

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİYOREL 375 mg/300 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Metokarbamol 375 mg

Parasetamol 300 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz, bikonveks tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Travmatik eklem ve adale ağrıları, burkulma, kırık gibi nedenlerle (bilhassa sportif nedenler ve iş kazaları) meydana gelen ağrılı spazmlar, lumbago, miyalji, artralji gibi analjezik ve miyorelaksan etkinin gerekli olduğu durumlarda kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

12 yaşından büyük çocuklara ve erişkinlere günde 3-4 defa 2 tablet verilir. Yaşlı hastalarda erişkin dozunun yarısı tavsiye edilir.

Uygulama şekli

Ağızdan alınır. Tabletler bir bardak su ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Parasetamol için:

Kreatinin klerensi 10-50 ml/dak: Dozlar 6 saat ara ile verilmelidir.

Kreatinin klerensi <10 ml/dak: Dozlar 8 saat ara ile verilmelidir (metabolitler birikebilir).

Hemodiyaliz hastalarında orta derecede diyaliz edilir (%20-50).

Metokarbamol için:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Parasetamol için:

Karaciğer fonksiyonu azalmış hastalarda parasetamol dikkatli kullanılmalıdır. Kronik ve stabil karaciğer hastalığında (siroz) düşük dozda sınırlı olarak kullanıldığında parasetamol genelde iyi tolere edilir. Bununla beraber günlük < 4 g dozlarda kullanılması sırasında hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir. Karaciğer yetmezliğinde kronik kullanımdan kaçınılmalıdır.

Metakarbamol için:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
MİYOREL, 12 yaşından küçük çocuklarda kontrendikedir.

Geriatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda erişkin dozunun yarısı tavsiye edilir.

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

4.3 Kontrendikasyonlar

MİYOREL parasetamol veya metokarbamol veya bileşimindeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, koma ve koma öncesi durumlarda, 12 yaşından küçük çocuklarda, bilinen beyin hasarı veya epilepsi durumunda, Miyastenia Gravis'te, ilerlemiş böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikâyesi 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 ölümlü sonuçlanabilen Stevens Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.
- Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.
- Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.
- Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.
- Parasetamolle hepatotoksisite, tedavi dozlarında, kısa süreli tedavi sonrasında ve daha önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda dahi görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).
- Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

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

Sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalarında doz aşımının riskleri daha fazladır.

Aspirin ve/veya nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara (NSAİİ) karşı altta yatan duyarlılığı olan hastalarda bronkospazm ortaya çıkabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Belirtilen doz aşılmamalıdır.
Parasetamol içeren diğer ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır.

Hastalar, semptomların 3 günden fazla sürmesi ya da daha kötüleşmesi durumunda doktora danışmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Parasetamol:

Parasetamol alkol ve özellikle yüksek dozlarda barbitüratlar, antikonvülsanlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, pirimidon vb.) veya rifampisin gibi karaciğer enzimlerini indükleyici diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında hepatotoksisite riski artar.

Antikoagülanlarla uzun süre ve yüksek dozda kullanılırsa antikoagülan etki artabilir. Aspirin, diğer salisilatlar ve nonsteroid antiinflamatuvar analjeziklerle uzun süre kullanılırsa nefrotoksisite riski artar.

Kolestiramin: Parasetamolün absorpsiyon hızı kolestiraminle düşer. Bu yüzden maksimal analjezi gerekiyorsa kolestiramin bir saat içinde kullanılmamalıdır.

Metoklopramid ve Domperidon: Parasetamolün absorpsiyonu metoklopramid ve domperidonla artar. Ancak eşzamanlı kullanımdan kaçınmaya gerek yoktur.

Varfarin: Varfarinin ve diğer oral antikoagülanların etkisi parasetamolün uzun süreli düzenli kullanımıyla artarak kanama riskini artırabilir; arada bir alınan dozların önemli bir etkisi yoktur.

Kloramfenikol: Kloramfenikolün plazma konsantrasyonunda artış.

