

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
DORSİLON tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablette;

Parasetamol 450 mg

Mefenoksalon 200 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, bir yüzü DORSİLON baskılı, diğer yüzü düz tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İki etkin madde ihtiva ettiği için DORSİLON geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bel, sırt ve boyun kaslarında spazmın eşlik ettiği ağrılarda, lumbago ve siyatik nevraljisinde, tortikoliste, her türlü ağrılı kas spazmlarında, servikal veya lomber diskopatiye veya spondiloartroza bağlı sendromlarda, kas spazmları ile birlikte görülen romatizmal veya romatizma dışı ağrılarda, osteoartrit ve miyozitte, kırık, çıkık, burkulma, lif gerilmesi ve kopmalarında, strese bağlı olan ruhsal gerginlik ile beraber görülen ağrılarda ve adale tutulmalarında, aşırı beden faaliyetleri sonucu ortaya çıkan kas ağrısı, kramp ve spazmlarda, diş çekiminden sonraki ağrılı dönemlerde güvenle kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde önerilmediği takdirde;

Erişkinlerde 6-8 saatte bir 1-2 tablet.

Uygulama şekli:

Oral olarak uygulanır.

Tabletler yemeklerden sonra bir bardak su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

DORSİLON, karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. DORSİLON şiddetli karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

6-15 yaş arası çocuklarda 6-8 saatte bir yarım tablet. 6 yaş altı çocuklarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda özel bir doz ayarlaması gerektiğine dair bilgi bulunmamaktadır, ancak, mefenoksalon kullanımına bağlı olarak istenmeyen etkilerin görülmesinde artış riski bulunmaktadır. İlaç reçete edilirken hasta uyarılmalıdır.

Diğer:

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

4.3.Kontrendikasyonlar

DORSİLON aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Parasetamol, mefenoksalon veya ilacın bileşimindeki maddelere karşı aşırı duyarlılık
- Akut intermitan porfiri
- Epilepsi
- İlerlemiş böbrek yetmezliği
- Asetilsalisilik aside karşı aşırı duyarlılık
- Parasetamol içeren diğer bir ilacın kullanılmakta olması
- Kronik parasetamol kullanımı
- İlerlemiş karaciğer hastalığı
- İlerlemiş pulmoner ve/veya kardiyak hastalık

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya 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 ölümlü 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 dozları 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. 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 artıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan ilaçların eşzamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.

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 fosfat dehidrogenaz 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, bu hastalar parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.

Orta düzeyde alkol ile ve eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Parasetamol içeren diğer ilaçların DORSİLON 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 tavsiye edilir.

Merkezi sinir sistemi depresanları ile birlikte kullanımı hastanın mental ve fiziksel yeteneklerini etkileyebilir. Hasta bu konuda uyarılmalıdır (bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Mefenoksalon etkileşimleri:

Diğer sedatifler gibi; mefenoksalon da alkol, sedatifler, hipnotikler, antidepresanlar, antipsikotikler, antihistaminikler ve anesteziğin etkisini potansiyalize edebilir. Birlikte kullanımı tavsiye edilmez. Mefenoksalon, kas gevşeticilerin ve kumarin antikoagülanlarının etkilerini artırır.

Monoaminoksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır.

Parasetamol etkileşimleri:

Propantelin gibi mide boşalmasını yavaşlatan ilaçlar, parasetamolün yavaş emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha geç ortaya çıkmasına neden olabilir.

Metoklopramid gibi mide boşalmasını hızlandıran ilaçlar, parasetamolün daha hızlı emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir.

Bazı hipnotikler ve antiepileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, vb.) veya rifampisin gibi karaciğerde hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna sebep olan

ilaçların tek başına kullanıldığında zararsız olan parasetamol dozlarıyla bile eşzamanlı kullanımı karaciğer hasarına yol açabilir. Aşırı alkol tüketimi halinde, terapötik dozlarda bile parasetamol alınması da karaciğer hasarına neden olabilir.

