çocuklarda ve ergenlerde doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır. 16 yaş altında spesifik bir endikasyon olmadıkça kullanımı önerilmez.
- Şiddetli glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda asetilsalisilik asit hemolizi ya da hemolitik anemiye tetikleyebilir. Hemoliz riskini artıran faktörler, örneğin yüksek doz, ateş ya da akut enfeksiyondur.
- Kalsiyum okzalat böbrek taşı ya da rekürren böbrek taşı yatkınlığı olan hastaların, demir depolama bozukluğu olan hastaların (talasemi, hemakromatoz) askorbik asit kullanımı konusunda dikkatli olmaları önerilir.
- Ağrı kesici ilaç kullanımı alışkanlık haline gelirse, böbrek yetmezliğine kadar varabilecek böbrek hasarı yaratabilir. Bu durum, özellikle de çok sayıda değişik ağrı kesici ürün kombinasyonu kullanılıyorsa artış gösterebilir.
- Uzun süreli ağrı kesici kullanımı baş ağrılarına neden olabilir. Daha fazla ağrı kesici kullanımı ile tedavi ağrının kalıcı olmasına neden olabilir.
- Bu tıbbi ürünün her tableti 466,4 mg sodyum içermektedir. Kontrollü sodyum diyeti uygulanan hastalar için bu durum göz önünde tutulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ASPIRİN reçete edilirken aşağıdaki ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır:

- Analjezikler – artan yan etki riski nedeniyle diğer salisilatların veya diğer NSAİİ'lerin (topikal formülasyonlar dahil) birlikte uygulanmasından kaçının.
- İdrar alkalizörleri (örn. antiasitler, sitratlar) – artan asetilsalisilik asit atılımı.
- Metoklopramid – asetilsalisilik asit emiliminin atılım hızını artırır.
- Mifepriston – mifepriston kullanımından 8-12 gün sonrasına kadar kaçının.
- Ototoksik ilaçlar (örn. vankomisin) – ototoksisite potansiyeli artırabilir. İşitme kaybı meydana gelebilir ve ilacın kesilmesinden sonra bile işitme kaybı ilerleyebilir. Etkiler tersine çevrilebilir ancak genellikle kalıcıdır.
- Kalsiyum kanal blokerleri –hipotansif etkinin azaltılmasına, artan antiplatelet etkiye, nadiren kanama süresinin uzamasına neden olur.
- Laboratuvar araştırmaları – asetilsalisilik asit, idrar 5-hidroksiindolasetik asit tayinleri ve bakır sülfat idrarda glikoz tayini gibi bazı laboratuvar testlerini etkileyebilir.

- Suçiçeği aşısı – vahşi tip suçiçeği enfeksiyonu sırasında salisilat kullanımının ardından Reye sendromu rapor edildiğinden, aşı alanlar suçiçeği aşısı ile aşılamaadan sonra 6 hafta boyunca salisilat kullanmaktan kaçınmalıdır (Bkz. bölüm 4.4).
- Ginkgo Biloba- kanama riskinde olası artış.

Kontrendike etkileşimler:

15mg/hafta ya da daha yüksek dozlarda kullanılan metotreksat:

Metotreksatın hematolojik toksisitesinde artış (genel olarak anti-inflamatuvar ilaçlar metotreksatın renal klerensini azaltırlar ve salisilatlar metotreksatın plazma proteinlerine bağlanmasını inhibe ederler. (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

Kullanım önlemleri gerektiren kombinasyonlar:

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

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

Kombinasyonun ilk haftalarında haftalık kan sayımı kontrolleri yapılmalıdır. Gelişmiş izleme, hafif derecede böbrek fonksiyon bozukluğu varlığında ve ayrıca yaşlılarda yapılmalıdır.

İbuprofen:

İbuprofenin eşzamanlı kullanımı, asetilsalisilik asit tarafından indüklenen geri dönüşümsüz platelet inhibisyonunu antagonize eder. Yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda ibuprofen tedavisi, asetilsalisilik asidin kardiyovasküler koruyucu özelliklerini sınırlayabilir.