Flukloksasilin: Parasetamol ile eşzamanlı kullanımı özellikle sepsis, malnütrisyon ya da kronik alkolizm gibi glutatyon eksikliği risk faktörleri olan hastalarda metabolik asidoza yol açabilir.

Hepatotoksik (makrolidler, anabolizanlar, statinler, etionamid, niasin, izoniazid, fenotiazinler, rifampisin) ya da karaciğer mikrozomal enzimlerini uyaran (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, topiramid) ilaç veya alkol kullananlarda parasetamolün hepatotoksisite riski fazlalaşır.

Salisilat ve parasetamol kombinasyonlarının uzun süre kullanılması analjezik nefropati riskini artırır.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) parasetamolün uzun süre birlikte kullanılması advers renal etki riskini artırır. Böyle kombinasyonlar doktor denetiminde kullanılmalıdır.

Diflunisal parasetamolün plazma konsantrasyonlarını %50 artırır ve hepatotoksisite riskinin fazlalaşmasına neden olur.

Probenesid parasetamolle birlikte verildiğinde parasetamolün plazma klerensi azalır, yarılanma ömrü uzar. Parasetamolün glukuronid ve sulfat konjugatlarının atılımı azalır.

Bitkisel ürünlerle etkileşim:

- Hibiscus'un (bamya çiçeği) parasetamolün plazma konsantrasyonlarını azalttığı bildirilmiştir. Bunun klinik önemi bilinmemektedir.
- Parasetamol hepatotoksik potansiyeli olan ekinazya (*Echinacea augustifolia*), kava (*Piper methysticum*) ve salisilat içeren söğüt (*Salix alba*) ve çayır güzeli (*Spiraea ulmaria*) gibi bitkisel ürünlerle birlikte alındığında hepatotoksikite riski artabilir.
- Parasetamol antitrombosit etkileri olan ginkgo (*Gingko biloba*), ginseng (*Panax ginseng*), sarımsak (*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 silimarin kompleks flavonoidlerin bir karışımıdır. Deneysel olarak sıçanlarda karaciğer glutatyon düzeyini arttırır.

Metokarbamol:

Antikolinergikler (örn. atropin) ve bazı psikotropik ilaçların etkisi metokarbamol ile artabilir. Metokarbamol, piridostigmin bromürün etkisini inhibe edebilir. Bu nedenle metokarbamol, antikolinergik ajanlar kullanan Miyastenia gravis hastalarında dikkatle kullanılmalıdır. Diğer ilaçlarla etkileşim olasılığı hakkında çok az veri mevcuttur.

Metokarbamol alkol, anestezikler, merkezi sinir sistemi depresörleri, monoaminoksidaz inhibitörleri, narkotik analjezikler ile birlikte kullanıldığında santral depresan, hipotansif ve solunum üzerine depresan etki artabilir. Böyle durumlarda her iki ilacın dozu azaltılmalıdır.

Laboratuvar testlerine etkisi:

Parasetamol kan şekeri tayinlerini, serumda ürik asit miktar tayinini, idrarda 5 hidroksiindol asetik asidin tayinini etkiler. Ayrıca protrombin zamanını, serumdaki bilirubin, laktik dehidrogenaz ve transaminaz konsantrasyonlarını da etkiler. Metokarbamol idrarda 5-hidroksiindolasetik asit ve vanilmandelik asit tayinlerini etkiler.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zarar etkiler olduğunu göstermektedir.

Metokarbamol ile hayvan üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Metokarbamol gebe bir kadına uygulandığında fetal hasara yol açıp açmayacağı ya da üreme kapasitesini etkileyip etkileyeceği bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Parasetamol plasentaya geçer. Gebeliğin bütün dönemlerinde rutin olarak kullanılmış olup, kısa süreli tedavi için güvenilir bulunmuştur. Ancak, parasetamolün gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili iyi yönetilmiş epidemiyolojik çalışmalar yapılmamıştır.

