

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Ataspin 80 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM:

Etkin Madde: 80 mg asetilsalisilik asit

Yardımcı maddeler:

Tartrazin FCD sarısı (E102) 0,03 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Açık sarı renkli portakal kokulu, bikonveks, bir yüzü düz, diğer yüzünde kırılma çizgisi olan, yuvarlak tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Anstabil anjina pektoriste standart tedavinin bir parçası olarak,
- Akut miyokard infarktüsünde standart tedavinin bir parçası olarak,
- Reinfarktüs profilaksisinde,
- Arteriyel kan damarları 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,
- Kawasaki hastalığında;
 - o Ateşli dönemde inflamasyonu azaltmak için,
 - o Koroner anevrizmada trombosit agregasyonunun önlenmesinde profilaktik olarak kullanılır.

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

- Anstabil anjina pektoriste 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 translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA), koroner arter by-pass grefti (KABG)] günde 1 kez 75-300 mg,
- Riskli hasta gruplarında geçici iskemik ataklar ve serebral infarktüsün önlenmesinde günde 1 kez 75-300 mg,
- 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 şekli:

Yemeklerden sonra bol su ile birlikte ağızdan alınmalıdır.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

ATASPİN, ciddi karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar özellikle asetilsalisilik asit dahil, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) olumsuz etkilerine karşı özellikle hassastır. Gastrointestinal kanama ve ölümcül olabilen perforasyona neden olabilir. Uzun süreli tedavi gerektiği durumlarda, hastalar düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Asetilsalisilik asit, yararın riskten fazla olduğu tıbbi tavsiye dışında, 16 yaşından küçük çocuk ve ergenlere uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

ATASPİN, 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-steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımıyla tetiklenen astım öyküsü varlığında
- Akut gastrointestinal ülser
- Kanama diyatezi (hemofili veya diğer hemorajik bozukluklar)
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Şiddetli böbrek yetmezliği
- Şiddetli kardiyak yetmezlik
- 15 mg/hafta veya daha yüksek dozda metotreksat ile kombine kullanım
- Gebeliğin son trimesterinde (Bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon)
- Gut hastalığı

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ATASPİN aşağıdaki durumlarda özel bir dikkat gösterilerek kullanılmalıdır:

- Analjeziklere/ antiinflamatuvar ajanlara/antiromatizmallere karşı aşırı duyarlılık durumunda ve diğer alerjilerin varlığında, (Bkz. Bölüm 6.1)
- Kronik ve tekrarlayan ülser hastalığı da dahil olmak üzere gastrointestinal ülser öyküsü ya da gastrointestinal kanama öyküsü varlığında gerekli olursa geçici olarak tedavi kesilebilir.
- Adet kanamasını artırabileceğinden dolayı menoraji sırasında tavsiye edilmez.
- Asetilsalisilik asit kullanımı ile Stevens Johnson sendromu gibi ciddi deri reaksiyonları, nadir de olsa bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.8). Ciltte döküntü, mukoza lezyonları ya da aşırı duyarlılık reaksiyonu işareti olan herhangi bir durum görülmesiyle birlikte asetilsalisilik asit kesilmelidir.