Antikoagülanlar, trombolitikler, antiplatelet ilaçlar (tiklodipin, klopidoğrel gibi):

Kanama zamanı uzayabilir. Asetilsalisilik asitin trombolitiklerden önce alınması kanama riskini arttırabilir. Duodenal mukozada yara oluşumu ve oral antikoagülanların plazma proteinlerine bağlanma yerlerinde meydana gelen displasman durumlarında kanama zamanı izlenmelidir. Trombosit fonksiyonunun inhibisyonu, duodenal mukozanın hasarı ve oral antikoagülanların plazma proteinlerine bağlanma yerlerinden ayrılmasına bağlı olarak kanama riskinin artması nedeniyle kanama zamanı izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4)

Diğer non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ile birlikte salisilat:

Sinerjik etkiye bağlı olarak ülser ve gastrointestinal kanama riskinde artış.

Selektif Serotonin Re-uptake Inhibitörleri (SSRI) :

Olası sinerjik etkiye bağlı olarak gastrointestinal kanama riskinde artış.

Sülfonpirazon, Benzbromaron, probenesid gibi ürikozürük ilaçlar:

Ürikozürük etkide azalmaya neden olabilir (renal tübüler ürik asit eliminasyonunda çekişme). Salisilatlar, probenesidin etkisini tersine çevirir. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Digoksin:

Renal atılımındaki azalmaya bağlı olarak, digoksinin plazma konsantrasyonu yükselebilir.

Antidiyabetikler, örn: İnsülin, sülfonilüre:

Yüksek asetilsalisilik asit dozları, asetilsalisilik asidin hipoglisemik etkisi ve sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerin plazma proteinine bağlanma yerinden uzaklaştırılması ile hipoglisemik etkiyi artırabilir.

Diüretiklerin asetilsalisilik asit ile kombinasyonu:

Renal prostaglandin sentezinin azalmasına bağlı olarak glomeruler filtrasyonda azalma olur.

Addisson hastalığında yerine koyma tedavisi için kullanılan hidrokortizon dışındaki sistemik glukokortikoidler:

Kortikosteroid tedavisi sırasında kandaki salisilat düzeyleri azalır ve kortikoidler ile salisilatların eliminasyonunun artması sebebiyle kortikosteroid tedavisi sonlandırıldıktan sonra salisilat doz aşımı riski ortaya çıkabilir. Gastrointestinal ülser ya da kanama riskinde artış olabilir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADE) asetilsalisilik asit ile kombinasyonu:

Vazodilatatör prostaglandinlerin inhibisyonuna bağlı olarak glomeruler filtrasyonda azalma olur. Antihipertansif etki azalır.

Valproik asit:

Valproik asidi proteinlere bağlanma yerinden uzaklaştırarak valproik asit toksisitesine yol açabilir.

Alkol:

Asetilsalisilik asidin ve alkolün aditif etkisine bağlı olarak gastrointestinal mukoza hasarında artış ve kanama süresinde uzama olabilir.

Benzbromaron, probenesid gibi ürikosürikler:

Azalmış ürikosürik etki (renal tübüler ürik asit eliminasyonu yarışması).

Karbonik anhidraz enzimleri:

Her ne kadar yüksek dozlar için bazı bilgiler spesifik edilmiş olsa da bu etkileşim potansiyel olarak bulunabilir, ancak klinik olarak önemi bulunmamaktadır. Ciddi asidoz ve artan merkezi sinir sistemi toksisitesi ile sonuçlanabilir.

Deferoksamin:

Askorbik asit ile eşzamanlı kullanımı özellikle kalpte kardiyak dekompanzasyona neden olarak doku demir toksisitesini artırabilir.

Siklosporin, takrolimus:

NSAID'lerin ve siklosporin veya takrolimusun kombine kullanımı, siklosporin ve takrolimusun nefrotoksik etkisini artırabilir. Bu ajanların asetilsalisilik asit ile birlikte kullanılması durumunda böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

ASPIRİN, aşağıdaki ilaçların etkisini artırabilir:

- İbritumomab, omasetaksin, tositumomab

Aşağıdaki ilaçlar, ASPIRİN'in etkisini artırabilir:

- Kalsiyum kanal blokerleri, dasatinib, glukosamin, ketorolak (nazal/sistemik), multivitaminler, omega-3 yağlı asitleri, polisülfat sodyum, potasyum fosfat, vitamin E, amonyum klorür, tipranavir, treprostinil .

