

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ECOPİRİN PRO 81 mg enterik kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** 81 mg asetilsalisilik asit

#### **Yardımcı madde:**

Sunset yellow (gün batımı sarısı) (E110) 0,022 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı tablet.

Turuncu renkte, yuvarlak, bikonveks enterik tabletler.

### 4. KLİNİK BİLGİLER

#### 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,
- Kawasaki hastalığında;
  - o Ateşli dönemde inflamasyonu azaltmak için,
  - o Koroner anevrizmada trombosit agregasyonunun önlenmesinde profilaktik olarak kullanılır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi**

- 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 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;

- o 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.
- o Koroner anevrizmada trombosit agregasyonunun önlenmesinde profilaktik olarak 3-5 mg/kg/gün dozunda kullanılır.

ECOPİRİN PRO 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:**

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

ECOPİRİN PRO'nun 18 yaş altı çocuklarda güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Bu yaş grubu için veri yoktur. Bu nedenle, 18 yaş altı çocuklarda ECOPİRİN PRO kullanımı önerilmez.

#### **Geriatrik 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.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

ECOPİRİN PRO aşağıda belirtilen durumlarda kullanılmamalıdır:

- Asetilsalisilik aside, diğer salisilatlarla veya ilacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. 6.1 Yardımcı maddelerin listesi)
- Salisilatların veya benzer etkiye sahip maddelerin, özellikle de non-steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımıyla tetiklenen astım öyküsü varlığında
- Akut gastrointestinal ülserler
- Kanama diyatezi (hemofili veya diğer hemorajik bozukluklar)
- Şiddetli böbrek yetmezliği

- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Şiddetli kardiyak yetmezlik
- 15 mg/hafta veya daha yüksek dozda metotreksat ile kombine kullanım
- Gebeliğin son trimesteri (Bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon)
- Gut hastalığı

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ECOPİRİN PRO 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 asetilsalisik 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 deplesyonu, 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 anemiye 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 kullanımı önerilmez (Kawasaki hastalığı gibi).
- Kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalıkların tedavisi için uzun süreli ECOPİRİN PRO 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.)
- ECOPİRİN PRO yardımcı madde olarak sunset yellow (günbatımı sarısı) (E110) içermektedir. Günbatımı sarısı alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

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

Eşzamanlı kullanımı kontrendike olan ilaçlar:

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

Metotreksatın hemotolojik toksisitesinde artış (genel olarak antiinflamatuvar ilaçlar metotreksatın renal klirensini azaltırlar ve salisilatlar metotreksatın plazma proteinlerine bağlanmasını inhibe ederler; bakınız 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 klirensini 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 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 (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, klopidoğrel vb.)

Gastrointestinal kanama riskini artırabilir (Bkz. bölüm 4.4).

Diğer non-steroid antiinflamatuvar 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, örn: İnsülin, 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 artırabilir.

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 proteinlere bağlanma yerinden uzaklaştırarak valproik asit toksisitesine 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'ların siklosporin veya takrolimus ile eş zamanlı kullanımı, siklosporin ve takrolimusun nefrotoksik etkilerini artırabilir. Asetilsalisilik asidin bu ajanlarla kullanımı halinde böbrek fonksiyonları monitorize edilmelidir.

Alkol:

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

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

Sülfipirazon, 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.

ECOPİRİN PRO, aşağıdaki ilaçların etkisini arttırabilir:

- İbritumomab, omacetaksin, tositumomab

Aşağıdaki ilaçlar, ECOPİRİN PRO'nun etkisini arttırabilir:

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

ECOPİRİN PRO, aşağıdaki ilaçların etkisini azaltabilir:

- Hiyaluronidaz, Multivitaminler (ADEK, folat), tiludronat

Aşağıdaki ilaçlar, ECOPİRİN PRO'nun 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 asetilsalisilikasitin 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 arttırdığına dair ilişkiyi destekler nitelikte değildir). Asetilsalisilik asit için malformasyona yönelik epidemiyolojik çalışma verileri tutarlı olmamakla birlikte, artan gastroşizis (karın duvarının doğuştan yarık 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)
- Oligohidramnionun 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 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. Varolan mevcut (hematemez, melena) veya gizli gastrointestinal kanamalar demir eksikliği anemisine (yüksek dozlarda daha sık rastlanan) sebep olabilir.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, anjioödem, 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-biliyer hastalıklar**

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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 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 asidozdur. 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.

