KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AFEBRYL C 300 mg / 300 mg / 200 mg Efervesan Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her efervesan tablette,

Etkin madde:	**Formül**
Asetilsalisilik asit (aspirin)	300 mg
Askorbik asit (vitamin C)	300 mg
Parasetamol (asetaminofen)	200 mg

Yardımcı madde:	**Formül**
Sodyum bikarbonat	1170 mg
Sorbitol	83 mg
Laktoz monohidrat	94 mg
Sodyum sakarin	15 mg

bulunmaktadır.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1 ’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Efervesan tablet

Yuvarlak, beyaz renkli, ortası çentikli tabletler.

4. KLİNİK BİLGİLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Tedavi süreci semptomların görüldüğü zaman süresince mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

Yetişkinlerde ve 16 yaş üstü adolesanlarda: Günde 1 ila 4 tablet kullanılır. İki tablet alımı arasındaki süre genellikle 4 saattir. Maksimum dozlar, bir kerede 2 tablet ve 24 saatte 6 tablettir.

Yetişkinler için tavsiye edilen maksimum doz miktarı (6 tablet) 1,8 gram Asetilsalisilik asit miktarını geçmemelidir. İltihap karşıtı diğer antiinflamatuar diğer ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği durumunda alınan tablet miktarı azaltılmalıdır.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2 gramı aşmaması gerekir.

Uygulama Şekli:
Ağız yoluyla alınır.
Yarım bardak suyun içinde kaşık yardımıyla karıştırarak tabletin suda çözünmesini sağlayınız. AFEBRYL C tablet neme karşı duyarlıdır, dolayısıyla daha etkin saklamak için kullanımdan hemen sonra tüpü kapatınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer Yetmezliği:
Hafif ve orta şiddette karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.
Şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde ise kullanılmamalıdır (bakınız 4.3. Kontrendikasyonlar).

Pediyatrik popülasyon:
AFEBRYL C, çocuklarda doktor tavsiyesi olmadan kullanılmamalıdır. 16 yaş altında spesifik bir endikasyon olmadıkça kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
Karaciğer veya böbrek yetmezliği çoğunlukla yaşlılarda gözlemlenir, dolayısıyla AFEBRYL C kullanım dozajı bu durumlar göz önünde bulundurularak ayarlanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- AFEBRYL C'nin aktif bileşenlerine 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
- Mide-barsak ülseri, sindirim sisteminde kanama, kanamalı diatez veya herhangi bir kanama durumu,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan kişilerde,
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan kişilerde,
- Şiddetli kardiyak yetmezliği olan kişilerde,
- 15 mg/hafta veya daha yüksek dozda metotreksat ile kombine kullanım
- Gebeliğin son trimesteri (bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon)
- Hiperoksalüri, asitüri veya normal idrar pH'sı ve oksalüri ile birlikte sürülen böbrek taşı vakalarında bu ilaç kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AFEBRYL C aşağıdaki durumlarda özel bir dikkat gösterilerek kullanılmalıdır:

Asetilsalisilik asit
- Analjeziklere/antiinflamatuvar ajanlara/antiromatizmallere karşı aşırı duyarlık durumunda ve diğer alerjilerin varlığında,

- Kronik ve tekrarlayan ülser hastalığı da dahil olmak üzere gastrointestinal ülser öyküsü ya da gastrointestinal kanama öyküsü varlığında,

- 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 artırabilir.

- Şiddetli glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda Asetilsalisilik asit hemolizi veya hemolitik anemiyi indükleyebilir. Hemoliz riskini artıran faktörler yüksek doz, ateş ve akut enfeksiyonlardır.

- Bozulmuş karaciğer fonksiyonu varlığında,

- İbuprofen, asetilsalisilik asitin 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 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.

- 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.

- Yeterli olarak kontrol edilmemiş hipertansiyon hastaları dikkatlice izlenmelidir.

Askorbik asit

- Askorbik asitin yüksek dozları, üriner oksalat seviyelerini yükseltir ve böbrekte kalsiyum oksalat taşlarının oluşumuna sebep olabilir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan veya böbrek taşı öyküsü olan hastalar, bu etkiye daha duyarlı olabilir.

- Askorbik asit, demir absorbsiyonunu arttırdığından yüksek dozlar hemokromatoz, talasemi, polisitemi, lösemi ya da sideroblastik anemili hastalarda tehlikeli olabilir. Aşırı demir yükü hastalığı durumunda askorbik asit alımı minimumda tutulmalıdır.

- Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6DP) enzim eksikliği bulunan hastalara Askorbik asit verildiğinde hemoliz gelişebildiğinden dikkatli olunmalıdır.

- Askorbik asitin yüksek dozlarının orak hücreli anemi hastalarında orak hücre krizleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

- Diyabetik hastalarda C vitamini kullanımı idrarda glikoz tayini testlerinde yanlış sonuçların elde edilmesine neden olur ancak kan şekeri düzeyi üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Bu nedenle diabet testi yapmadan 2-3 gün önceden C vitamini alınımı kesilmelidir.

- Yüksek dozda Askorbik asitin ürik asit atılımı üzerindeki etkisinden dolayı hastalarda gut artiritine neden olabilir.

- Askorbik asitin hızla çoğalan ve geniş şekilde yayılmış tümörleri şiddetlendirebildiği düşünülmektedir.

Parasetamol

- Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişi bir daha bu ilacı veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum, ciddi ve ölümle sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

- Anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Önceden mevcut hepatik hastalığı bulunan hastalar için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir. Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 10 ml/dakika) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir. Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

- Bir yıl boyunca günlük terapötik parasetamol alan bir hastada hepatik nekroz ve daha kısa süreli olarak aşırı doz kullanan bir hastada karaciğer hasarı bildirilmiştir. 12-48 saat içinde karaciğer enzimleri yükselebilir ve protrombin zamanı uzayabilir. Ancak klinik semptomlar dozun alınmasından 1-6 gün sonrasına kadar görülmeyebilir.

- Kronik günlük dozlarda ve akut yüksek dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

- Hepatotoksisite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Kategorisi < 9) olan hastalar, parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.

- Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması sırasında serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yükselebilir.
- Terapötik dozlarda parasetamol ile hepatik oksidatif stresi arttıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan ilaçların eşzamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.

- Sepsis gibi glutatyon eksikliği olan hastalarda, parasetamol kullanımı metabolik asidoz riskini arttırabilir. Ciddi bir enfeksiyonunuz varsa bu metabolik asidoz riskini arttırabilir.
  Metabolik asidoz belirtileri şunlardır:
  - Derin, hızlı ve zorlanarak nefes alıp verme
  - Mide bulantısı ve kusma
  - İştahsızlık

- Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.

- Genelde, özellikle diğer analjeziklerle kombinasyon halinde kesintisiz parasetamol kullanılması, kalıcı böbrek hasarına ve böbrek yetmezliği riskine (analjezik nefropatisi) yol açabilir.

- Glukoz-6-fosfatdehidrojenaz eksikliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Seyrek olarak hemoliz vakaları görülebilir.

- Gilbert Sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bundan dolayı, hastalar parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.

- Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.

- Orta düzeyde alkol ile birlikte eş zamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

- Parasetamol içeren diğer ilaçların AFEBRYL C ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

- 3-5 gün içinde yeni semptomların oluşması ya da ağrının ve/veya ateşin azalmaması halinde, hastaların parasetamol kullanmaya son vermesi ve bir doktora danışması önerilir.

- Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

AFEBRYL C her tabletinde 322 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu ürün her tabletinde 83 mg sorbitol içermektedir. Nadir kalıtımsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ürün her tabletinde 94 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Asetilsalisilik asit
Eşzamanlı kullanımı kontrendike olan ilaçlar:

- 15mg/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/haftadan 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).

- İbuprofen:
  İbuprofenin eş zamanlı kullanımı, Asetilsalisilik asit tarafından indüklenen geri dönüşümsüz platelet inhibisyonunu antagonize eder. Yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda ibuprofen tedavisi, asetilsalisilik asitin kardiyovasküler koruyucu özelliklerini sınırlayabilir.

- Antikoagülanlar, trombolitikler, antiplatelet ilaçlar (tiklodipin, klopidogrel gibi) :
  Kanama zamanı uzayabilir. Asetilsalisilik asitin trombolitiklerden önce alınması kanama riskini arttırabilir.

- 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 artırabilir.

- Digoksin:
  Renal atılımındaki azalmaya bağlı olarak, digoksinin plazma konsantrasyonu yükselebilir.

- Antidiyabetikler, örn: İnsülin, sülfonilüre:
  Yüksek Asetilsalisilik asit dozları, asetilsalisilik asitin hipoglisemik etkisi ve sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerin plazma proteinine bağlanma yerinden uzaklaştırılması ile hipoglisemik etkiyi artırabilir.

- Diüretiklerin Asetilsalisilik asit ile kombinasyonu:
  Renal prostaglandin sentezinin azalmasına bağlı olarak glomeruler filtrasyonda azalma olur.