ASPIRİN, aşağıdaki ilaçların etkisini azaltabilir:

- Hiyaluronidaz, Multivitaminler (ADEK, folat), tiludronat,

Aşağıdaki ilaçlar, ASPIRİN'in etkisini azaltabilir:

- Ketorolak (nazal/sistemik)

Vitamin C'ye ilişkin ilaç-ilaç etkileşimleri:

C vitamini bir indirgeyici ajan (yani elektron donörü) olduğundan, gaitada, idrarda, serumda ve gizli kanda glikoz, kreatinin, karbamazepin, idrarda ürik asit analizleri gibi oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarını içeren laboratuvar testlerinde kimyasal etkileşime neden olabilir.

C vitamini, kan glikoz düzeyi üzerinde hiçbir etkisi olmamasına rağmen, idrar ve kan şekerini ölçen testlere müdahale ederek yanlış ölçümlere neden olabilir.

- Oral kontraseptifler C vitamininin serum düzeyini düşürür. Asetilsalisilik asit, disülfiram, meksitetin, demir, fenitoin, barbitürat ve tetrasiklin C vitamininin idrar yoluyla atılımını artırır. Flufenazin ve varfarin ile etkileşmektedir.
- Askorbik asidin yüksek dozları asidik ilaçların beklenmeyen renal tübüler reabsorbsiyonuna neden olabilecek şekilde idrarın asidik olmasına yol açar, asidik ilaçların kan düzeylerini artırarak istenmeyen etkiler ortaya çıkarır. Bazı ilaçların ise terapötik etkisinde azalmaya yol açacak şekilde reabsorbsiyonda azalma görülür.
- Alüminyum içeren antiasitlerin birlikte uygulanması üriner alüminyum eliminasyonunu artırabilir. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda antiasitlerle askorbik asidin birlikte uygulanması önerilmemektedir.
- Amigdalın içeren ürünler ile birlikte kullanımı siyanür toksisitesine neden olabilir.
- Askorbik asidin desferrioksamin ile eş zamanlı uygulanması idrarla demir atılımını artırabilir. Desferrioksamin alan ve daha sonra askorbik asit verilen idiyopatik hemokromatozis ve talasemili hastalarda kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Askorbik asit bu hastalarda dikkatle kullanılmalı ve kardiyak fonksiyon izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:

Bu özel popülasyona ilişkin yapılmış bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinler üzerinde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, gebeliğin birinci ve ikinci üç aylık dönemi için C, üçüncü üç aylık dönemi için D'dir.

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, hamileliği ve/veya embriyo/fetal gelişimi olumsuz etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, gebeliğin erken dönemlerinde bir prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük yapma ve malformasyon riskinin artmasıyla ilgili endişeleri artırmaktadır. Riskin doz ve tedavi süresi

ile arttığına inanılmaktadır. Mevcut veriler, asetilsalisilik asit alımı ile düşük yapma riskinin artması arasında herhangi bir ilişki olduğunu desteklememektedir. Asetilsalisilik asit için malformasyonla ilgili mevcut epidemiyolojik veriler tutarlı değildir, ancak artan bir gastroşizis riski göz ardı edilemez. Erken gebelikte (1-4. ay) yaklaşık 14.800 anne-çocuk çiftinin maruz kaldığı prospektif bir çalışma, yüksek oranda malformasyon ile herhangi bir ilişki ortaya koymamıştır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Düşük doz asetilsalisilik asitin kontraseptif metodlarla klinik olarak ilişkili etkileşimini gösteren klinik ve klinik öncesi çalışma mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Oral kontraseptifler C vitamininin serum düzeyini düşürür.

Gebe kalmak isteyen kadınlarda doz mümkün olduğunca düşük, tedavi süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebeliğin birinci ve ikinci üç aylık döneminde, asetilsalisilik asit açık bir şekilde gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde ise asetilsalisilik asit kullanımı kontrendikedir (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. (Bkz. Bölüm 5.3).

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.

ASA (asetilsalisilik asit) için mevcut epidemiyolojik tüm veriler gastroşizis riskinin arttığına işaret etmektedir.

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

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriosusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
- Oligohidramnionun eşlik ettiği renal yetmezliğe kadar varabilen renal fonksiyon bozukluğu

Prostaglandin sentezi inhibitörleri anne ve yeni doğan üzerinde ise aşağıdaki etkilere neden olabilir:

- Kanama zamanının uzamasına ve düşük dozlarda dahi anti-agregan etkiye neden olabilir.
- Rahim kasılmalarının inhibisyonuna, böylece de hamilelik döneminin uzamasına neden olabilir.

