

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PASO 80 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir tablet, 80 mg asetilsalisilik asit içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz renkli 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 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,
- Kawasaki hastalığında;
  - Ateşli dönemde inflamasyonu azaltmak için,
  - Koroner anevrizmada trombosit agregasyonunun önlenmesinde profilaktik olarak kullanılır.
- Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olmayan kişilerde aşağıdaki şartların tamamını karşılayanlara kardiyovasküler olayların önlenmesi amacıyla verilebilir:
  - 40-70 yaş aralığında olan
  - 10 yıllık kardiyovasküler olay ihtimali %10'dan fazla (SCORE risk hesaplama vb.) olan,
  - Kanama ihtimali düşük olan hastalar

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde:

Reinfarktüs profilaksisi ve non-stabil anjina pektoriste: 1-3x1 tablet/gün

Risk altındaki hastalarda koroner trombozun önlenmesinde: 1-2x1 tablet/gün

Post-operatif (by-pass ve shunt) tromboz profilaksisinde: 1x1 tablet/gün

İnme profilaksisinde ve geçici iskemik ataklarda: 1-3x1 tablet/gün

PASO uzun süreli kullanım için tasarlanmıştır. Tedavi süresine hekim tarafından karar verilmelidir.

#### **Uygulama şekli:**

Oral kullanım içindir. Tabletler bir miktar suyla birlikte (örneğin bir bardak su), tercihen yemeklerden önce bir bütün olarak yutulmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

PASO, ciddi karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

##### **Pediyatrik popülasyon:**

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

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

PASO aşağıda belirtilen durumlarda kullanılmamalıdır:

- Asetilsalisilik aside, diğer salisilatlarla veya ilacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlık (bkz. 6.1 Yardımcı maddelerin listesi)
- Salisilatların veya benzer etkiye sahip maddelerin, özellikle de non-steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımıyla tetiklenen astım öyküsü varlığında
- Aktif veya geçmişte rekürren peptik ülser ve/veya gastrik/intestinal hemoraji veya serebrovasküler hemoraji gibi kanama öyküsü olanlarda
- Kanama diyatezi (hemofili ve trombositopeni gibi pıhtılaşma bozuklukları)
- Şiddetli böbrek yetmezliği
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Gut
- 15 mg/hafta veya daha yüksek dozda metotreksat ile kombine kullanım (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)
- Gebeliğin son trimesterinde günde 100 mg'dan daha fazla dozlar (bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon)

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

- PASO'nun antiinflamatuvar veya antipiretik olarak kullanımı uygun değildir.
- 16 yaş üzerindeki adolesan ve yetişkinlerde kullanımı önerilir. 16 yaş altındaki çocuk ve adolesanlarda bu ilacın kullanımından beklenen faydası risklerinden daha fazla olmadığı sürece önerilmez. Asetilsalisilik asit, bazı çocuklarda Reye Sendromunun gelişiminde kolaylaştırıcı faktör olabilir.
- Özellikle cerrahi süreçler sırasında veya sonrasında hemoraji riski artar (diş çekimi gibi küçük cerrahi girişimler dahil). Geçici olarak tedavinin durdurulması gerekebilir.
- Menstrüal kanamayı arttırabileceği için menoraji esnasında kullanımı önerilmemektedir.
- Asetilsalisilik asit hipertansiyonu olanlarda, geçmişinde gastrik veya duodenal ülser

öyküsü olanlarda, hemorajik bir atak geçirmiş olanlarda veya antikoagülan tedavisi alanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