Metokarbamolün fetal gelişim üzerindeki muhtemel advers etkiler açısından güvenli kullanım durumu henüz tayin edilmemiştir. Metokarbamole in utero maruziyeti takiben fetal ya da konjenital anormallikler çok seyrek olarak bildirilmiştir.

Bu nedenle, doktor potansiyel yararlarının muhtemel tehlikelere ağır bastığı kararına varmadıkça, MİYOREL hamile olan ya da hamile kalma ihtimali bulunan ve özellikle de erken gebelik döneminde olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Parasetamol anne sütüne geçmekle birlikte bu miktar klinik olarak belirlenebilir düzeyde değildir. Mevcut yayımlanmış veriler emzirme döneminde kontrendike olmadığı yönündedir.

Metokarbamol ve/veya metabolitleri köpeklerin sütüne geçmektedir. Ancak metokarbamol veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Pek çok ilaç insan sütüne geçtiği için, MİYOREL emziren annelere uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Metokarbamol, uyku hali ve uyuşukluk yapabileceğinden araba kullananlar, tehlikeli makinalar ile çalışanlar ve dikkat gerektiren işlerle uğraşanlar bu konuda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası yapılan araştırmalarda rapor edilen advers etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Parasetamole bağlı olarak

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon (%2.9)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Agranülositoz, trombositopeni (izole bildirimler)

Bilinmiyor: Altta yatan glukoz-6-fosfat-dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Erupsiyon, ürtiker

Bilinmiyor: Bronkospazm (asetilsalisilik aside duyarlı astımlı hastaların %20'sinde görülür), anafilaktik şok, anjiyoödem, alerji testi pozitifliği (parasetamol ile oral provokasyon testi, parasetamolle ilişkili alerjik semptomların [erupsiyon, ürtiker, anafilaksi] olan hastaların %15,5'inde pozitifdir), immün trombositopeni

Çok seyrek: Lyell sendromu, Stevens Johnson sendromu (izole bildirimler)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı (%5.1), Baş dönmesi (% 3.58), Uykulama (%6.97), Parestezi (%5.4)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Denge bozukluğu (%1)

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Kounis sendromu

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Purpura

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu (%2.7)

Bilinmiyor: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı (%2.3), Diyare (% 4.7), Dispepsi (%2.3), Flatulans (%2.3), Karın ağrısı (%3.9), Konstipasyon (%3.9), Kusma (%7.8)

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama (%0.13)

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: ALT üst sınırın üstünde (%17.4)

Yaygın: ALT üst sınırın 1.5 katı (%4.2)

Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezlięine neden olabilen sitolitik hepatitis.

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları:

Seyrek: Deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem ve anjiyoödem, toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil), Stevens-Johnson sendromu, akut jeneralize egzantematöz püstülozis, fiks ilaç erupsiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yüz ödemi (%4.5)

Yaygın olmayan: Periferik ödem (%1)

Çok seyrek: Ateş, asteni

Cerrahi ve Tıbbi Prosedürler

Yaygın: Post-ekstraksiyon (3. azı dişi) kanaması (%3.3).

Yaygın olmayan: Post-tonsillektomi kanaması (%0.5)

Bileşimindeki metokarbamole bağlı olarak:
Sıklık bilinmemekle birlikte aşağıdaki yan etkiler ortaya çıkabilir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Trombositopeni, nötropeni, lökopeni

Bilinmiyor: Agranülositoz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda hemolitik anemi

Sinir sistemi hastalıkları: Huzursuzluk, anksiyete, titreme, amnezi, kafa karışıklığı, diplopi, baş dönmesi ya da sersemlik, vertigo, uyku hali, uykusuzluk, hafif kas koordinasyonsuzluğu, nistagmus, nöbetler (grand mal dahil)

Göz hastalıkları: Oküler ataksi, bulanık görme, diplopi, konjunktivit

Kardiyak hastalıklar: Yüzde kızarma, bradikardi, hipotansiyon, senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar: Nazal konjesyon

Gastrointestinal hastalıklar: Bulantı, kusma, metalik tat, dispepsi, sarılık (kolestatik sarılık dahil)