Laktasyon dönemi

ASPIRİN PLUS C önerilen dozlarda emziren kadınlara verildiğinde, içeriğinde bulunan ASA süt emen çocuğu etkileyebilecek ölçüde anne sütüne geçebilir. Nadir kullanımlar sonrasında, bebekler üzerinde yan etki şimdiye kadar görülmemiştir. Buna rağmen emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ASPIRİN PLUS C tedavisinin durdurulup/durdurulmayacağına hekim tarafından karar verilmelidir. Bununla birlikte düzenli kullanım ya da yüksek dozlardan sonra emzirmeye devam edilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Prostagladin sentezi inhibitörlerinin ovulasyon üzerindeki etkisi ile kadın fertilitasını olumsuz yönde etkilediğine dair bazı kanıtlar vardır. Tedavinin kesilmesi ile bu etki giderilebilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerisi üzerinde hiçbir etki gözlemlenmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers etkiler, romatizmal hastaların uzun süreli yüksek doz tedavilerini de kapsayan asetilsalisilik asit ile tedaviyi takiben rapor edilen tüm advers etkilerden oluşmaktadır. İzole vakaların dışındaki görülme sıklıkları için günlük 3 g'ı aşmayan kısa dönemli kullanım baz alınmıştır.

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi aşağıdaki sıklıklara dayanarak yapılır:

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

Asetilsalisilik asidin olası advers etkileri aşağıda verilmektedir;

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek: Ciddi kanamalar; özellikle hipertansiyonu kontrol altına alınamayan ve beraberinde antihemostatik ilaç kullanımı olan vakalarda beyin kanaması hayatı tehdit edici olabilir.

Bilinmiyor: Kanama riskinde artış. Örn: Muhtemelen kanama zamanının uzamasına bağlı olarak girişimsel kanama, hematoma, burun kanaması, ürogenital kanama, dişeti kanaması ya da cilt altında kanama. Bu etki kullanımı takiben 4-8 gün sürebilir.

Şiddetli glikoz- 6- fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği olan hastalarda hemoliz, hemolitik anemi

Kanama, asteni, solgunluk, hipoperfüzyon gibi ilgili laboratuvar ve klinik belirti ve semptomlarla birlikte hemorajik anemi/demir eksikliği anemisi (örneğin gizli mikro kanama nedeniyle) ile sonuçlanabilir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek: Solunum yolunda, deride, gastrointestinal kanalda ve kardiyovasküler sistemde özellikle asetilsalisilik asit ile alevlenen solunum hastalığı ile ilgili hipersensitivite

reaksiyonları.

Muhtemel birlikte olarak görülen reaksiyonlar: kan basıncında düşüş, dispne atakları, rinit, burun tıkanıklığı, anafilaktik şok veya anjiyonörotik ödem.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Bilinmiyor: Hiperürisemi

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Baş ağrısı, baş dönmesini de içeren sersemlik hali ve bilinç karışıklığı doz aşımı semptomları olabilir.

Seyrek: Kafa içi kanama

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Bilinmiyor: Azalmış duyma yeteneği, kulak çınlaması

Vasküler hastalıklar:

Seyrek: Hemorajik vaskülitler

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılığa bağlı rinit, nefes darlığı

Seyrek: Aşırı duyarlılığa bağlı bronkospazm, astım atakları

Üreme sistemi hastalıkları:

Seyrek: Menoraji

Gastrointestinal sistem hastalıkları:

Yaygın: Mide ekşimesinden dolayı göğüste duyulan yanma hissi, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal şikayetler.

Seyrek: Gastrointestinal kanama; çok seyrek olguda demir eksikliği anemisine yol açabilir. Gastrointestinal ülserler; bu durum çok seyrek olguda perforasyona yol açabilir. Gastrointestinal inflamasyonlar gözlenebilir.

Bilinmiyor: Bağırsak mukozasında daha önce meydana gelen hasar, bağırsak lümeninde çok sayıda katman oluşmasına yol açabilir ve ardından potansiyel darlık oluşabilir (özellikle uzun süreli tedavide). İlgili laboratuvar ve klinik belirti ve semptomlar, sıklığı bilinmeyen bağırsak diyafram hastalığı (özellikle uzun süreli tedavide).