- Hastalar her türlü anormal kanama belirtisini doktoruna bildirmelidir. Gastrointestinal kanama veya ülserasyon gelişirse tedavi kesilmelidir.
- Asetilsalisilik asit, böbrek veya karaciğer fonksiyonları orta derecede azalmış (ciddi derecede ise kullanımı kontrendikedir) kişilerde veya dehidrate kişilerde (NSAİ İlaçların kullanımı böbrek fonksiyonlarında bozukluklar ile sonuçlanabileceği için) dikkatli olarak kullanılmalıdır. Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan kişilerde karaciğer fonksiyon testleri düzenli olarak yapılmalıdır.
- Asetilsalisilik asit bronkospazm gelişimini, astım ataklarını ya da diğer aşırı duyarlık 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.
- Asetilsalisilik asit kullanımı ile Steven-Johnson sendromu da dahil olmak üzere seyrek olarak ciddi deri reaksiyonlarının geliştiği bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Ciltte kızarıklık, mukozal lezyon veya herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisinin ilk çıktığı anda PASO kullanımı durdurulmalıdır.
- Özellikle gastrointestinal kanama ve perforasyonun fatal olabileceği yaşlılar asetilsalisilik asit de dahil olmak üzere NSAİ ilaçların istenmeyen etkilerine karşı daha duyarlıdır (bkz. bölüm 4.2). Uzun süreli tedavi gerektiğinde hastalar düzenli olarak değerlendirilmelidir.
- Hemoraji riskini artırdığı için, kesinlikle gerekmedikçe asetilsalisilik asit ile birlikte hemostazı etkileyebilecek başka bir ilacın (varfarin gibi antikoagülanlar, trombolitik ve antiplatelet ajanlar, antiinflamatuvar ilaçlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) gibi) eşzamanlı kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.5). Kombinasyondan sakınılmıyor ise kanama belirtileri açısından yakın izlem önerilir.
- Kortikosteroidler, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve deferasiroks gibi ülserasyon riskini artırabilen ilaç kullanan hastalarda eşzamanlı uygulama yapılırken dikkat edilmelidir (bkz. bölüm 4.5).
- Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ve genel olarak laktasyon süresince asetilsalisilik asit kullanımından sakınılmalıdır (bkz. bölüm 4.6)
- Düşük dozlarda, asetilsalisilik asit ürik asit atılımını azaltır. Bu durum, yatkınlığı olan kişilerde gut ataklarını tetikleyebilir. (bkz. bölüm 4.5)
- Yüksek dozlarda asetilsalisilik asit kullanımı sülfonilüre ve insülinlerin hipoglisemik etki riskini arttırabilir (bkz. bölüm 4.5).
- Çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır.
- 16 yaş altında spesifik bir endikasyon olmadıkça kullanımı önerilmez (Kawasaki hastalığı gibi).

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

##### Eşzamanlı kullanımı kontrendike olan ilaçlar

*Metotreksat (haftada 15 mg'dan daha yüksek dozlarda):*

Eşzamanlı kullanımında asetilsalisilik asit metotreksatın renal klirensini azaltarak metotreksatın hematolojik toksisitesinde artışa neden olur. Bu nedenle 15 mg/haftadan daha yüksek dozlarda metotreksat ile asetilsalisilik asitin eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz

bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Önerilmeyen kombinasyonlar

*Ürikozürük ajanlar, örneğin probenesid*

Salisilatlar probenesidin etkilerini değiştirirler. Bu gruptaki ilaçlar ile kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Dikkat edilmesi veya önlem alınması gereken kombinasyonlar

*Antikoagülanlar, örneğin kumarin, heparin, varfarin*

Trombosit fonksiyonlarının baskılanması sonucunda kanama riskinde artış, duodenal mukoza hasarı ve oral antikoagülanların plazma proteinlerine bağlandıkları bölgelerden ayrılması. Kanama zamanı takip edilmelidir (bkz bölüm 4.4)

*Antiplatelet ajanlar (klopidogrel ve dipridamol gibi) ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar; sertralin veya paroksetin gibi)*

Gastrointestinal kanama riskinde artış (bkz. bölüm 4.4)

*Antidiyabetikler, örneğin sülfonilüreler*

Salisilatlar sülfonilürelerin hipoglisemik etkilerinde artışa neden olabilir.

*Digoksin ve lityum*

Asetilsalisilik asit, digoksin ve lityumun renal atılımını azaltarak plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir. Asetilsalisilik asit ile tedaviye başlanacağı veya tedavi bitirileceği zaman digoksin ve lityumun plazma konsantrasyonlarının gözlenmesi önerilir. Doz ayarlaması gerekebilir.