- Yaşlı hastalar özellikle asetilsalisilik asit dahil, NSAİİ'lerin olumsuz etkilerine karşı özellikle hassastır, gastrointestinal kanama ve ölümcül olabilen perforasyona neden olabilir (Bkz. bölüm 4.2). Uzun süreli tedavi gereken durumlarda, hastalar düzenli olarak gözden geçirilmelidir.
- Antikoagülanlarla eşzamanlı tedavi söz konusu olduğunda (Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim türleri kısmına bakınız).
- Renal fonksiyonun ya da kardiyovasküler dolaşımın bozulmuş olduğu hastalarda (örn, renal vasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, hacim depleasyonu, majör cerrahi, sepsis ya da majör hemorajik olaylar); keza asetilsalisilik asit, böbrek yetmezliği ve akut renal yetmezlik riskini daha da arttırabilir.
- Şiddetli glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda asetilsalisilik asit hemolizi veya hemolitik anemiyi indükleyebilir. Hemoliz riskini arttıran faktörler yüksek doz, ateş ve akut enfeksiyonlardır.
- Bozulmuş karaciğer fonksiyonu varlığında.
- İbuprofen, asetilsalisilik asidin platelet agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisini etkiler. Asetilsalisilik asit kullanıp, ağrı için de ibuprofen alan hastalar doktorlarına danışmalıdır (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim türleri).
- 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. Aynı 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, 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 ergenlerde görülen, ateşli veya ateşsiz seyreden viral enfeksiyonlarda bir doktora danışılmadan kullanılmamalıdır. Bazı viral hastalıklarda, özellikle de 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; bununla birlikte herhangi bir nedensellik ilişkisi gösterilmemiştir. Bu hastalıklarda gözlenen sürekli kusma Reye sendromunun bir işareti olabilir. Çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır. 16 yaş altında spesifik bir endikasyon olmadıkça (Kawasaki hastalığı gibi) kullanımı önerilmez.
- Kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalıkların tedavisi için uzun süreli ATASPİN tedavisine başlamadan önce her bir hasta için bireysel yarar risk değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Yeterli olarak kontrol edilmemiş hipertansiyon hastaları dikkatlice izlenmelidir.
- Sülfonilüreler ve insülin kullanımı ile ortaya çıkan hipoglisemi riski, 81 mg üzerindeki yüksek asetilsalisilik asit dozları ile artabilir (Bkz. bölüm 4.5).
- Gebeliğin son trimesterinde ve laktasyon sırasında kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. bölüm 4.6.)
- ATASPİN yardımcı madde olarak tartrazin FCD sarısı (E102) içermektedir. Bu nedenle alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri **Eşzamanlı kullanımı kontrendike olan ilaçlar:**

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/haftadan düşük dozda kullanılan metotreksat:**

Metotreksatın hematolojik toksisitesinde artış (genel olarak anti-inflamatuvar ilaçlar metotreksatın renal klerensini azaltırlar ve salisilatlar metotreksatın plazma proteinlerine bağlanmasını inhibe ederler). Metotreksat ile kombine kullanımı halinde haftalık kan sayımı yapılmalıdır. Hafif böbrek yetmezliği varlığında ve yaşlı hastalarda takip artırılmalıdır.

İbuprofen:

İbuprofenin eş zamanlı 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, (kumarin, heparin, varfarin ve fenindion vb.):

Kanama zamanı uzayabilir. Asetilsalisilik asitin trombolitiklerden önce alınması kanama riskini arttırabilir. Kanama zamanı monitorize edilmelidir (Bkz. bölüm 4.4).

Antiplatelet ilaçlar (dipiridamol, klopidogrel vb.):

Gastrointestinal kanama riskini arttırabilir (Bkz. bölüm 4.4).

Diğer non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar ile birlikte salisilat kullanımı:

Sinerjistik etkiye bağlı olarak, ülser ve gastrointestinal kanama riski artabilir.

Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri (SSRI):

Sinerjik etkiye bağlı olarak ülser ve üst gastrointestinal kanama riskini arttırabilir.

Digoksin ve lityum:

Renal atılımındaki azalmaya bağlı olarak, digoksin ve lityumun plazma konsantrasyonu yükselebilir. Asetilsalisilik asitle tedavi başlangıcında ve bitiminde digoksin ve lityum plazma konsantrasyonlarının takip edilmesi tavsiye edilir.

Antidiyabetikler, örneğin insülin, sülfonilüre:

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

Diüretikler ve antihipertansiflerin asetilsalisilik asit ile kombinasyonu:

NSAİİ'lar, diüretik ve diğer antihipertansif ajanların antihipertansif etkilerini azaltabilir. Diğer NSAİİ'larda olduğu gibi ACE-inhibitörleriyle birlikte kullanımı akut böbrek yetmezliği riskini arttırabilir.

Diüretikler: Azalmış renal prostaglandin sentezine bağlı olarak glomerüler filtrasyonda azalma sonucu akut böbrek yetmezliği riski ortaya çıkabilir. Tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyonunun izlenmesi tavsiye edilir.

Sistemik kortikosteroidler:

Asetilsalisilik asit ve kortikosteroidler birlikte kullanıldıklarında gastrointestinal ülser ya da kanama riskinde artış olabilir. (Bkz. bölüm 4.4.)

Karbonik anhidraz enzimleri (Asetazolamid):

Şiddetli asidoz ve artmış sinir sistemi toksisitesiyle sonuçlanabilir.

Valproik asit:

Valproik asidi proteine bağlanma yerinden uzaklaştırarak valproik asit toksisitesinde artışa yol açabilir.