Nadiren büyük olabilen mide veya duodenal ülserler ve perforasyon (kanlı veya siyah katranlı dışkı, şiddetli mide ağrısı ve kan kusma gelişebilir), gastrointestinal iritasyon (hafif mide ağrısı), erozyonlar, mide ekşimesi, ölümler meydana gelebilir.

Hepato-bilier hastalıklar:

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Cilt reaksiyonları vb. hipersensitivite reaksiyonları.

Seyrek: Şiddetli cilt reaksiyonları gibi hipersensitivite reaksiyonları (eksüdatif eritema multiforme), Steven-Johnson sendromu, Lyells sendromu, purpura, eritema nodozum

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: Böbrek fonksiyonlarında bozulma, akut böbrek hasarı

Askorbik asit (C Vitamini)’nin olası advers etkileri aşağıdadır;

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar:

Bilinmiyor: Kızarma

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Deride kızarıklık

Bağıışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Hipersensitivite reaksiyonları, alerjik reaksiyonlar ve anaflaktik şok

Gastrointestinal sistem hastalıkları:

Bilinmiyor: İshal, bulantı, kusma, gastrointestinal ağrı, abdominal ağrı, mide krampları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Böbrek taşı oluşumu, hiperkalsiüri

Hiperoksalüri riski altında olduğu bilinen hastalar, idrar oksalat atılımında artış olabileceğinden, günde 1 g’ı aşan askorbik asit dozları almamalıdır. Bununla birlikte, normal, hiperoksalürik olmayan bireylerde böyle bir risk gözlemlenmemiştir.

Uzun bir süre boyunca artan dozlarda askorbik asit alımı, askorbik asidin renal klerensinin artmasına neden olabilir ve alım hızla azaltılırsa veya kesilirse eksiklik meydana gelebilir. Günde 600 mg’ın üzerindeki dozların diüretik etkisi vardır.

Askorbik asidin, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan bazı kişilerde hemolitik anemiyi hızlandığı gösterilmiştir.

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

Asetilsalisilik asit

Salisilat toksisitesi, kronik, terapötik doz aşımının yanı sıra potansiyel olarak yaşamı tehdit eden akut zehirlenmeden (çocuklarda kazara yutulmasından kasıtlı zehirlenmeye kadar aşırı doz) kaynaklanabilir.

Kronik salisilat zehirlenmesi

Kronik salisilat zehirlenmesi yanıtıcı olabilir çünkü belirti ve semptomlar spesifik değildir. Hafif salisilat zehirlenmesi genellikle yüksek dozların (2 gün > 100 mg/kg/gün) tekrar tekrar alınması sonrasında ortaya çıkabilir. Semptomlar baş dönmesi, vertigo, kulak çınlaması, işitme kaybı, terleme, mide bulantısı ve kusma, baş ağrısı ve konfüzyonu içerir ve doz azaltılarak kontrol altına alınabilir.

Akut salisilat zehirlenmesi

Akut zehirlenmenin ana özelliği, yaş ve zehirlenme derecesine göre değişebilen asit-baz dengesinin ciddi şekilde bozulmasıdır. Çocuklarda akut zehirlenmenin en yaygın belirtisi metabolik asidozudur. Zehirlenmenin şiddeti yalnızca plazma konsantrasyonundan tahmin edilemez. Asetilsalisilik asidin emilmesi, mide boşalmasının azalması, midede taş oluşumu veya enterik kaplı müstahzarların yutulmasının bir sonucu olarak gecikebilir. Tinnitus, 150 ila 300 µg/mL plazma konsantrasyonlarında meydana gelebilir. 300 µg/mL'nin üzerindeki konsantrasyonlarda daha ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir.

Salisilat zehirlenmesinin patofizyolojik etkileri karmaşıktır.

Hafif ile orta şiddette intoksikasyon:

Bulantı, kusma, hızlı solunum, hiperventilasyon, respiratuar alkaloz ve terleme.