Parasetamolün kloramfenikol ile kombinasyon halinde kullanılması, kloramfenikolün yanılma ömrünü uzatabilir ve dolayısıyla, bu ilacın toksisite riskini artırabilir.

Parasetamol (veya metabolitleri), K vitamini-bağımlı koagülasyon faktörü sentezinde rol oynayan enzimler ile etkileşir. Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimler, "Uluslararası normalleştirilmiş oran" (International Normalized Ratio, INR) değerinde bir artışa ve kanama riskinde bir artışa neden olabilir. Bundan dolayı, oral antikoagulan kullanan hastalar, tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli parasetamol kullanmamalıdır.

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

Parasetamol ve azidotimidin (AZT - zidovudin) eşzamanlı kullanılması, nötropeni eğilimini artırır. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.

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.

Parasetamol emilim hızı metoklopramid ya da domperidon ile artabilir ve kolestiramin ile azalabilir.

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

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.

Bitkisel ürünlerle etkileşim:

Hibiscus (bamya çiçeği)'un parasetamolün plazma konsantrasyonlarını azalttığı bildirilmiştir. Bunun klinik önemi bilinmemektedir.

Parasetamol hepatotoksik potansiyeli olan ekinazyia (*Echinacea augustifolia*), kava (*Piper methysticum*) ve salisilat içeren söğüt (*Salix alba*) ve çayır güzeli (*Spiraea ulmaria*) gibi bitkisel ürünlerle birlikte kullanıldığında hepatotoksisite riski artabilir.

Parasetamol antitrombotik etkileri olan ginkgo (*Ginkgo biloba*), ginseng (*Panax ginseng*), sarmısak (*Allium sativum*), yaban mersini (*Vaccinium myrtillis*), kasımpatı (*Chrysanthemum parthenium*) ile birlikte kullanıldığında kanama riski artabilir.

Parasetamol kumarin içeren sarı papatya (*Anthemis nobilis*), atkestanesi (*Aesculus hippocastaneum*), çemenotu (*Trigonella foenum graecum*), kızıl yonca (*Trifolium pratense*) ve demirhindi (*Tamarindus indicus*) ile birlikte kullanıldığında kanama riski artabilir.

Meryem ana dikenini (*Silybum marianum*); Bu bitkiden hazırlanan silimrin kompleks flavonoidlerin bir karışımıdır. Deneysel olarak sıçanlarda karaciğer glutatyon düzeyini artırır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DORSİLON kullanması gereken doğurganlık çağındaki kadınların uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulamaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hamilelik boyunca mefenoksalon kullanımının güvenliliği bilinmemektedir. Mefenoksalon plasentaya geçer. Bu ilaç hamileliğin 3 ayında kullanıldığı zaman, konjenital malformasyon riskinin arttığı bildirilmiştir. Hamilelik süresince kullanımından kaçınılmalıdır. Bununla beraber, hamilelik sırasında mefenoksalon kullanımı zorunlu ise, özellikle ilk üç ayda kullanımından kaçınılmalıdır.

Parasetamol plasentaya geçer. Gebeliğin bütün dönemlerinde rutin olarak kullanılmış olup, kısa süreli tedavi için güvenli bulunmuştur.

Laktasyon dönemi

Parasetamol kullanımı emziren anne ve emen bebek için önemli bir sorun oluşturmasa da mefenoksalon, annenin plazma konsantrasyonunun 2-4 katı konsantrasyonda süte geçer. Emziren anneler tarafından kullanımı, emen bebekte sedasyona neden olabilir. Bu nedenle hasta DORSİLON tedavisi görüyorsa emzirmeye son verilmelidir. Ya da emzirme dönemi boyunca başka bir güvenli ilaç (örn. parasetamol) kullanılmalıdır.

Sütteki konsantrasyonları annenin 650 mg'lık tek bir doz almasından 1-2 saat sonra 10-15 mikrogram/ml (66.2-99.3 mMol/L) dir. Ortalama süt/plazma konsantrasyonları oranı 1.24'tür. Sütteki yarılanma ömrü 1.33-3.5 saattir. Parasetamol süt proteinlerine %85 oranında bağlanır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilite üzerine yapılmış araştırma bulunmamaktadır.

