KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
OPON 500 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde: 500 mg asetilsalisilik asit

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Tablet

Bir yüzü OPON diğer yüzü NA baskılı yuvarlak, beyaz tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar
- Hafif-orta şiddetteki ağrılar,
- Ateş,
- Çocuk ve adolesanlar için ürünün "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümüne bakınız.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji:
16 yaş ve üstü adolesanlar ve yetişkinlerde; 4-8 saat aralıklarla 1 defada 1-2 tablet (500-1.000 mg asetilsalisilik aside eşdeğer) olmak üzere günlük maksimum doz 4 g'ı aşmayacak şekilde kullanılmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:
Doktora danışılmadan 4 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır.
İlacın yanlışlıkla alınması halinde "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümüne bakınız.

Uygulama şekli:
Oral kullanım içindir. Tercihen yemeklerden sonra çiğnenmeden bir miktar sıvı ile yutulur. İlaç aç karnına kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Şiddetli karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda OPON 500 mg tablet kontrendikedir. Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4).

Pediatrik popülasyon:
16 yaş altında çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır.

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

4.3 Kontrendikasyonlar

OPON, aşağıda belirtilen durumlarda kullanılmamalıdır:

- Asetilsalisilik aside, diğer salisilatlara veya ilacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık, (bkz. Bölüm 6.1)
- Salisilatların veya benzer etkiye sahip maddelerin, özellikle de non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımıyla tetiklenen astım öyküsü varlığında,
- Akut gastrointestinal ülser,
- Hemorajik diyatez,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği,
- Şiddetli böbrek yetmezliği,
- Şiddetli kalp yetmezliği,
- 15 mg/hafta veya daha yüksek dozda metotreksat ile kombine kullanım (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri),
- Gebeliğin son trimesterinde (bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Asetilsalisilik asit aşağıdaki durumlarda özel bir dikkat gösterilerek kullanılmalıdır:

- Analjeziklere/ antiinflamatuvar ajanlara/ antiromatizmal ilaçlara karşı aşırı duyarlılık durumunda ve diğer alerjenlerin varlığında,
- Eş zamanlı antikoagülan (örneğin kumarin türevleri veya düşük dozda heparin tedavisi hariç heparin) kullanılması durumlarında (bkz. Bölüm 4.5),
- Karaciğer fonksiyon bozukluklarında,
- Gastrointestinal ülser ve kanama öyküsü olan hastalarda,
- Böbrek fonksiyon bozukluğu veya yetersiz kan dolaşımı (ör. renal damar rahatsızlığı, konjestif kalp yetmezliği, hacim kaybı, büyük ameliyatlar, sepsis veya ciddi kanamalar) olan hastalarda asetilsalisilik asit, böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği riskini daha da artırabilir,
- Alerji (örn. cilt reaksiyonları, kaşıntı, ürtiker), astım, saman nezlesi, nazal mukozal şişlik (nazal polipler) veya kronik solunum yolu hastalıkları varlığında;

Asetilsalisilik asit bronkospazmı kolaylaştırabilir ve astım ataklarını ya da diğer aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tetikleyebilir. Risk faktörleri; var olan bronşiyal astım, saman nezlesi, nazal polipler veya kronik solunum yolu hastalığıdır. Bu durum, aynı zamanda başka maddelere karşı alerjik reaksiyon gösteren (örn., kutanöz reaksiyonlar, kaşıntı, ürtiker) 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 influenza A, influenza B ve varisella virüs enfeksiyonlarında, çok seyrek görülen ancak acil tıbbi müdahale gerektiren, yaşamı tehdit eder nitelikte bir hastalık olan Reye sendromu riski söz konusudur. Eş zamanlı olarak asetilsalisilik asit kullanıldığında bu risk artabilir; ancak bununla birlikte herhangi bir nedensellik ilişkisi gösterilmemiştir. Bu hastalıklarda gözlenen ısrarcı kusma Reye sendromunun bir işareti olabilir. Çocuklarda ve ergenlerde doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır.