- Addisson hastalığında yerine koyma tedavisi için kullanılan hidrokortizon dışındaki sistemik glukokortikoidler:
  Kortikosteroid tedavisi sırasında kandaki salisilat düzeyleri azalır ve kortikosteroidler ile salisilatların eliminasyonunun artması nedeniyle kortikosteroid tedavisi sonlandırıldıktan sonra salisilat doz aşımı riski ortaya çıkabilir. Gastrointestinal ülser ya da kanama riskinde artış olabilir.

- Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADE) Asetilsalisilik asit ile kombinasyonu:
  Vazodilatör prostaglandinlerin inhibisyonuna bağlı olarak glomeruler filtrasyonda azalma olur. Ayrıca, antihipertansif etki azalır.

- Valproik asit:

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

- Alkol:
  Asetilsalisilik asitin ve alkolün aditif etkisine bağlı olarak gastrointestinal mukoza hasarında artış ve kanama süresinde uzama olabilir.

- Karbonik anhidraz enzimleri:
  Her ne kadar yüksek dozlar için bazı bilgiler spesifiğe edilmiş olsa da bu etkileşim potansiyel olarak bulunabilir, ancak klinik olarak önemi bulunmamaktadır.

- Sülfinpirazon, benzbromaron, probenesid gibi ürikozürikler:
  Ürikozürik etki azalır (renal tübüler ürik asit eliminasyon çekişmesi).

  • AFEBRYL C içerisinde bulunan Asetilsalisilik asit, aşağıdaki ilaçların etkisini artırabilir: İbritumomab, omasetaksin, tositumomab

  • Aşağıdaki ilaçlar, AFEBRYL C içerisinde bulunan Asetilsalisilik asitin 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.

  • AFEBRYL C içerisinde bulunan Asetilsalisilik asit, aşağıdaki ilaçların etkisini azaltabilir: Hiyaluronidaz, Multivitaminler (ADEK, folat), tiludronat,

  • Aşağıdaki ilaçlar, AFEBRYL C içerisinde bulunan Asetilsalisilik asitin etkisini azaltabilir: Ketorolak (nazal/sistemik)

Askorbik asit
- Oral kontraseptifler C vitamininin serum düzeyini düşürür. Asetilsalisilik asit, disülfiram, meksitetin, demir, fenitoin, barbitürat ve tetrasiklin C vitamininin idrar yoluyla atılımını artırır. Flufenazin ve varfarin ile etkileşmektedir.

- Askorbik asitin yüksek dozları asidik ilaçların beklenmeyen renal tübüler reabsorbsiyonuna neden olabilecek şekilde idrarın asidik olmasına yol açar, asidik ilaçların kan düzeylerini artarak istenmeyen etkiler ortaya çıkarır. Bazik ilaçların ise terapötik etkisinde azalmaya yol açacak şekilde reabsorbsiyonda azalma görülür.

Parasetamol
Parasetamol karaciğerde metabolize edilir. Bazı parasetamol metabolitleri hepatotoksiktir ve güçlü enzimatik endüktörlerle (rifampisin, bazı antikonvülsiyonlar vb.) birlikte kullanımı hepatotoksik reaksiyonlara yol açabilir.

- Kolestiramin: Kolestiramin parasetamol emilimini düşürebilir. Parasetamol ve kolestireminin eş zamanlı uygulaması gerektiği durumlarda; parasetamol, kolestiramin uygulamasından 1 saat önce veya 4 saat sonra alınmalıdır.

- Enzimatik indikatör ve alkol: Uyku hapı, karbamazepin, fenitoin, primidon, izoniazid, rifampisin ve alkol gibi enzimatik indiktörlerle birlikte kullanılması parasetamolün toksisite

riskini arttırabilir. Bu tür hastalarda günlük maksimum doz miktarı kesinlikle aşılmamalıdır. (4.2, 4.4, 4.9)

- Probenesid: Parasetamol ve glukronik asit birleşimi engellendiği takdirde probenesid, parasetamol açıklığını yarıya kadar indirgeyebilir. Parasetamol ve probenesidin eş zamanlı yürütülen tedavi süresince doz aşımı riskine karşı bu olasılık göz önünde bulundurulmalıdır.

- Zidovudin: Parasetamol ve zidovudinin eş zamanlı uygulaması nötropeniye ve hepatotoksisiteye yol açabilir. Zidovudin uygulaması ile eş zamanlı tedavi görmüş hastalarda aşırı parasetamol uygulamasından kaçınılmalıdır. Zidovudin ile parasetamol kullanımı zorunlu olduğu, özellikle yetersiz beslenme durumlarında, beyaz kan hücreleri ve karaciğer fonksiyonu kontrol altında tutulmalıdır.