Mefenoksalonun fertilite üzerine etkisine dair literatürde ayrıntılı bilgi bulunamamıştır.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Mefenoksalonun özellikle alkol veya merkezi sinir sistemi depresanları ile birlikte kullanılması durumunda, hastanın mental ve fiziksel yeteneklerini etkileyebilir. Bu nedenle araç ve makine kullanan kişilerin uyarılmaları gerekmektedir. DORSİLON kullanmakta olan hastanın araç ve makine kullanmaması, dikkat gerektiren tehlikeli işlerden uzak durması önerilmelidir.

4.8.İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler görülme sıklıklarına göre aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki veriler ile tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Kan rahatsızlıkları, agranülositoz, eozinofili, trombositopeni, trombositopenik purpura ve aplastik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik şok, anafilaksi, hipersensitivite reaksiyonu, anjiyonörotik (Quincke's) ödem

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, sedasyon

Seyrek: Yorgunluk, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, uykusuzluk, ajitasyon, anksiyete

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Hipotansiyon, taşikardi, kardiyak ritm bozuklukları, ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, sindirim sistemi rahatsızlıkları, kabızlık

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Fulminan hepatit, hepatik nekroz, karaciğer yetmezliği, karaciğer enzimlerinde artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yüz ödemi

Yaygın olmayan: Periferik ödem

Çok seyrek: Ateş, asteni

Cerrahi ve Tıbbi Prosedürler

Yaygın olmayan: Post-tonsillektomi kanaması

Yaygın: Post-ekstraksiyon (3.azı dişi) kanaması

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9.Doz aşımı ve tedavisi

Parasetamol doz aşımı:

10 g'dan fazla alan yetişkinlerde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı siroz olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha nadirdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol doz aşımında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelerle uzar. ¹⁴C-aminopirinden sonra ¹⁴CO₂ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu durum; plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarılanma ömrü, veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol doz aşımı 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. Nadiren, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesi ile birlikte 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 doz aşımının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol doz aşımının dozla ilişkili komplikasyondur. Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin süresi 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün görülmeyebilir.

Tedavi: Akut doz aşımında parasetamol, karaciğer nekrozuna kadar varabilen hepatotoksik etki gösterebilir. Hastayı gecikmiş hepatotoksisiteye karşı korumak için parasetamol doz aşımı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metiyonin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjuge edilmişse metiyonin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları doz aşımını 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 metiyonin 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 eşliğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol doz aşımını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirebilir.

Mefenoksalon doz aşımı:

Belirtiler: Yüksek doz alımında; uyku ve sersemlik yapabilir. Doz aşımında ise baş dönmesi, ciddi bilinç bulanıklığı, bulantı, kusma, yüzeysel solunum, kas krampları görülebilir. Alkole birlikte alındığında istenmeyen etki gelişme olasılığı daha yüksektir.

Tedavi: Doz azaltılmalıdır. Doz aşımı belirtileri varsa zaman kaybedilmeden gastrik lavaj yapılmalıdır. Gerekliyse temel ve ileri yaşam desteği uygulanır. Belirti ve bulgusu olmayan hastalar ilaç alındıktan sonra en az 6 saat gözlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Santral etkili kas gevşeticiler