Fenitoin (Antiepileptik):

Salisilat, fenitoinin plazma albuminine bağlanmasını azaltır. Bu durum plazmada total fenitoin düzeyinde artışa, diğer yandan serbest fenitoin düzeyinde artışa yol açabilir. Bağlanmamış konsantrasyonu ve dolayısıyla terapötik etki, önemli ölçüde değişmemiş görülmektedir.

Siklosporin, takrolimus:

NSAİİ'lerin siklosporin veya takrolimus ile eş zamanlı kullanımı, siklosporin ve takrolimusun nefrotoksik etkilerini artırabilir. Asetilsalisilik asitin bu ajanlarla kullanımı halinde böbrek fonksiyonları monitorize edilmelidir.

Alkol:

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

Antiasitler salisilik asitin etkisini azaltacaktır. Demir tuzları, karbonatlar ve alkali hidroksitlerle uyumsuzluk gösterir.

Sülfonpirazon, benzbromaron, probenesid gibi ürikozürükler:

Ürikozürük etki azalır (renal tübüler ürik asit eliminasyon çekişmesi). Gut ataklarına sebep olabileceğinden, yatkınlığı olan kişilerde gut ataklarını tetikleyebilir. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmemektedir.

ATASPİN, aşağıdaki ilaçların etkisini artırabilir:

- İbritumomab, omasetaksin, tositumomab

Aşağıdaki ilaçlar, ATASPİN'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,

ATASPİN, aşağıdaki ilaçların etkisini azaltabilir:

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

Aşağıdaki ilaçlar, ATASPİN'in etkisini azaltabilir:

- Ketorolak (nazal/sistemik)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde etkileşim çalışmasına ait bir veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi, gebeliğin son trimesteri için D; birinci ve ikinci trimesteri için C'dir.

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.

Gebelik dönemi

Hayvan çalışmalarında reproduktif toksisite gösterilmiştir (Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Asetilsalisilik asit birinci ve ikinci trimesterde açıkça zorunlu olmadığı müddetçe kullanılmamalıdır. Hamile kalmayı düşünen ya da gebeliğin ilk ve ikinci trimesterindeki kadınlar tarafından asetilsalisilik asit içeren ilaçlar kullanılıyorsa, doz mümkün olduğunca düşük ve tedavi süresi de mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

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

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 arttırabileceğini düşündürür. Riskin doz ve tedavi süresine göre artış gösterdiği düşünülmektedir. (Eldeki veriler asetilsalisilik asit alımı ile düşük riskini arttığına dair ilişkiyi destekler nitelikte değildir). Asetilsalisilik asit için malformasyona yönelik epidemiyolojik çalışma verileri tutarlı olmamakla birlikte, artan gastroşizis (karın duvarının doğuştan yarıklı şeklinde açık olması) riski göz ardı edilmemelidir. 14.800 anne ve çocuğunda yapılan prospektif çalışmalarda erken gebelikte (1. ve 4. aylar) kullanımının malformasyon oranında artış ile ilişkisi bulunmamıştır.

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

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

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 geç ya da uzun doğuma neden olabilir.

Sonuç olarak gebeliğin üçüncü trimesterinde asetilsalisilik asit kullanımı kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Düşük miktarda salisilatlar ve onların metabolitleri anne sütüne geçer.

Bugüne kadar yeni doğanda advers etki görülmediğinden, önerilen dozun kısa dönem kullanımında süt vermenin kesilmesi gerekli değildir. Bununla birlikte uzun dönem ve/veya yüksek dozlarda kullanım durumunda emzirmeye devam edilmemelidir.

Üreme yeteneği (fertilite)

İnsanlarda fertilite üzerine bir etkisini gösteren çalışma yoktur.

Salisilatların çeşitli hayvan türlerinde teratojenik etkileri olduğu bulunmuştur. Prenatal maruziyet sonucunda, implantasyon bozuklukları, embriyotoksik ve fetotoksik etkiler ve öğrenme kapasitesinde bozukluklar bildirilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerisi üzerinde hiçbir etki gözlemlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler sıklık ve sistem organ sınıfı açısından aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Artmış kanama eğilimi

Seyrek: Trombositopeni, granülositoz, aplastik anemi

Bilinmiyor: Burun kanaması, diş eti kanaması gibi kanama süresinin uzadığı kanamalar. Asetilsalisilik asidin kesilmesinden sonra 4-8 gün süreyle semptomlar devam edebilir. Sonuç olarak cerrahi işlemler sırasında kanama riski artabilir. Var olan mevcut (hematemez, melena) veya gizli gastrointestinal kanamalar demir eksikliği anemisine (yüksek dozlarda daha sık rastlanan) sebep olabilir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, anjiödem, allerjik ödem, şoku da içeren anaflaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hiperürisemi.