- K vitamini antagonisti: Düzenli olarak yüksek dozda parasetamol kullanımı K vitamininin antagonist etkisinin güçlenmesine neden olabilir. Bu durumda Uluslararası Normal Oran (INR)'nın düzenli kontrolü tavsiye edilir.

- Lamotrijin: Terapötik etkinin düşüşüyle birlikte olası bir karaciğer metabolizması indükasyonu nedeniyle lamotrijinin biyoyararlanımı düşebilir.

- Metaklopramid ve domperidon: Metaklopramid gibi mide boşalmasını hızlandıran ilaçlar, parasetamolün daha hızlı emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir. Parasetamol emilim hızı metoklopramid ya da domperidon ile artabilir.

- Tanı testleri ve etkileşim: Parasetamol uygulaması; fosfotungustik asit yöntemiyle kandaki ürik asit oranının belirlenmesine ve glukoz oksidaz-peroksidaz yöntemiyle kan şekeri oranının belirlenmesine müdahale edebilir.

- Hormonal antikontraseptifler/östrojen: Metabolizmanın uyarılması nedeniyle parasetamolün plazma oranının azalması.

- Kloramfenikol: Hepatik metabolizmanın inhibisyonuyla kloramfenikol toksisitesinin güçlenmesi.

- Tropisetron ve granisetron: 5-hidroksitriptamin (serotonin) tip 3 reseptör antagonistleri olan tropisetron ve granisetron, farmakodinamik etkileşim ile parasetamolün analjezik etkisini tamamen baskılayabilir.

- Kombine ağrı kesici kullanımı: Birden fazla ağrı kesiciyle kombinasyon tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Bunun hastaya ekstra bir fayda sağladığını gösteren çok az kanıt vardır ve genelde istenmeyen etkilerde artışa yol açmaktadır.

- St.John's Wort (*Hypericum perforatum*-sarı kantaron): St.John's Wort, parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye
Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Asetilsalisilik asit
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.

Askorbik asit
Oral kontraseptifler Askorbik asit serum düzeylerini düşürür.

Parasetamol
Parasetamolün doğurganlık üzerine etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Yine de çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Asetilsalisilik asit
Hayvan çalışmalarında reprodüktif 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 tarafında 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 gelişimini istenmeyen şekilde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalar erken gebelik döneminde prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların kullanılmasının düşük ve malformasyon riskini artırabileceğini düşündürür. Riskin doz ve tedavi süresine göre artış gösterdiğine inanılır (Eldeki veriler Asetilsalisilik asit alımı ile düşük riskinin arttığına 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)

- Oligohidramniozun 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.
Askorbik asit
Askorbik asit plasentadan geçer. Gebelik sırasında yüksek doz alımıyla fetus buna adapte olabilir ve doğum sonrası yoksunluk sendromu şeklinde Askorbik asit eksikliği gelişebilir. Bu nedenle ilacın yüksek dozları (örn; 1 gramın üzerindeki dozlar) beklenen yararlar potansiyel riskten fazla olmadıkça gebelerde veya gebe kalma olasılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Parasetamol
Gebelikte kullanım güvenliliği belirlenmemiştir. Parasetamol plasentayı geçer ve fötal dolaşımda maternal dolaşımdakine benzer düzeylere ulaşır. Bununla beraber, parasetamol terapötik dozlarının kısa süreli olarak anne tarafından alınmasının insanda teratojenik etkilerle ilişkili olmadığına dair epidemiyolojik kanıtlar vardır.

Parasetamol için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Laktasyon dönemi

Asetilsalisilik asit
Salisilatlar ve metabolitleri düşük miktarlarda anne sütüne geçer. Bugüne kadar hiçbir yeni doğanda nadir kullanımları takiben advers etki görülmediğinden, süt vermenin kesilmesi genellikle gerekli değildir. Bununla birlikte düzenli kullanımda ya da yüksek dozlardan sonra emzirmeye devam edilmemelidir.