16 yaş altında spesifik bir endikasyon olmadıkça kullanımı önerilmez.
Şiddetli glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda asetilsalisilik asit hemoliz ya da hemolitik anemi ortaya çıkmasına neden olabilir. Hemoliz riskini artıran faktörler yüksek doz, ateş ya da akut enfeksiyondur.

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 süre ağrı kesici ilaç kullanımı baş ağrılarına neden olabilir. Daha fazla ağrı kesici kullanımı ile tedavi edilmek istenirse ağrının sürekli olmasına neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kontrendike etkileşimler:
15 mg/hafta ya da daha yüksek dozlarda kullanılan metotreksat:
Metotreksatın hematolojik toksisitesinde artış (genel olarak anti-inflamatuvar ilaçlar metotreksatın renal klirensini azaltırlar ve salisilatlar metotreksatın plazma proteinlerine bağlanmasını inhibe ederler) (bkz. Bölüm 4.3).

Kullanım önlemleri gerektiren kombinasyonlar:

Yan etki riskini artıracak şekilde etki artışı:
15 mg/haftadan düşük dozda kullanılan metotreksat:
Metotreksatın hematolojik toksisitesinde artış (genel olarak anti-inflamatuvar ilaçlar metotreksatın renal klirensini azaltırlar ve salisilatlar metotreksatın plazma proteinlerine bağlanmasını inhibe ederler).

Antikoagülanlar, trombolitikler:
Asetilsalisilik asit trombolitik tedaviden önce alındığında kanama riskini arttırabilir. Bu nedenle, tromboliz ile tedavi edilecek hastalar dış veya iç kanama belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir.

Trombosit agregasyon inhibitörleri (tiklodipin, klopidogrel gibi):
Asetilsalisilik asit ile birlikte alındığında kanama riskinde artış olabilir.

Diğer steroidal olmayan antienflamatuvar ilaçlar ile birlikte yüksek dozda (günde 3 g asetilsalisilik asit veya daha fazla dozlarda) asetilsalisilik asit kombinasyonu:
Gastrointestinal ülser ve kanama riskinde artış.

Sistemik glukokortikoidler (Morbus Addison hastalığında idame tedavisinde kullanılan hidrokortizon hariç):
Gastrointestinal ülser ya da kanama riskinde artış olabilir.

Alkol:
Gastrointestinal ülser ya da kanama riskinde artış olabilir.

Digoksin:
Digoksinin plazma konsantrasyonunda artışa neden olabilir.

Antidiyabetikler:
Kan şekeri seviyesinin düşmesine neden olabilir.

Valproik asit:
Salisilatlar tarafından valproik asidin plazma proteine bağlanmasının engellenmesine yol açabilir.

Selektif Serotonin Geri Alım Inhibitörleri (SSRI):
Sinerjik etkiye bağlı olarak gastrointestinal kanama riskinde artışa neden olabilir.

Etkinin azalması:

- Diüretikler (günde 3 g asetilsalisilik asit veya daha fazla dozlarda)
- Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri (günde 3 g asetilsalisilik asit veya daha fazla dozlarda)
- Probenesid, benzbromaron gibi ürikozürikler:

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği
Bu özel popülasyona ilişkin yapılmış bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediatrik popülasyon:
Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinler üzerinde yapılmıştır.

OPON çocuklarda doktor tavsiyesi dışında kullanılmamalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4)

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi:
Birinci ve ikinci trimesteri için C,
Üçüncü trimesteri için D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Düşük doz asetilsalisilik asidin kontraseptif metotlarla klinik olarak ilişkili etkileşimini gösteren klinik ve klinik öncesi çalışma mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Asetilsalisilik asit içeren ilaçlar, gebe kalmak isteyen kadınlarda veya gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde kullanılıyorsa, doz mümkün olduğunca düşük, tedavi süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

Gebelik dönemi
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. Kardiyak malformasyonların mutlak riski %1'den azdan %1,5'e kadar değişmektedir. Riskin doz ve tedavi süresine göre artış gösterdiğine inanılır.