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: İntrakranial kanama

Bilinmiyor: Baş ağrısı, baş dönmesi, vertigo

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Azalmış duyma yeteneği, kulak çınlaması.

Vasküler hastalıkları:

Seyrek: Hemorajik vaskülitler

Solunum, Göğüs ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Rinit, dispne

Seyrek: Bronkospazm, astım atakları

Üreme sistemi hastalıkları

Seyrek: Menoraji

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Hazımsızlık

Seyrek: Şiddetli gastrointestinal kanama, bulantı, kusma
Bilinmiyor: Gastrik veya duodenal ülser ve perforasyon, diyare

Hepato-bilier hastalıkları

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Ürtiker

Seyrek: Stevens-Johnson sendromu, Lyells sendromu, purpura, eriteme nodozum, eritema multiforme

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Bozulmuş böbrek fonksiyonu, su ve tuz birikimi

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 (TUFAM)'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.

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.

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 preparatların alımı sonucu gecikebilir.

Asetilsalisilik asit zehirlenmesinde çok yaygın olmayan hematemez, hiperpireksi, hipoglisemi, hipokalemi, trombositopeni, artmış INR/PTR, intravasküler koagülasyon, böbrek yetmezliği ve non kardiyak pulmoner ödem gözlenebilir.

Konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, koma ve konvülsiyonlar erişkinlerde çocuklara göre daha azdır. 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. Plazma salisilat konsantrasyonu

ölçülmelidir. Üriner alkalizasyon sağlanarak salisilat atılımı artırılmalıdır. İdrar pH'sı kontrol edilmelidir. Salisilat atılımı artırılmadan zorlu diürez yapılmamalıdır.

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

Belirti ve semptomlar	Tetkiklere ilişkin bulgular	Terapötik önlemler
HAFİF VE ORTA ŞİDDETLİ İNTOKSİKASYON		Gastrik lavaj, tekrarlayan aktif kömür uygulaması, zorlu alkali diürez
Taşipne, hiperventilasyon, solunumsal alkaloz	Alkalemi, alkalüri	Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması
Diyaforez		
Bulantı, kusma		
ORTA VE ŞİDDETLİ İNTOKSİKASYON		Gastrik lavaj, tekrarlayan aktif kömür uygulaması, zorlu alkalın 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: disaritmiler, hipotansiyondan kardiyovasküler areste kadar değişir	Kan basıncında, EKG'de değişiklikler gibi	
Sıvı ve elektrolit kaybı; dehidratasyon, oligüri ila böbrek yetmezliği	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 kanama		
Hematolojik: trombosit inhibisyonundan koagülopatiye kadar değişir	Örnek; PT'de uzama, hipoprotrombinemi	
Nörolojik: letarji, konfüzyondan koma ve nöbetlere uzanan bir aralıkta klinik görünümle seyreden toksik ensefalopati ve MSS baskılanması		

Tedavisi:

Yetişkin bir kişi bir saat içinde 250 mg/kg'dan fazla asetilsalisilik asit kullanırsa aktif kömür verilmelidir. Plazma salisilat konsantrasyonu ölçülmelidir, ancak zehirlenme şiddeti bununla tek başına belirlenemez ve klinik ve biyokimyasal özellikler dikkate alınmalıdır. Atılım, % 1,26 sodyum bikarbonatın uygulanmasıyla elde edilen üriner alkalinizasyon yoluyla artırılır.