Askorbik asit
AFEBRYL C içindeki Askorbik asit anne sütüne geçtiği bilindiğinden, emzirme döneminde bebeğe olası etkileri göz önüne alınarak dikkatli kullanılmalıdır

Parasetamol
Emziren annelerdeki bir farmakokinetik çalışmada 650 mg'lık dozun %1'inden azı anne sütünde saptanmıştır. Benzer sonuçlar diğer çalışmalarda da bulunmuştur. Bu nedenle emziren anne tarafından terapötik dozların alınması bebek üzerinde bir risk oluşturmaz.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

Askorbik asit
Üreme yeteneği ve fertilite üzerine etkisi bilinmemektedir.
Parasetamol

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilite üzerindeki etkisini araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların fertilite üzerine engelleyici etkisi olduğu bildirilmekle beraber kesin sonuca varılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

AFEBRYL C tedavisinin araç ve makine kullanımı üzerine bilinen herhangi bir olumsuz etkisi yoktur. Bazı hastalarda parasetamol kullanımına bağlı olarak baş dönmesi veya somnolans görülebilir. Parasetamol kullanan hastaların uyanık kalmalarını gerektiren faaliyetler sırasında dikkatli olmaları gerekmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler sıklık ve sistem organ sınıfı açısından aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Parasetamolün istenmeyen etkileri genellikle hafiftir. 10 g'ın üzerinde alınması durumunda toksisite görülmesi muhtemeldir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Asetilsalisilik asit
Seyrek/Çok seyrek: Özellikle hipertansiyonu kontrol edilemeyen ve / veya münferit vakalarda potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilecek, antikoagülanlarla eş zamanlı tedavi gören hastalarda serebral kanama gibi ciddi kanamalar bildirilmiştir.
Şiddetli glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6DP) eksikliği formları olan hastalarda hemoliz ve hemolitik anemi bildirilmiştir.
Muhtemelen kanama süresinin uzadığı, burun kanaması, dişeti kanaması, kütanöz kanama veya ürogenital kanama gibi kanamalar (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu etki, kullanımdan sonra 4 ila 8 gün kadar sürebilir.

Askorbik asit
Çok seyrek: Glikoz-6-Fosfat Dehidrojenaz (G6PD) eksikliğinde hemoliz

Parasetamol
Seyrek: Çok miktarda alındığında anemi, methemoglobinemi, uzun süreli kullanımda hemolitik anemiye bağlı trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni, nötropeni ve pansitopeni gibi kan sayımı değişiklikleri
Bu yan etkiler parasetamol ile neden-sonuç ilişkisi içinde değildir.
Çok seyrek: Agranülositoz, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Asetilsalisilik asit

Seyrek: Özellikle astım hastalarında cilt, solunum yolları, gastrointestinal kanal ve kardiyovasküler sistemde aşırı duyarlılık reaksiyonları. Semptomlar arasında hipotansiyon, dispne atakları, rinit, geniz tıkanması, anafilaktik şok ve anjiyonörotik ödem bulunabilir.

Askorbik asit
Çok seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Parasetamol
Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, anafilaksi
Çok seyrek: Lyell sendromu
Bilinmiyor: Bronkospazm, pozitif alerji testi, immün trombositopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Asetilsalisilik asit
Çok seyrek: Hipoglisemi
Düşük dozlarda Asetilsalisilik asit ürik asit atılımını azaltır. Bu durum eğilimi olan hastalarda gut ataklarına neden olabilir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Asetilsalisilik asit
Bilinmiyor: Baş ağrısı, baş dönmesi, işitme bozukluğu, kulak çınlaması veya zihin karışıklığı aşırı doz belirtileri olabilir (bkz. bölüm 4.9 Doz aşımı ve tedavisi).

Parasetamol
Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, parestezi
Bilinmiyor: Santral sinir sistemi stimülasyonu, ensefalopati, insomni, tremor

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Parasetamol
Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri
Seyrek: Analjezik astım sendromu da dahil astım ve bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar:

Asetilsalisilik asit
Yaygın: Mide yanması, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve ishal. Gastrointestinal kanaldan az miktarda kan kaybı (mikro hemoraj)
Yaygın olmayan: Çok seyrek vakalarda perforasyona yol açabilecek yaygın olmayan gastrointestinal ülserler, gastrointestinal kanama (uzun süreli AFEBRYL C kullanımı, gastrointestinal kanaldan gizli kan kaybına bağlı olarak demir eksikliği anemisine neden olabilir), gastrointestinal enflamasyon.
Melena ya da hematemez durumunda derhal doktorunuza bildirmelisiniz.

Askorbik asit
Çok seyrek: Bulantı, kusma, diyare, mide krampı

Parasetamol
Yaygın: Bulantı, kusma dispepsi, flatulans, karın ağrısı, konstipasyon
Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama
Seyrek: İshal

Hepato-bilier hastalıklar:

Asetilsalisilik asit
Çok seyrek: Yüksek karaciğer değerleri

Parasetamol
Seyrek: Çok miktarda alındığında hepatik bozukluk
Çok seyrek: Hepatik disfonksiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Asetilsalisilik asit
Yaygın olmayan: Cilt reaksiyonları (eritema eksudativum multiformeye kadar varan çok seyrek vakalar).