Asetilsalisilik asit için mevcut epidemiyolojik veriler gastroşizis riskinde artış olduğunu göstermektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin olduğunu göstermiştir. (bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğin 20. haftasından itibaren OPON kullanımı ölümcül böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak oligohidroamniyoza neden olabilir. Bu durum tedavinin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir ve genellikle tedavinin kesilmesinden sonra geri dönüşümlüdür. Buna ek olarak, gebeliğin ikinci trimesterinde tedaviden sonra duktus arteriosusta daralmanın meydana geldiği vakalar bildirilmiştir ancak çoğu vakada bu durum tedavinin kesilmesinden sonra gerilemiştir. Bu nedenle asetilsalisilik asit, gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde olan kadınlarda açıkça zorunlu olmadığı müddetçe kullanılmamalıdır. Gebe kalmaya çalışan veya gebeliğin birinci ve ikinci üç aylık dönemlerinde olan bir kadında OPON kullanılacaksa, doz mümkün olduğunca düşük tutulmalı ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa olmalıdır. Gebeliğin 20. haftasından itibaren asetilsalisilik asit kullanılması durumunda, oligohidroamniyoz ve duktus arteriosusun daralması göz önünde bulundurularak doğum öncesi takip yapılmalıdır. Oligohidroamniyoz ve duktus arteriosusun daralması tespit edilirse asetilsalisilik asit tedavisi kesilmelidir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde kullanıldığında, tüm prostaglandin sentezi inhibitörleri fetüste aşağıdaki etkilere neden olabilir:
- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriosusun erken daralması/kapanması ve pulmoner hipertansiyon)
- Oligohidramniozun eşlik ettiği renal yetmezliğe kadar varabilen renal fonksiyon bozukluğu

Prostaglandin sentezi inhibitörleri anne ve yeni doğan üzerinde ise aşağıdaki etkilere neden olabilir:
- Çok düşük dozlarda dahi kümeleşme karşıtı (anti-agregan) etkiye ve kanama süresinin uzamasına neden olabilir.
- Rahim kasılmalarının inhibisyonuna, böylece doğum sürecinin uzamasına neden olabilir.

Bu nedenlerle gebeliğin üçüncü trimesterinde ise asetilsalisilik asit kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)

Laktasyon dönemi
Etkin madde asetilsalisilik asit ve bunun bozunma ürünleri anne sütüne düşük miktarlarda geçer. Bugüne kadar bebek üzerinde herhangi bir yan etki bildirilmediğinden, önerilen dozun ara sıra kullanılması halinde emzirmenin kesilmesi gerekli değildir. Ancak, uzun süreli kullanımda veya daha yüksek dozlarda emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Prostaglandin (siklooksijenaz inhibitörleri) sentezi inhibitörlerinin ovulasyon üzerindeki etkisi ile kadın fertilitesini olumsuz yönde etkilediğine dair bazı kanıtlar vardır. Tedavinin kesilmesi ile bu etki tersine çevrilebilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers etkiler, romatizmalı 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek veya çok seyrek: Ciddi kanamalar; özellikle hipertansiyonu kontrol altına alınamayan ve beraberinde antihemostatik ilaç kullanımı olan kişilerde hayatı tehdit edici beyin kanaması vakaları rapor edilmiştir.
Şiddetli glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği olan hastalarda hemoliz, hemolitik anemi. Kanama süresinde artış. Örn: Olası kanama zamanının uzamasına bağlı olarak burun kanaması, dişeti kanaması, cilt kanaması veya ürogenital sistem kanaması gibi kanamalar. Bu etki, kullanımı takiben 4-8 gün sürebilir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Solunum yolunda, gastrointestinal kanalda ve kardiyovasküler sistemde özellikle astımla ilgili hipersensitivite reaksiyonları.
Muhtemel birlikte olarak görülen reaksiyonlar: kan basıncında düşüş, dispne atakları, rinit, burun tıkanıklığı, anaflaktik şok veya Quincke ödemi.

Sinir sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Baş ağrısı, baş dönmesi ve zihin bulanıklığı doz aşımı semptomları olabilir.