Orta ile şiddetli intoksikasyon:

Respiratuar alkaloz, respiratuar alkalozla eşlik eden metabolik asidoz, metabolik asidoz, hiperpireksi, solunum hastalıkları (hiperventilasyondan solunum yetmezliğine kadar), kardiyovasküler hastalıklar (aritmiden kardiyovasküler şoka kadar), sıvı ve elektrolit bozuklukları (dehidrasyondan böbrek yetmezliğine kadar), bozulmuş glikoz metabolizması ve ketozis, kulak çınlaması, işitme kaybı, gastrointestinal kanama, hematolojik bozukluklar (trombosit fonksiyonunun inhibisyonundan pıhtılaşma bozukluğuna kadar), toksik ansefalopati ve SSS depresyonu (letarjiden komaya ve nöbetlere kadar).

Asetilsalisilik asit zehirlenmesinin tedavisi, yaygınlığı, evresi ve klinik semptomları ile ve standart zehirlenme yönetimi tekniklerine göre belirlenir.

Acil durum tedavisi:

- Derhal hastaneye yatırma;
- Gastrik lavaj ve aktif kömür uygulanması, asit-baz dengesinin izlenmesi;
- 7,5 ile 8 arasında bir idrar pH değeri sağlamak için alkalın diürezi; plazma salisilat konsantrasyonunun erişkinlerde 500 mg/l (3,6 mmol/l) veya çocuklarda 300 mg/l'yi (2,2 mmol/l) aşması halinde arttırılmış alkalın diürezi değerlendirilmelidir.
- Şiddetli intoksikasyon vakalarında opsiyonel hemodiyaliz;
- Sıvı kaybı telafi edilmelidir;
- Semptomatik tedavi.

Askorbik asit

Ürünün akut veya kronik doz aşımı ayrıca C vitamini ile ilişkili spesifik toksisiteye neden olabilir.

C vitamini aşırı dozunun genel belirtileri diyare, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıkları içerebilir.

Klinik belirti ve semptomlar, laboratuvar bulguları ve aşırı dozun sonuçları, kişinin duyarlılığına ve çevresindeki koşullara (yani doz, kullanım süresi, tanıya kadar geçen süre) bağlıdır.

Doz aşımı belirtileri ortaya çıkarsa, ürün kullanımı durdurulmalı ve bir sağlık uzmanına danışılmalıdır.

Akut veya kronik aşırı doz alımında C vitamini (yetişkinlerde > 2 g/gün) idrar oksalat düzeylerini önemli ölçüde yükseltebilir. Bazı durumlarda bu durum, hiperoksalüri, kalsiyum

oksalat kristalizasyonu, böbrek taşı oluşumu, kalsiyum oksalat birikimi, tübülointerstisyel nefropati ve akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanır.

Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan bireylerde aşırı dozda C vitamini alımı (çocuklarda > 3 g/gün ve yetişkinlerde > 15 g/gün) eritrosit hemoliziyle sonuçlanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiinflamatuvar, antiromatizmal ve analjezik

ATC-Kodu: N02BA51 Asetilsalisilik asit kombinasyonları (psikoleptikler hariç)

Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asit, analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar özelliklere sahip, asidik, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar grubuna dahildir. Etkisini, prostaglandin sentezinde rol alan siklooksijenaz enzimini irrevesibl olarak inhibe ederek gösterir.

Asetilsalisilik asitin genellikle 300 ila 1000 mg aralığındaki oral dozları, ağrının giderilmesi, soğuk algınlığı veya grip gibi hafif febril durumlarda ateşin düşürülmesi, eklem ve kas ağrılarının giderilmesi için kullanılır.

Romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilit gibi akut ve kronik inflamavuar hastalıklarda da kullanılır.

Asetilsalisilik asit ayrıca, trombositlerdeki tromboksan A₂ sentezini bloke ederek trombosit agregasyonunu inhibe eder. Bu nedenle, genellikle 75 ve 300 mg arasındaki günlük dozlarda çeşitli damar rahatsızlıklarında kullanılır.

Askorbik asit

Suda çözünebilen askorbik asit (C vitamini), oksijen radikallerine ve inflamatuvar süreçte ve lökosit fonksiyonunda önemli rol oynayan endojen ve eksojen orijinli diğer oksidanlara karşı olan organizmanın koruyucu sisteminin bir parçasıdır.

In-vitro ve *ex-vivo* deneyler, askorbik asidin insanlarda lökositik immun cevap üzerinde pozitif bir etkisi olduğunu göstermektedir.