*Diüretikler ve antihipertansifler*

NSAİ ilaçlar diüretiklerin ve diğer antihipertansif ajanların antihipertansif etkilerini azaltabilir. Diğer NSAİ'lerde olduğu gibi, ADE inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı akut böbrek yetmezliği riskini artırır.

Diüretikler: Renal prostaglandin sentezindeki azalma nedeniyle glomerüler filtrasyonun düşmesi ve bunun sonucunda akut böbrek yetmezliği riski. Hastanın hidrate edilmesi ve tedavi başlangıcında hastanın renal fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilir.

*Karbonik anhidraz enzimleri (asetazolamit)*

Ciddi asidozis ve merkezi sinir sistemi toksisitesinde artma gelişebilir.

*Sistemik kortikosteroidler*

Asetilsalisilik asit ile eşzamanlı kortikosteroid kullanımı, gastrointestinal ülserasyon ve kanama riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.4)

*Metotreksat (haftada 15 mg'dan daha düşük dozlarda):*

Eşzamanlı kullanımında asetilsalisilik asit metotreksatın renal klirensini azaltarak metotreksatın hematolojik toksisitesinde artışa neden olabilir. Kombinasyon tedavisinin ilk haftalarında haftalık kan sayımları yapılmalıdır. Özellikle yaşlılarda ve böbrek fonksiyonları orta derecede azalmış kişilerde daha sıkı bir takip gereklidir.

### *Diğer NSAİ İlaçlar*

Sinerjistik etki nedeni ile gastrointestinal kanama ve ülserasyon riskinde artma.

### *İbuprofen*

DeneySEL çalışmalar, eşzamanlı kullanıldıklarında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asitin platelet agregasyonu üzerindeki etkilerini baskılayabileceğini göstermektedir. Bununla beraber, hem bu verilerin sınırlı olması ve hem de *ex vivo* verilerin klinik duruma ekstrapolasyonuna ilişkin belirsizlikler nedeniyle, düzenli ibuprofen kullanımı için kesin çıkarımlar yapılamamakta, zaman zaman kullanılan ibuprofen için ise klinik olarak önemli bir etkinin bulunmadığı kabul edilmektedir (bkz. bölüm 5.1).

### *Metamizol*

Metamizol, birlikte alındığında asetilsalisilik asidin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini azaltabilir. Bu nedenle, kardiyovasküler olayların önlenmesi amacıyla düşük doz asetilsalisilik asit alan hastalarda bu kombinasyon dikkatli kullanılmalıdır.

### *Siklosporin, takrolimus*

Siklosporin veya takrolimusun NSAİ ilaçlar ile eşzamanlı kullanımı siklosporin ve takrolimusun nefrotoksik etkilerini artırabilir. Bu ajanlar, asetilsalisilik asit ile eşzamanlı kullanıldığında böbrek fonksiyonları takip edilmelidir.

### *Antasitler*

Asetilsalisilik asitin atılımı, bazı antasitler ile ortaya çıkabilen alkali idrar ile artar.

### *Alkol*

Asetilsalisilik asitin alkol ile eşzamanlı kullanımı gastrointestinal kanama riskini artırır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:**

Şiddetli karaciğer/ böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

## **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**

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Günde 100 mg'a kadar olan (düşük) dozlar:

Klinik çalışmalar, özel izleme gerektiren ve obstetrik kullanımla sınırlı 100 mg/gün dozlarının güvenli olduğunu göstermektedir.

Günde 100-500 mg arasındaki dozlar:

Günde 100 mg'dan fazla 500 mg'dan az dozlarında kullanımına ilişkin yeterli klinik deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle, günde 500 mg'dan daha yüksek dozlar için aşağıda önerilenler bu doz aralığı içinde geçerlidir.