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Bilinmiyor: Duyma kabiliyetinde bozukluk, kulak çınlaması

Gastrointestinal sistem hastalıkları
Yaygın: Gastroduodenal şikayetler; mide ekşimesinden dolayı göğüste duyulan yanma hissi, bulantı, kusma, karın ağrısı
Seyrek: Gastro-intestinal kanama (hematemez, melena, eroziv gastrit); bu durum çok seyrek olguda demir eksikliği anemisine yol açabilir.
Gastro-intestinal ülserler; bu durum çok seyrek olguda perforasyona yol açabilir.

Gastrointestinal enflamasyonlar
Bilinmiyor: İntestinal diyafram hastalığı, mide mukozasında daha önceden hasar olması durumunda, mide lümeninde katmanlı zar oluşabilir ve bu da daha sonra stenoza neden olabilir (özellikle uzun süreli tedavide).

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).

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Bilinmiyor: Böbrek fonksiyonlarında bozulma, akut böbrek yetmezliği.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi

(TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Salisilat toksisitesi, kronik, terapötik doz aşımı veya potansiyel olarak yaşamı tehdit eden akut zehirlenmeden (çocuklarda yanlışlıkla aşırı dozda yutma nedeniyle kazara zehirlenmeye kadar) kaynaklanabilir.

Kronik salisilat zehirlenmesi
Kronik salisilat zehirlenmesi, belirti ve semptomları spesifik olmadığı için sinsi olabilir. Hafif kronik salisilat zehirlenmesi veya salisilizm, genellikle sadece yüksek dozların (>100/mg/kg/gün 2 gün boyunca toksik olabilir) tekrar tekrar kullanımından sonra ortaya çıkar. Semptomlar baş dönmesi, vertigo, kulak çınlaması, işitme kaybı, terleme, bulantı ve kusma, baş ağrısı ve zihin bulanıklığı şeklindedir ve dozaj azaltılarak kontrol edilebilir.

Akut salisilat zehirlenmesi
Akut zehirlenmenin temel özelliği, yaş ve zehirlenmenin şiddetine göre değişebilen asit-baz dengesinin ciddi şekilde bozulmasıdır. Bir çocuk için en yaygın sunum metabolik asidozdur. Zehirlenmenin şiddeti sadece plazmadaki ilaç konsantrasyonundan tahmin edilemez. Asetilsalisilik asidin emilimi, mide boşalmasının azalması, midede konkresyon oluşumu veya enterik kaplı preparatların yutulması nedeniyle gecikebilir. Tinnitus, 150 ila 300 mikrogram/mL'lik plazma konsantrasyonlarında ortaya çıkabilir. 300 mikrogram/mL'nin üzerindeki konsantrasyonlarda daha ciddi advers olaylar meydana gelir.

Salisilat zehirlenmesinin patofizyolojik etkileri karmaşıktır.

Hafif ila orta derecede zehirlenme bulantı, kusma, takipne, hiperventilasyon, solunumsal alkaloz ve terleme olarak kendini gösterir. Orta ila şiddetli zehirlenme belirtileri, kompansatuar metabolik asidozlu respiratuar alkaloz, hiperpireksi, bozulmuş glukoz metabolizması ve ketozis, kulak çınlaması, sağırlık, gastrointestinal kanama, solunum bozuklukları (hiperventilasyondan solunum durmasına kadar), kardiyovasküler rahatsızlıkları (aritmiden kardiyovasküler şoka kadar içerir.), su ve elektrolit bozuklukları (dehidratasyondan böbrek yetmezliğine kadar), kan tablosu bozuklukları (trombosit inhibisyonundan koagülopatiye kadar), toksik ensefalopati ve MSS depresyonu (letarjiden koma ve nöbetlere kadar).