İdrar pH'sı izlenmelidir. Metabolik asidoz intravenöz % 8,4 sodyum bikarbonat ile düzeltilir (önce serum potasyumunu kontrol edilmelidir). Salisilat atılımını arttırmadığı için ve pulmoner ödeme neden olabileceğinden zorlu diürez kullanılmamalıdır. Hemodiyaliz şiddetli zehirlenme için tercih edilen tedavi olup plazma salisilat konsantrasyonları > 700 mg / L (5,1 mmol / L) olan hastalarda veya ciddi klinik veya metabolik özelliklerle ilişkili daha düşük konsantrasyonlarda düşünülmelidir. 10 yaşın altındaki veya 70 yaşın üzerindeki hastalarda salisilat toksisitesi riski artar ve daha erken bir aşamada diyalize ihtiyaç duyulabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Trombosit agregasyon inhibitörü (Heparin hariç)

ATC sınıfı: B01AC06

Etki mekanizması

Asetilsalisilik asit trombosit agregasyonunu inhibe eder.

DeneySEL veriler, ibuprofen ile birlikte kullanıldığında İbuprofenin düşük doz asetilsalisilik asitin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini inhibe edebileceğini göstermektedir. Bir çalışmada, tek doz 400 mg ibuprofenin asetilsalisilik asit (81 mg) alımından önce 8 saat içinde veya alımını takiben 30 dakika içinde alındığında asetilsalisilik asitin trombosit oluşumu veya trombosit agregasyonu üzerindeki etkisinde azalma oluşturduğu gözlenmiştir. Fakat, bu verilerdeki kısıtlamalar ve klinik durumun “eks vivo” ekstrapolasyonu ile ilgili belirsizlikler, ibuprofenin düzenli kullanımı konusunda kesin bir sonuca varmak mümkün değildir ve ara sıra ibuprofen kullanımı için klinik olarak ilgili etkinin ihtimal dahilinde olmadığı düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikleri

Emilim

Ağız yoluyla verildiğinde asetilsalisilik asit süratle ve hemen tamamen absorbe olur. Plazma doruk konsantrasyonları 1-2 saatte oluşur. Analjezik ve antipiretik etki 30 dakikada başlar. 1-3 saatte doruğa erişir ve 3-6 saat sürer. Analjezik ve antipiretik etki 25-50 µg/ml antiinflamatuvar ve antiromatizmal etki 150-300 µg/ml'lik plazma konsantrasyonlarında görülür.

Dağılım

Salisilat ekstrasellüler sıvıya yaygın biçimde dağılır. Plasenta yoluyla fetüse ve anne sütüne geçer. Dağılım hacmi 10 L' dir. Çoğu albumine olmak üzere plazma proteinlerine bağlanma oranı % 80-90 dır.

Biyotransformasyon

Asetilsalisilik asit vücutta salisilat ve asetata hidrolize olur. Metabolik değişimler birçok dokularda özellikle karaciğerde olur ve başlıca metabolitler salisilürik asit ve glukuronid konjugatlarıdır.

Eliminasyon

Asetilsalisilik asidin plazma yarı-ömrü 15-20 dakika, salisilatın doza bağlı olarak 3-20 saat arasındadır. Salisilatlar böbrekte glomerüler filtrasyon, aktif tübüler sekresyon ve pasif tübüler reabsorpsiyona uğrar. Asetilsalisilik asit hemodiyaliz ve peritoneal diyalizle kandan uzaklaştırılabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Asetilsalisilik asit'e ait prelinik güvenlik profili iyi dokümanite edilmiştir. Hayvan testlerinde salisilatlarda böbrek hasarından başka organik lezyona rastlanmamıştır. Asetilsalisilik asit, mutajenik ve kanserojenik etkileri açısından yeteri kadar araştırılmış; mutajenik ya da tümörojenik potansiyele ilişkin bir kanıt bulunmamıştır.

Salisilatlar hayvan çalışmalarında birçok türde teratojenik etki göstermiştir. Prenatal maruz kalmada implantasyon bozuklukları, embriyotoksik ve fetotoksik etki ve öğrenmede gerilik görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Mikrokristalin selüloz
Portakal tozu
Sakarin sodyum
Tartrazin FCD sarısı (hidrazin sarısı).

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel önlemler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

80 mg asetilsalisilik asit ihtiva eden 20 tabletlik blister ve 500 - 1000 tabletlik hastane ambalajlarında.

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 yönetmelikleri' ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ATABAY İLAÇ FABRİKASI A.Ş.
Acıbadem Köftüncü Sokak No: 1
34718 Kadıköy/İSTANBUL
Tel.: (216) 326 69 65
Faks: (216) 340 13 77

8. RUHSAT NUMARASI

127/64

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi 19.03.1979

Ruhsat yenileme tarihi: 05.11.2003

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