Günde 500 mg'dan daha fazla dozlar:

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebeliği ve/veya embriyo/fötal gelişimi istenmeyen şekilde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalara ait veriler gebeliğin erken döneminde bir prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük yapma ve kardiyak malformasyon ile karın duvarında konjenital açıklık riskinde bir artış ileri sürmektedir. Kardiyovasküler malformasyon için %1'den daha az olan mutlak risk, yaklaşık %1,5'e yükselmiştir. Riskin doz ve tedavi süresi ile arttığı düşünülmektedir. Hayvanlarda prostaglandin sentez inhibitörü uygulanmasının artmış pre- ve post- implantasyon kaybı ve embriyo/fetüs letalitesi ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Ek olarak, organogenetik dönemde prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda kardiyovasküler dahil çeşitli malformasyonların sıklığında artma bildirilmiştir. Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde asetilsalisilik asit açık bir şekilde gerekmedikçe verilmemelidir. Eğer asetilsalisilik asit, çocuk doğurmak isteyenlerde kullanılacak ise veya hamileliğin birinci veya ikinci trimesterinde kullanılacak ise, dozu düşük ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

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

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriosusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
- Oligohidramniyonun 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 antiagregan etkiye neden olabilir.
- Rahim kasılmalarının inhibisyonuna, böylece de geç ya da uzun doğuma neden olabilir.

Sonuç olarak gebeliğin üçüncü trimesterinde günde 100 mg ve daha fazla asetilsalisilik asit kullanımı kontrendikedir.

### **Laktasyon dönemi**

Salisilatlar ve metabolitleri düşük miktarlarda anne sütüne geçer.

Bugüne kadar kullanımı takiben hiçbir yeni doğanda advers etki görülmediğinden, önerilen dozlarda ve kısa süreli tedavi amacıyla kullanımında süt vermenin kesilmesi genellikle gerekli değildir. Bununla birlikte düzenli kullanımda ya da yüksek dozlardan sonra emzirmeye devam edilmemelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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**

PASO 80 mg tablet kullanımının araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri ile ilgili hiçbir çalışma yapılmamıştır.

Asetilsalisilik asidin farmakodinamik özelliklerine ve yan etkileri göz önüne alındığında, reaktivite ve araç veya makine kullanma yeteneği üzerinde herhangi bir etki beklenmemektedir.

#### **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: Kanamaya eğilimde artış

Seyrek: Trombositopeni, granülositoz, aplastik anemi

Bilinmiyor: Kanama süresinin uzadığı burun kanaması, dişeti kanaması gibi olgular. Bu etki, ilacın kullanımı bittikten sonraki 4 ila 8 güne kadar sürebilir. Bu nedenle cerrahi girişim esnasında kanama riski artabilir. Demir eksikliği anemisine (yüksek dozlarda daha yaygındır) neden olabilecek şekilde belirgin (hematemez, melena) veya gizli gastrontestinal kanama.

##### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, anjiödem, alerjik ödem, şok dahil anaflaktik reaksiyonlar

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Hiperürisemi

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Seyrek: İntrakranial hemoraji

Bilinmiyor: Baş ağrısı, baş dönmesi,

##### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Bilinmiyor: İşitme kabiliyetinde azalma, tinnitus

##### **Vasküler hastalıklar**

Seyrek: Hemorajik vaskülit

##### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Rinit, dispne

Seyrek: Bronkospazm, astım atakları

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Dispepsi

Seyrek: Ciddi gastrointestinal kanama, bulantı, kusma

Bilinmiyor: Gastrik veya duodenal ülser ve perforasyon

## **Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Ürtiker

Seyrek: Steven-Johnson sendromu, Lyell sendromu, purpura, eritema nodozum, eritema multiforme

## **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Böbrek fonksiyonlarında azalma, su ve tuz tutulumu

## **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Seyrek: Menoraji

### Süpheli 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Bireyler arasında önemli farklılıklar olabilmesine karşın toksik dozun erişkinlerde 200 mg/kg, çocuklarda ise 100 mg/kg olduğu kabul edilir. Asetilsalisilik asit için letal doz 25-30 gramdır. Plazma salisilat konsantrasyonlarının 300 mg/L olması intoksikasyonu belirtir. Erişkinlerde 500 mg/L, çocuklarda 300 mg/L üzerindeki plazma konsantrasyonları genellikle ciddi toksisiteye neden olur. Doz aşımı, özellikle küçük çocuklarda ve yaşlı hastalarda zararlı olabilir (terapötik doz aşımı veya rastlantısal kazalara bağlı intoksikasyonlar fatal olabilir)