Asetilsalisilik asit zehirlenmesinin tedavisi, zehirlenmeyi yönetmek için standart önlemlere karşılık gelen kapsam, şiddet ve klinik semptomlar tarafından yönlendirilir. İlk acil önlem, ilacın atılımını hızlandırmak, elektrolit ve asit-baz dengesini yeniden sağlamak olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler
Farmakoterapötik grup: Sinir sistemi, diğer analjezikler ve antipiretikler, salisilik asit ve türevleri
ATC sınıfı: N02BA01

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

Asetilsalisilik asidin 300 ila 1.000 mg aralığındaki oral dozları ağrının giderilmesi, soğuk algınlığı ya da grip gibi hafif febril durumlarda ateşin düşürülmesi ve eklem ve kas ağrılarının giderilmesi için kullanılır.

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

Asetilsalisilik asit ayrıca düşük dozlarda sadece, trombositlerdeki tromboksan A_2 sentezini bloke ettiği için trombosit agregasyonunu inhibe eder. Bu nedenle, genellikle 75 ve 300 mg arasındaki günlük dozlarda çeşitli damar rahatsızlıklarında kullanılır.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Oral uygulamayı takiben, asetilsalisilik gastrointestinal kanaldan hızla ve tamamen absorbe olur.

Emilim sırasında ve sonrasında asetilsalisilik asit ana aktif metaboliti olan salisilik aside dönüşür. Genel olarak, asetilsalisilik asit ve salisilik asidin maksimum plazma seviyelerine sırasıyla 18-30 dakika ve 0,72-2 saat sonra ulaşılır. Bu süreler dozaj formuna bağlıdır.

OPON 500 mg tablete yönelik, asetilsalisilik asit ortalama maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) 5,4 mcg/mL'dir ve maksimum plazma konsantrasyonu (T_{maks}) için medyan süreye 30 dakika sonra ulaşılır. Asetilsalisilik asitin ortalama toplam maruziyeti (eğri altındaki alan [EAA]) 6,2 mcg x sa/mL'dir. Salisilik asit için ortalama C_{maks} 25,4 mcg/mL, medyan T_{maks} 2 saat ve ortalama EAA 145 mcg x sa/mL'dir.

Dağılım**:**
Hem asetilsalisilik asit hem salisilik asit plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve tüm vücut bölümlerine hızla dağılır. Salisilik asit anne sütüne geçer ve plasenta bariyerini aşar.

Biyotransformasyon:
Asetilsalisilik asit, ana metaboliti olan salisilik asite dönüşür. Asetilsalisilik asidin asetil grubu, intestinal mukozadan geçişi sırasında hidrolitik olarak ayrılmaya başlar; ancak, bu işlem esas itibariyle karaciğerde meydana gelir.

Metabolitleri; salisilik asit, salisilfenol glukuronid, salisilasil glukuronid, gentisik asit ve gentisürik asittir.

Eliminasyon:
Salisilik asidin metabolizması karaciğer enzimlerinin kapasitesi ile sınırlı olduğundan, eliminasyon kinetiği doza-bağımlıdır. Eliminasyon yarı-ömrü, düşük dozlardan sonra 2- 3 saat ile genel analjezik dozlarından sonra yaklaşık 15 saat arasında değişkenlik gösterir.

Salisilik asit ve metabolitleri, esas olarak böbrekler yoluyla vücuttan atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Asetilsalisilik asidin mevcut farmakokinetik verileri 100 mg ila 500 mg doz aralığında, doz oransallığı açısından klinik bir anlamlı sapma göstermez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Asetilsalisilik aside ait preklinik güvenlik profili iyi dokümante 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. (örn. kardiyak ve iskelet malformasyonları, gastroşizis). Prenatal maruz kalmada implantasyon bozuklukları, embriyotoksik ve fetotoksik etki ve yavrularda öğrenme yeteneğinin bozulduğuna dair raporlar vardır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Mısır nişastası
Elcema G 250

6.2 Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü
36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25 °C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
20 tablet içeren kutuda, PVC/Alüminyum folyo blister

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
Gripin İlaç A.Ş.
Büyükdere Cad. No: 126
Özsezen İş Merkezi C Blok Kat: 11, Zincirlikuyu/İstanbul
Telefon: 0212 356 19 99
Faks : 0212 356 20 03

8. RUHSAT NUMARASI
236/18

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 27.10.2011
Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