ATC kodu: N02BE51

DORSİLON, güçlü bir kas gevşetici ve ağrı kesicidir. Bileşimindeki iki etken madde birbirini destekleyerek tedavi sağlar. Mefenoksalon bir kas gevşeticidir, çizgili iskelet kaslarındaki spazmları, ağrılı krampları gevşetir. Çeşitli romatizmal hallerde iskelet kaslarının spazmları, ağrının şiddetini artıran bir faktördür. Ayrıca kırık, çıkık, burkulma, lif gerilmesi ve kopması gibi ağrılı travmalarda ağrılı kas spazmları meydana gelir. Mefenoksalon omurilikteki artmış kas tonusundan sorumlu polisinaptik refleksleri (muhtemelen aracı nöron blokajıyla) inhibe eder. Kas tonusunu azaltmak aktif ve pasif hareketlere olan direnci inhibe eder, spazmları çözer, hareket hızını ve keskinliğini etkiler ve analjezik etki yapar. DORSİLON'daki diğer aktif madde olan parasetamol ise çabuk etki yapan güçlü bir ağrı kesicidir ve analjezikler içinde en güvenilir olanlardan birisidir. Asetilsalisilik asit gibi diğer analjeziklere hassas olan şahıslarda da güvenle kullanılır. Alışkanlık yapmaz. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, muhtemelen esas olarak merkezi sinir sisteminde prostaglandin sentez inhibisyonu yaparak ve kısmen de periferde ağrı uyarım üretimini bloke ederek etki göstermektedir.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Mefenoksalon gastrointestinal kanaldan iyi ve kısmen yavaş absorbe olur. Oral alımdan 40-70 dakika sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Eliminasyon yarılanma ömrü 2.5-3 saattir ve sadece %1.6-2.5'u idrar ile değişmeden atılır.

Parasetamol ağız yoluyla alındığında çabuk ve hemen hemen tam olarak absorbe olur. Açlık durumunda mutlak biyoyararlanımı %62-69 kadardır. Biyoyararlanımdaki bu düşüşün nedeni verilen bir oral dozun yaklaşık %20'sinin ilk geçiş metabolizmasına uğramasıdır. Doruk plazma konsantrasyonlarına 0.5- 2 saatte ulaşır. 650 mg'a kadar oral dozlardan sonra plazma doruk konsantrasyonları 5-20 mikrogram/ml'dir. Maksimum etkisi 1-3 saatte görülür ve 3-4 saat sürer. Parasetamol yüksek miktarda karbonhidrat içeren bir yemekten sonra alınırsa absorpsiyonu yavaşlar, ancak absorbe olan miktar değişmez. Vejeteryanlarda parasetamol absorpsiyonu azalır ve yavaşlar.

Dağılım:

Mefenoksalon vücutta oldukça geniş bir alana dağılır. Plasentaya geçer ve anne sütünde bulunur. Oral alımdan sonra yarılanma ömrü 2.85 saattir ve EAA (eğri altında kalan alan) 33 mikrogram/ml/saattir.

Parasetamol vücut doku ve sıvılarına uniform biçimde dağılır. Anne sütüne geçer. Parasetamolün plazma proteinlerine bağlanma oranı değişiktir. Terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine %20-25 oranında, yüksek ve toksik dozlardan sonra % 20-50 arasında bağlanır. Eritrositlere bağlanma oranı %10-20'dir. Parasetamolün sanal dağılım hacmi 0.69-1.36 L/kg (ortalama 0.9 L/kg) dir.

Biyotransformasyon:

Mefenoksalon karaciğerde metabolize olur ve başlıca hidroksilat metaboliti şeklinde atılır. Metabolitleri; metoksifenol, 3-amino-1,2-propandiol, fenolhidroksimefenoksalon ve 1-(o-metoksifenoksi)-3-aminopiren dehidromefenoksalondur.

Parasetamol yaygın olarak karaciğerde metabolize olarak %94'ü idrarla inaktif metabolitler

halinde atılır. Değişmemiş parasetamol idrarla çok az miktarda çıkar. Hepatik biyotransformasyonlar glukuronik asit (%60), sülfat (%35) ve sisteinle (%3) konjugasyon şeklindedir. Az miktarda hidroksilasyon ve asetilasyon ürünü metabolitler de bulunmuştur.

Eliminasyon:

Mefenoksalon metabolik işlemlerden sonra, kısmen idrar ile değişmeden ve metabolitleri şeklinde atılır.