### Orta derecedeki intoksikasyonlarda semptomlar

Kulak çınlaması, işitme bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon ve gastrointestinal belirtiler (bulantı, kusma ve karın ağrısı)

### Ciddi derecedeki intoksikasyonlarda semptomlar

Belirtiler asit-baz dengesinin ciddi olarak bozulması ile ilişkilidir. Öncelikle hiperventilasyon gelişir, takiben respiratuvar alkaloz neden olur. Solunum merkezinin baskılanması sonucunda respiratuvar asidoz gelişir. Ayrıca salisilat varlığı nedeni ile metabolik asidoz gelişir.

Küçük çocuklardaki intoksikasyon çoğu kez geç evrelere ulaştıktan sonra tespit edilebildiği için genellikle asidoz evresinde olurlar.



Bununla birlikte şu belirtiler eşlik edebilir: hipertermi ve terleme sonucunda dehidratasyon, huzursuzluk hissetmek, konvülsiyon, halüsinasyon ve hipoglisemi. Sinir sisteminin baskılanması komaya, kardiyovasküler kollapsa ve solunumun durmasına neden olabilir.

Tedavisi

Toksik doz kullanıldığında hastaneye yatış gerekir. Orta derecedeki intoksikasyonlarda kusturmanın indüklenmesi denenebilir. Eğer bu başarısız olursa önemli miktarlarda ilaç alımından sonraki 1 saat içinde gastrik lavaj denenebilir. Daha sonra aktif kömür (adsorban olarak) ve sodyum sülfat (laksatif olarak) uygulanır.

Aktif kömür tek dozda verilebilir (erişkinler için 50 g, 12 yaşa kadar ki çocuklarda 1 g/kg hesabına göre).

İdrar pH seviyeleri kontrol edilerek, idrarın alkalizasyonu için 250 mmol NaHCO<sub>3</sub> uygulanır. Ciddi intoksikasyonlarda hemodiyaliz uygulaması tercih edilir. Diğer belirtiler semptomatik olarak tedavi edilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Trombosit agregasyon inhibitörü (Heparin hariç)

ATC kodu: B01AC06

Etki mekanizması

Asetilsalisilik asit, trombositlerde tromboksan A<sub>2</sub> sentezini engelleyerek trombosit agregasyonunu inhibe eder. Etki mekanizması, siklooksijenaz-1 ve 2 (COX-1 ve 2) geri döndürülemez şekilde inhibisyonuna dayanır. Trombositlerin bu enzimi yeniden sentezlemesi mümkün olmadığından, bu inhibe edici etki özellikle trombositlerde belirgindir. Asetilsalisilik asidin, trombositler üzerinde ayrıca diğer inhibe edici etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, çeşitli vasküler endikasyonlarda kullanılır.

Asetilsalisilik asit trombosit aktivasyonunu inhibe eder: trombosit asetilasyonla siklooksijenazı bloke eder, trombositler tarafından salınan ve ateromatoz lezyonların komplikasyonlarında rol oynayacak olan tromboksan A<sub>2</sub> sentezini inhibe eder.

Tromboksan A<sub>2</sub> inhibisyonu geri döndürülemez, çünkü çekirdeği olmayan trombositler (protein sentez kabiliyetinin eksikliğinden dolayı) asetilsalisilik asit tarafından asetillenmiş yeni siklooksijenazı sentezleyemez.

20-325 mg arasındaki tekrarlanan dozlarla enzimatik aktivite %30-95 arasında inhibe olur.

Bağlanmanın geri dönüşümsüz olma özelliği nedeni ile, etki trombositlerin yaşam ömrü (7-10 gün) boyunca sürer. Uzun süreli tedavilerde inhibitör etki artmaz ve tedavinin kesilmesini takip eden 24-48 saat içinde trombositlerin yenilenmesi ile birlikte enzimatik aktivite kademeli olarak başlar.