Böbrek ve idrar hastalıkları: Renal yetmezlik

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Alerjik belirtiler, anafilaktik reaksiyon, anjiyonötik ödem, ateş, baş ağrısı

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Metokarbamol için;

Metokarbamolün akut toksisitesi hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Metokarbamolde doz aşımı alkol ya da diğer MSS depresanlarıyla birlikte olur ve aşağıdaki semptomları içerir: Bulantı, uyku hali, bulanık görme, hipotansiyon, nöbetler ya da koma. Bir yetişkin, 22-30 gram arasında kasıtlı metokarbamol alımından sonra ciddi bir toksisite yaşamadan sağ kalmıştır. Başka bir yetişkin 30-50 gram arası bir doz alımından sonra sağ kalmıştır. İki vakada da temel semptomlar olaysız olmuştur. Ancak fatal doz aşımı vakaları da mevcuttur.

Doz aşımı semptomatik ve destekleyici tedavi gerektirir. Destekleyici önlemler arasında yeterli hava yolunun sağlanması, üriner çıkışın ve yaşamsal göstergelerin izlenmesi ile gerektiğinde intravenöz sıvıların uygulanması bulunur. Doz aşımını idare etmede hemodiyalizin yararı bilinmemektedir.

Parasetamol için;

Erişkinlerde 7.5-10 gramın üstünde (veya > 150 mg/kg) dozlarda parasetamol alındığında hepatotoksik belirtiler görülebilir. 350 mg/kg'ın üstündeki dozlar her zaman hepatotoksiktir.

Çocuklarda 150 mg/kg'ın üstündeki dozlar hepatotoksisite riski taşır. Parasetamol hepatotoksitesinin ilk belirtileri bulantı, kusma, anoreksi, diyare, mide krampları, solgunluk, terleme ve bitkinliktir. Bunlar ilk 24 saat içinde görülebileceği gibi 2-4 gün

sonra da ortaya çıkabilir. Bu belirtilerle birlikte karnın üst sağ bölgesinde şişlik ve hassasiyet belirir ve kanda ALT, AST ve bilirubin düzeyleri yükselmeye başlar, protrombin zamanı uzar. İlacın alınmasından 2-4 gün sonra karaciğer hasarı maksimuma varır. Bu devrede karaciğer biyopsisi sentrolobüler nekroz gösterir. Plazmada ALT, AST, bilirubin, kreatinin, BUN yükselir. Kolesterol, glukoz, albümin düşer. Koagülasyon defektleri ve mide kanamaları olabilir.

Semptom ve belirtiler: Solgunluk, anoreksi, bulantı, kusma ve abdominal ağrı, parasetamol aşırı dozajının sık görülen erken (ilk 24 saatte) semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının dozla ilişkili komplikasyonudur. Akut doz aşımını takip eden 12-48 saat içinde hepatik transaminaz, laktat dehidrojenaz ve bilirubin düzeylerinde yükselme ve protrombin düzeylerinde azalma görülebilir; fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün süreyle ortaya çıkmayabilir. Glikoz metabolizması ve metabolik asidoz anormallikleri meydana gelebilir. Parasetamol ile doz aşımı, hepatoselüler yetmezlik, metabolik asidoz, ansefalopati, koma ve ölüme ilerleyebilen hepatik sitolize neden olabilir. Akut tübüler nekroza bağlı akut böbrek yetmezliği, ağır karaciğer hasarı olmadan da gelişebilir (bel ağrısı, hematüri ve proteinürinin varlığı bu durumu akla getirmelidir). Kardiyak aritmi, pansitopeni, akut renal yetmezlik ve pankreatit bildirilmiştir.