Parasetamolün ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 1-4 saattir. Vücuttan atılması metabolitler şeklinde ve böbrek yoluylaadır. Verilen dozun sadece %3'ü değişmemiş molekül olarak idrarla atılır. Parasetamolün renal klerensi 5 ml/dak'dır. Parasetamol diyaliz edilebilir. Hemodiyalizle 120 ml/dak, hemoperfüzyonla 200 ml/dak, peritoneal diyalizle <10 ml/dak kan parasetamolden temizlenebilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer /böbrek yetmezliği:

Karaciğer hastalıklarında parasetamolün yarılanma ömrü sağlıklı bireylerdekine göre daha uzundur.

Alkole bağlı olmayan kronik selim karaciğer hastalığında parasetamol biyoyararlanımı değişmez. Ayrıca terapötik dozlarda verilen parasetamol hastalığın klinik belirtilerini ve laboratuvar parametrelerini ağırlaştırır.

Böbrek yetmezliğinde parasetamol absorpsiyonu normaldir, terminal yarılanma ömrü ise uzar. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda parasetamolün glukuronid ve sülfat konjugatlarının plazma konsantrasyonları artar ve plazma yarılanma ömürleri uzar (glukuronid 30.6 saat, sülfat 21.8 saat, normalde 3 saat). Diyaliz hastalarında bu metabolitlerin konsantrasyonları daha da yüksektir. Sistein ve merkaptürik konjugatlarının konsantrasyonları ise son derece düşüktür. Parasetamol metabolitlerinin idrardaki oranları orta derecede böbrek yetmezliği olanlarla sağlıklı kimselerde aynıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Parasetamolün eliminasyon yarılanma ömrü çocuklarda daha kısadır, yeni doğanlarda ise daha uzundur.

Prematürelde, yeni doğanlarda ve 10-12 yaşına kadar olan çocuklarda sülfat konjugasyonu başlıca metabolik yoldur. 3-9 yaşları arasındaki çocuklarda idrarda oksidatif metabolizma ürünlerine (NAPQI) rastlanmaz.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda parasetamolün absorpsiyonu ve dağılım hacmi değişmez; yarılanma ömrü ve klerensi azalabilir. Ancak bu değişimler doz ayarlamasını gerektirecek ölçüde değildir.

5.3.Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvanlarda kronik toksisite çalışmalarında, yüksek dozlarda parasetamolün testislerde atrofi ve spermatogenezisin inhibisyonuna neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda bu bulgunun ilgisi bilinmemektedir.

Akut toksisite:

Mefenoksalonun akut toksisitesi fare ve sıçanlarda oral ve intraperitoneal uygulama sonrası çalışılmıştır. Farelerde oral LD₅₀: 3820 mg/kg, sıçanlarda 5000 mg/kg' dır. Farelerde intraperitoneal LD₅₀: 3400 mg/kg' dır. Ölüm nedeni solunum depresyonudur. Akut toksisite çalışmalarında farelerde oral LD₅₀>10.000 mg/kg, sıçanlarda LD₅₀>8.000 mg/kg görülmüştür. Mefenoksalon toksisitesi için her iki cinsiyet arasında bir farklılık görülmemiştir.

Çoklu doz toksisitesi:

Mefenoksalon için bu konuyla ilgili literatürde kayıtlı bir bilgiye ulaşılamamıştır.

Karsinojenite, mutajenite ve üremede azalma:

Mefenoksalon için bu konuyla ilgili literatürde kayıtlı bir bilgiye ulaşılamamıştır.

Teratojenite:

Mefenoksalon için bu konuyla ilgili literatürde kayıtlı bir bilgiye ulaşılamamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Polivinilprolidon (PVP)
Jelatin
Talk
Magnezyum stearat
Portakal esansı

6.2.Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3.Raf ömrü

60 ay

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

20 ve 60 tabletlik PVC-Alüminyum blister içeren karton kutularda.

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

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Küçükbakkalköy Mah. Şehit Şakir Elkovan Cad.
No: 15A Ataşehir/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

156/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.09.1991

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