Askorbik asit
Bilinmiyor: Flushing ya da kızarıklık

Parasetamol
Seyrek: Deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem ve anjiyoödem, akut generalize eksantematöz püstülozis, eritema multiform, Stevens- Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil).
Bu belirti ilacın kesilmesiyle kaybolur.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Asetilsalisilik asit
Çok seyrek: Böbrek fonksiyon bozukluğu ve akut böbrek yetmezliği

Askorbik asit
Seyrek: İdrar yapmada güçlük
Bilinmiyor: Böbrek taşı oluşumu, hiperoksalüri, diürez

Parasetamol
Yaygın olmayan: Parasetamolün terapötik dozlarını takiben nefrotoksik etkileri yaygın değildir. Uzun süreli uygulamada papiler nekroz bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonlarının 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

Asetilsalisilik asit
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, sağırlık, 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 asitin emilimi gastrik boşalmanın azalmasına, midede konkresyon oluşumuna bağlı olarak ya da enterik preparatların alımı sonucu gecikebilir. 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.

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 alkalin 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, sağırlık		
Gastrointestinal kanama		
Hematolojik: trombosit inhibisyonundan koagülopatiye kadar değişir	Örnek; PT'de uzama, hipoprotrombinemi	
Nörolojik: letarji, konfüzyondan koma ve nöbetlere uzanan bir aralıkta klinik görünümlerle seyreden toksik ensefalopati ve MSS baskılanması		

Askorbik asit
Nadiren de olsa yüksek dozlarda diüretik ve/veya diyare görülebilir. Ayrıca okzalat kristalleri oluşumu da görülebilir. Böyle durumlarda C vitamini alımı kesmek yeterlidir.

Parasetamol
Yetişkinlerde 10 gramdan fazla kullanılması halinde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı sitotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha seyrektir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. ^{14}C-aminopirinden sonra $^{14}CO_2$ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu plazma konsantrasyonu veya yarılanma ömrü veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterir.

Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Seyrek olarak, ilaç alındıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler:
Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol aşırı dozajının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının, dozla ilişkili komplikasyonudur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin zamanı 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik

semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir.

Tedavi:
Hastayı gecikmiş hepatotoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorbsiyonu azalmaya (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjugasyon yapılmışsa metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle, hepatotoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alımından en az 4 saat sonrasına kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metionin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alımından beri geçen süre ışığı altında değerlendirilmelidir.

Hepatik enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süredir alkol bağımlısı olanlarda veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetilsistein ile tedavi eşiğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapik sınıf: Analjezik ve antipiretik,
ATC Kodu: N02BE51

Asetilsalisilik asit
Etki mekanizması
Asetilsalisilik asit, trombositlerde tromboksan A2 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 asitin, trombositler üzerinde ayrıca diğer inhibe edici etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, çeşitli vasküler endikasyonlarda kullanılır.

Asetilsalisilik asit, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özellikleri ile asitik, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar grubuna aittir. Daha yüksek oral dozlar, ağrıyı dindirmek ve soğuk algınlıkları veya grip gibi hafif ateşli durumlarda, ateşin düşürülmesi ve eklem ve kas ağrılarının dindirilmesi ve akut veya romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilit gibi kronik inflamatuvar bozukluklarda kullanılır.

Askorbik asit
C Vitamini suda çözünen antioksidan özelliğine sahip önemli bir vitamindir. Vücudun C vitamini stoklama miktarı düşük olduğundan dolayı, düzenli miktarlarda C vitamini alımı önem kazanmaktadır. C vitamini (askorbik asit) ve metaboliti olan dehidroaskorbik asit C vitaminin etkisini ortaya çıkaran bir reversibl redoks sistemini oluşturur. C vitamini eksikliğinde ortaya çıkan en önemli bir tablo da skorbüt olayıdır. Kollogen oluşumuna bağlı olarak skorbüt şikayetleri olan yara iyileşmesi ve gecikmesi, kemik büyümesindeki düzensizlikler, dentin ve damar frajilitesi görülmektedir. C vitamini kollogen üretiminde de aktif rol oynamaktadır. Karnitin biyosentezi içinde C vitamini önemlidir. Karnitin, yağ asitinin mitokondrilere taşınmasında ve bu şekilde de enerji ortaya çıkmasında rol almaktadır. Kaslarda görülen güçsüzlük ve yorgunluk da karnitin

eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkmaktır. Hayvan deneylerinde yapılan çalışmalarda C vitamini, kolesterolün arteriyoskleroza yol açmayan safra asitlerine dönüşmesinde rol oynamaktadır. C vitamini eksikliğinde glukokortikoid salınımı azalır ve buna bağlı olarak vücudun sterese karşı daha zayıf bir reaksiyon ortaya çıkar. Askorbik asit böbrek üstü bezlerde bulunmaktadır ve kortizon sentezini hızlandırmaktadır. Askorbik asit antioksidan özelliği sayesinde organizma için zararlı olan serbest radikalleri inaktif hale getirir. C vitamini antioksidan özelliği sayesinde retinaya zarar verebilecek serbest radikalleri inaktif hale getirerek koruma özelliğine sahiptir. Askorbik asit dengesinin korunması durumunda katarakt riski de anlamlı ölçüde azalmaktadır. Askorbik asit lökosit hareketliliğini artırarak bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi faaliyetinde de bulunmaktadır. C vitamini interferon oluşumunda rol oynadığı da düşünülmektedir. Askorbik asit gıdalardan demir emilimini de sağlamaktadır ve bu şekilde demir eksikliği anemisine karşı bir etki göstermektedir.

Parasetamol
Parasetamol, analjezik ve antipiretik bir ajandır. Parasetamolün terapötik etkilerinin, siklooksijenaz enziminin inhibisyonu sonucu prostoglandin sentezinin inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Parasetamolün periferik siklooksijenaza oranla santral sanaljezik ve antipiretik özellikleri vardır fakat sadece zayıf anti-enflamatuvar özellikler gösterir. Bu durum; enflamatuvar dokuların diğer dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücresel peroksidler içermesi ve bu peroksidlerin parasetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim
AFEBRYL C'in suda çözülmesiyle mide ve ince bağırsağın başlangıcında hızlı bir şekilde emilir. Asetilsalisilik asitin çözülümü, uzun süre gastrik mukoza ile temas önlenir ve böylelikle kanama riski azalır.

Dağılım
Asetilsalisilik asit
Asetilsalisilik asit ve salisilik asit, plazma proteinlerine geniş ölçüde bağlanır ve hızla vücuda dağılır.
Salisilik asit anne sütüne geçer ve plasenta bariyerini geçer.

Askorbik asit
C vitamininin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık olarak %24'dür. Serum konsantrasyonları normal olarak 10 mg/l'dir. (60 µmol/l) 6 mg/l'nin (35 µmol/l) altındaki konsantrasyonlar, C vitamini alımının yeterli miktarda olmadığını gösterir. 4 mg/L (20µmol/L) 5 altındaki konsantrasyonlar ise, vitamin alımının yetersiz olduğunu gösterir. Klinik skorbütte ise serum konsantrasyonları 2 mg/l'nin (10 µmol/l) altında olmaktadır.

Parasetamol
Parasetamol birçok vücut sıvısına eşit miktarda dağılır. Terapötik dozları takiben parasetamol plazma proteinlerine önemli oranda bağlanmaz. Çocuklardaki dağılım kinetiği (Vd/F) erişkinlerdekine benzerdir.

Biyotransformasyon:
Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asit, absorpsiyon sırasında ve sonrasında, ana etkin metaboliti olan salisilik asite dönüşür.
Salisilik asit, ağırlıklı olarak hepatik metabolizma tarafından elimine edilir.
Metabolitleri, salisilürik asit, salisilfenil glukuronid, salisilasetil glukuronid, gentisik asit ve gentisürik asittir.
Askorbik asit
Askorbik asit, dehidroaskorbik asite ve dehidroaskorbik asit üzerinden de oksalik asite metabolize olmaktadır.

Parasetamol
Terapotik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1.5-2.5 saat arasındadır. Parasetamol karaciğerde metabolize olur ve insanda çok sayıda metabolitleri tanımlanmıştır. İdrarla atılan major metabolite glukuronid ve sulfat konjugatıdır. Parasetamolün %10 kadarı minor bir yolla sitokrom P-450 karma fonksiyonlu oksidaz sistemi (başlıca CYP2E1 ve CYP3A4) ile reaktif bir metabolit olan asitamidokinona dönüşür. Bu metabolit hızla indirgenmiş glutatyon ile konjuge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları şeklinde atılır. Büyük miktarlarda parasetamol alındığında hepatik glutatyon azalabilir ve vital hepatosellüler makromoleküllerine kovalan olarak bağlanan hepatosit asetamindokinonun aşırı birikmesine yol açar. Bu da doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.