Bireyler arasında değişkenlik gösterebilse de asetilsalisilik asit kanama zamanını ortalama %50-100 uzatır.

Deneyisel çalışmalar eşzamanlı uygulama yapıldığında ibuprofenin düşük doz asetilsalisilik asitin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini baskılayabildiğini göstermektedir.

Bir çalışmada hemen salımlı asetilsalisilik asit (81 mg) uygulamasından 30 dakika sonrasına veya 8 saat öncesine kadar tek doz 400 mg ibuprofen uygulaması yapıldığında, asetilsalisilik asitin tromboksan yapımı veya platelet agregasyonu üzerindeki etkisinin azaldığı gözlenmiştir. Bununla beraber, hem bu verilerin sınırlı olması ve hem de ex vivo verilerin klinik duruma ekstrapolasyonuna ilişkin belirsizlikler nedeniyle, düzenli ibuprofen kullanımı için kesin çıkarımlar yapılamamakta, zaman zaman kullanılan ibuprofen için ise klinik olarak önemli bir etkinin bulunmadığı kabul edilmektedir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

#### Emilim:

Oral uygulama sonrasında asetilsalisilik asit gastrointestinal kanaldan hızla emilir. Bununla birlikte, emilim sürecinde uygulanan dozun önemli bir kısmı barsak duvarında salisilik aside hidrolize olur.

#### Dağılım:

Asetilsalisilik asit ve ana metaboliti olan salisilik asit, başlıca albümin olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve hızla tüm vücuda dağılır. Maksimum plazma düzeylerine (toplam salisilat) 0,3–2 saat sonra ulaşılır. Asetilsalisilik asitin dağılım hacmi vücut ağırlığına göre 0,16 L/kg'dır.

!

Salisilik asit anne sütüne geçer ve plasenta bariyerini geçer.

#### Biyotransformasyon:

15-30 dakikalık yarılanma ömrü ile asetilsalisilik asit, hızla ana etkin metaboliti olan salisilik aside dönüşür. Daha sonra salisilik asit glisin ve glukuronik asit konjugatlarına dönüşür.

#### Eliminasyon:

Salisilik asidin metabolizasyonu karaciğer enzimi kapasitesi ile sınırlı olduğundan eliminasyon kinetiği doza bağlıdır. Eliminasyon yarı ömrü, bu nedenle, düşük dozlar (75-160 mg) sonrasında 2–3 saat arasında değişir ve yüksek dozlar sonrasında yaklaşık 15 saate çıkar. Salisilik asit ve metabolitleri, esas olarak böbrek yoluyla atılır.

#### Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

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

## 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Asetilsalisilik asidin klinik öncesi güvenilirlik profili iyi belgelenmiştir.

Deneyisel hayvan çalışmalarında salisilatların böbrek hasarı dışında başka bir organ hasarına neden olmadığı gösterilmiştir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda maternotoksik dozlarda uygulanan asetilsalisilik asitin fetotoksik ve teratojenik etkileri gözlenmiştir. Bu klinik dışı çalışmalarda verilen dozlar, hedeflenen kardiyovasküler endikasyonlarında en fazla önerilen dozlardan çok daha yüksek olduğu için (en az 7 kat fazla) bu gözlemin klinik açıdan anlamı bilinmemektedir. Asetilsalisilik asit, mutajenik ve karsinojenik etkileri açısından ayrıntılı şekilde incelenmiştir. Fare ve sıçanlarda yapılan çalışmaların sonuçları mutajenik veya karsinojenik bir etkiye ait kanıt oluşturmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Amidon  
Talk

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Karton kutuda, 20 tabletlik amber renkli cam şişelerde ve 2-4 tabletlik saşelerde kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

HÜSNÜ ARSAN İLAÇLARI A.Ş  
80670 Maslak-İSTANBUL

## **8. RUHSAT NUMARASI**

121/94

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 10.07.1975

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**