Askorbik asit, kapiller duvar bütünlüğünün sağlanmasında kollajen liflerle birlikte görev alan, ana intraselüler maddenin (mukopolisakkaritler) sentezi için gereklidir.

Klinik çalışmalarda, askorbik asidin asetilsalisilik aside eklenmesinin gastrointestinal hasar ve oksidatif stresi önlediği gösterilmiştir. Bu yararlar askorbik asit asetilsalisilik asit kombinasyonunun tek başına asetilsalisilik aside göre toleransının düzelmesine neden olabilir.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Asetilsalisilik asit

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben asetilsalisilik asit gastrointestinal sistemden hızla ve tamamen absorbe olur. Absorbsiyon sırasında ve sonrasında asetilsalisilik asit ana aktif metaboliti olan salisilik aside dönüşür. Genelde, maksimum plazma düzeylerine formülasyona bağlı olarak asetilsalisilik asit için 15-30 dakika sonra, salisilik asit içinse 0.72-2 saatte erişilir. Askorbik asit ilavesi, asetilsalisilik asidin PK parametrelerinde küçük değişkenlik ile sonuçlanır veya hiç değişkenlik göstermez.

Dağılım:

Asetilsalisilik asit ve salisilik asitin her ikisi de, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve hızla tüm vücuda dağılır. Salisilik asit, anne sütüne ve plasentaya geçer.

Biyotransformasyon:

Salisilik asit esas olarak hepatik metabolizmayla elimine edilir. Metabolitleri salisilürik asit, salisil fenolik glukuronid, salisil açıl glukuronid, gentisik asit ve gentisürik asittir.

Eliminasyon:

Metabolizması 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 asit kinetiği ilk geçiş sürecini takip eder. Bu sebeple, terapötik dozlarda farmakokinetiği doğrusaldır.

Askorbik asit

Genel özellikler

Emilim:

Oral alımdan sonra, askorbik asit, çoğunlukla ince bağırsak proksimal kısmında etkili olan Na⁺ bağımlı aktif transport sistemi ile bağırsaktan absorbe olur. Tekli doz arttıkça biyoyararlanım düşer (1 g'dan sonra %60-75, 12 g'dan sonra %16). Absorbe olmayan fraksiyon kalın bağırsak florası tarafından temel olarak CO₂ ve organik asitlere parçalanır.

Dağılım:

Sağlıklı erişkinlerde; 0,8/1,0 mg/gün plazma konsantrasyonlarında 40-50 mg/gün seviyesindeki maksimum metabolik döngüye ulaşılır.

Biyotransformasyon:

Kısmen dehidroaskorbik asit yoluyla oksalik aside metabolize edilir.

Eliminasyon:

Askorbik asit glomerülde süzülür ve aktif Na⁺ bağımlı işlem ile proksimal tübülde geri emilir. Aşırı derece yüksek oral dozlarda, üç saati aşan kısa sürelerde 4,2 mg/dl seviyesine ulaşan plazma konsantrasyonları sağlanabilir. Bu koşullarda askorbik asit idrarda büyük çoğunlukla (>%80) değişmeden atılır (yarılanma ömrü 2,9 saat). Yaklaşık 180 mg/günlük düzenli uygulamanın ardından vücuttaki toplanma en az 1,5 g'dır. Hipofiz bezinde, adrenal bezlerde, göz merceğinde ve beyaz kan hücrelerinde önemli akümülayon oluşur. İdrar ile atılan başlıca metabolitleri, oksalat ve diketogulonik asittir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Asetilsalisilik asidin prelinik emniyet profili iyi bilinmektedir.

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

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.

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

Akut toksisite, tekrarlanan doz toksisitesi ve üreme ve gelişme toksisitesi ile ilgili klinik olmayan çalışmalar, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, C vitamininin düşük toksisiteye sahip olduğunu göstermektedir. Akut ve tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme ve gelişim toksisitesine ilişkin konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik öncesi veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Monosodyum sitrat
Sitrik asit anhidr
Sodyum bikarbonat
Sodyum karbonat anhidr

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

30 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 tablet içeren laminat alüminyum folyo ambalajda

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.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No: 53
34770 Ümraniye / İstanbul
Tel: (0216) 528 36 00
Faks: (0216) 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

13.08.1992 - 161/20

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 13.08.1992
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