Eliminasyon
Asetilsalisilik asit
Salisilik asitin 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.

Askorbik asit
1 g'lık askorbik asit dozunun ağız yoluyla verilmesinden sonra yarı ömrü 13 saattir. Ana atılım böbrekler yoluyla olmaktadır. Yüksek dozlarda dışkı yoluyla atılmaktadır.

Parasetamol
1000 mg i.v. kullanımı takiben parasetamolün total vücut klerensi yaklaşık 5 ml/dak/kg'dır. Parasetamolün renal klerensi idrar akış hızına bağlıdır, fakat pH'ya bağlı değildir. Uygulanan ilacın %4'ten daha azı değişmemiş parasetamol olarak atılır. Sağlıklı bireylerde terapötik dozun yaklaşık %85-95'i 24 saat içinde idrar ile atılır.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum:

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

Parasetamol
Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatosellüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda bu metabolitleri, glutatyon tarafından bağlanır ve nontoksik konjugatlar oluştururlar. Ancak massif doz aşımı halinde, karaciğerin (glutatyon oluşumunu kolaylaştıran ve teşvik eden) SH-donörleri depose tükenir; ilacın toksik metabolitleri karaciğerde birikir ve karaciğer hücre nekrozu gelişir ve bu da karaciğer fonksiyonunda bozulmaya ve giderek hepatik komaya kadar ilerler.

Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Asetilsalisilik asit
Asetilsalisilik asitin klinik öncesi güvenlilik 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.

Askorbik asit
Bildirilmemiştir.

Parasetamol
Akut toksisite:
Parasetamol yetişkin sıçanlara ve kobaylara oral yoldan verildikten sonra hafif toksik olduğu saptanmıştır. Farelerde ve yenidoğan sıçanlarda önemli oranda daha fazla toksik olmasının sebebi ise, muhtemelen, farelerde maddenin farklı bir metabolizmasının bulunması ve yenidoğan sıçanlarda hepatik enzim sisteminin olgunlaşmamış olmasıdır.

Kronik Toksisite:
Toksik dozların verilmesinin ardından deney hayvanlarında yavaş kilo artışı, diürez, asitüri ve dehidratasyon ile enfeksiyonlara karşı duyarlılık artışı gibi etkiler gözlenmiştir. Otopsi sırasında, abdominal organlarda kan akımı artışı, intestinal mukoza irritasyonu gözlenmiştir.

Mutajenik ve Tümörojenik Potansiyeli:
Sıçanlarda, hepatotoksik doz düzeyinde potansiyel bir genotoksisite gözlenmiş ve bu bulgu doğrudan bir DNA hasarı olarak değil, hepatotoksisite/miyelotoksisitenin dolaylı bir sonucu olarak açıklanmıştır. Dolayısıyla, bir eşik doz varsayılabilir.

Diyeti 6000 ppm'e kadar olan erkek sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmada parasetamolün karsinojenik aktivitesine ilişkin herhangi bir bulgu bildirilmemiştir. Mononükleer hücre lösemisi insidansının artmasından dolayı dişi sıçanlarda bazı karsinojenik aktivite bulguları söz konusudur. Diyeti 6000 ppm kadar olan farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada ise parasetamolün karsinojenik aktivitesini gösteren herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

Üreme Toksisitesi:
İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış gözlenmemiştir. Parasetamol hamilelik dönemlerinde de sıklıkla alınmakta olup, gerek hamileliğin seyri gerekse doğmamış çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir.

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum bikarbonat
Sitrik asit anhidrus
Sorbitol
Laktoz monohidrat
Sodyum sakarin
Limon uçucu yağ esansı

6.2. Geçimsizlikler
Yoktur.

6.3. Raf ömrü
36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar
AFEBRYL C havayla çok çabuk etkileşime girer, dolayısıyla kullanımdan hemen sonra tüpü sıkıca kapatınız.
25ºC'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.
Ambalaj üzerinde belirtilen son kullanma tarihi geçmiş ilaçları kullanmayınız.
Çocukların erişemeyeceği yerlerde, ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
1 tüp 16 efervesan tablet içeren kutudadır. Her biri suda çözünür ve silika jel kapsül yardımıyla dış etkilerden korunur.

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
Humanis Sağlık A.Ş.
Maslak/Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2026/319

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi **:** 12.08.2026
Ruhsat yenileme tarihi **:**

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