Asetilsalisik 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                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HAFİF VE ORTA ŞİDDETLİ İNTOKSİKASYON</b>                                                              |                                                                                | Gastrik lavaj, tekrarlayan aktif kömür uygulaması, zorlu alkali diürez                                  |
| Taşipne, hiperventilasyon, solunumsal alkaloz                                                            | Alkalemi, alkalüri                                                             | Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması                                                                |
| Diyaforez                                                                                                |                                                                                |                                                                                                         |
| Bulantı, kusma                                                                                           |                                                                                |                                                                                                         |
| <b>ORTA VE ŞİDDETLİ İNTOKSİKASYON</b>                                                                    |                                                                                | Gastrik lavaj, tekrarlayan aktif kömür uygulaması, zorlu alkalik 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 kodu: B01AC06

Etki mekanizması

Asetilsalisilik asit trombosit agregasyonunu inhibe eder.

Deneysel veriler, ibuprofen ile birlikte kullanıldığında ibuprofen'in 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 tromboksan 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 arasıra ibuprofen kullanımı için klinik olarak ilgili etkinin ihtimal dahilinde olmadığı düşünülmektedir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Asetilsalisilik asit oral uygulama sonrası, gastrointestinal kanaldan hızla ve tamamen emilir. Hızlı salımlı dozaj formlarının alımından sonra maksimum plazma düzeylerine, asetilsalisilik asit için 10 - 20 dakika ve salisilik asit için 0,3 - 2 saat sonra ulaşılır. ECOPİRİN PRO enterik kaplı tabletlerin aside karşı dirençli lak kaplaması nedeniyle, etkin madde mide yerine bağırsağın alkalın ortamında salıverilir. Bu nedenle, enterik kaplı tabletlerin absorpsiyonu düz tabletlere kıyasla, uygulamadan sonra 3 - 6 saat gecikir.

### Dağılım:

Asetilsalisilik asit ve salisilik asit, plazma proteinlerine geniş ölçüde bağlanır ve hızla vücuda dağılır.

Salisilik asit anne sütüne geçer ve plasenta bariyerini geçer.

### Biyotransformasyon:

Asetilsalisilik asit, absorpsiyon sırasında ve sonrasında, ana etkin metaboliti olan salisilik aside dönüşür.

Salisilik asit, ağırlıklı olarak hepatik metabolizma tarafından elimine edilir. Metabolitleri, salisilurik asit, salisilfenil glukuronid, salisilasetil glukuronid, gentisik asit ve gentisurik asittir.

### Eliminasyon:

Salisilik asidin metabolizması karaciğer enzimi kapasitesi ile sınırlı olduğundan eliminasyon kinetiği doza bağlıdır. Eliminasyon yarı ömrü, bu nedenle, düşük dozlar 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 güvenlik verileri

Asetilsalisilik asidin klinik öncesi güvenlik profili iyi belgelenmiştir.

Hayvan çalışmalarında salisilatların, yüksek dozlarda böbrek hasarı dışında, başka bir organik hasara neden olmadığı gösterilmiştir.

Asetilsalisilik asit, mutajenik potansiyeline bağlı olarak, *in vitro* ve *in vivo* olarak mutajenisite yönünden ayrıntılı şekilde incelenmiştir. Genel bulgular, mutajenik etkiye ilişkin herhangi bir kanıt ortaya çıkarmamıştır. Aynı durum karsinojenisite çalışmaları açısından da geçerlidir.

Salisilatlar, hayvan çalışmalarındaki birkaç hayvan numunesinde, teratojenik etkiler göstermiştir. Doğum öncesi maruz kalma sonrasında, implantasyon bozuklukları, embriyotoksik ve fetotoksik etkiler ve yavrularda öğrenme yeteneği bozukluğu tanımlanmıştır.

## 6. FARMASÖTİK BİLGİLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin Selüloz (Tip 112)

Nişasta

Kroskarmelloz sodyum

Eudragit-L30D Solids

Sunset yellow (günbatımı sarısı) (E110)

Trietil sitrat

Talk 8070

Hidroksipropil metil selüloz

Talk

### 6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

### 6.3 Raf ömrü

24 ay

### 6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

30 ve 90 tabletlik blister ambalajlarda.

### **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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4 34467

Maslak/Sarıyer/İstanbul

Tel: 0212 366 84 00

Faks: 0212 276 20 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2017/381

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 01.06.2017

Ruhsat yenilenme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**