Doz aşımının tedavisi için hasta kusturulur veya midesi yıkanır. Daha sonra aktif kömür bulamacı verilir. Ancak bu asetilsistein solüsyonu verilmeden önce lavajla mide boşaltılmalıdır. Başlangıç dozu 140 mg / kg olup daha sonra 4 saatte bir 70 mg / kg dozda total 17 doz verilir. Her doz uygun içeceklerle %5'lik solüsyon halinde dilüe edilir. Plazmada parasetamol konsantrasyonları ilacın alınmasından sonra 4. saatten itibaren tayin edilir. Daha önceki tayinler hepatotoksisite tahmini için faydalı değildir. Aşağıda gösterilenleri aşan konsantrasyonlar potansiyel hepatotoksisiteyi gösterir ve tüm asetilsistein kürünün tamamlanmasını gerektirir.

4 saat 150 mikrogram / ml	6 saat 70 mikrogram / ml	10 saat 50 mikrogram / ml	15 saat 20 mikrogram / ml	20 saat 8 mikrogram / ml	24 saat 3.5 mikrogram / ml
------------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------	-------------------------------------

Eğer asetilsistein tedavisinde 24 saat içinde başlanmamışsa veya parasetamol çok yüksek miktarlarda alınmışsa hemodiyaliz veya hemoperfüzyonla parasetamol kandan uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Analjezik-Antipiretik

ATC kodu: N02BE51

Farmakoterapötik grubu: Karbamik asit esterleri

ATC Kodu: M03BA53

MİYOREL değişik menşeli ağrılarda etkili bir analjezik ve miyorelaksan kombinasyonudur.

Parasetamol:

Bileşimindeki parasetamol etkili bir analjezik ve antipiretik bir ilaç olup önemli bir antiinflamatuvar aktivite göstermez. Analjezik ve antipiretik etkenliği hemen hemen asetilsalisilik ile aynıdır. Analjezik etkisi santral sinir sisteminde ve periferde prostaglandin sentezini inhibe etmesiyle açıklanmaktadır. Prostaglandinler ağrı duyusunu taşıyan sinir uçlarını nosiseptif maddelere karşı sensitize eder. Parasetamol ağrı eşliğini yükseltir, ağrı impulsu doğuşunu azaltır ve transmisyonunu inhibe eder.

Parasetamolun antipiretik etkisi santral sinir sisteminde PGE₂ oluşumunu inhibe etmesiyle olur. PGE₂ anterior hipotalamusun preoptik bölgesindeki termoregülasyon yapan nöronları etkileyerek ateşi yükseltir. Parasetamol PGE₂ sentezini inhibe ederek bunu önler. Parasetamolun gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemler üzerinde önemli farmakodinamik aktivitesi yoktur.

Metokarbamol:

Bileşimindeki metokarbamol ise çizgili adale spazmını çözerek miyorelaksasyon yolu ile müstahzarın analjezik etkisine büyük katkıda bulunur. Metokarbamolün insanlardaki etki mekanizması ortaya koyulmamıştır ancak genel merkezi sinir sistemi depresyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Çizgili kasların kasılma mekanizması, motor son plak veya sinir lifi üzerine doğrudan etkisi yoktur.

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Emilim:

Parasetamol için:

Parasetamol ağız yoluyla alındığında çabuk ve hemen hemen tam olarak absorbe olur. Açlık durumunda mutlak biyoyararlanımı %62-%69 kadardır. Oral dozun yaklaşık %20'sinilk geçiş metabolizmasına uğrar. Doruk plazma konsantrasyonlarına 0,5- 2 saatte ulaşır. 650 mg'a kadar oral dozlardan sonra plazma doruk konsantrasyonları 5-20 mikrogram / ml'dir (33.1-132.4 mMol / L). Maksimum etkisi 1-3 saatte görülür ve 3-4 saat sürer. Parasetamol yüksek miktarda karbonhidrat içeren bir yemekten sonra alınır absorpsiyonu yavaşlar, ancak absorbe olan miktar değişmez. Vejetaryenlerde parasetamol absorpsiyonu azalır ve yavaşlar.

Metokarbamol için:

Metokarbamol sindirim sisteminden emilir ve doruk plazma konsantrasyonlarına 1-3 saat içinde ulaşılır. Kas gevşetici etkisi oral olarak alınmasından yaklaşık 30 dakika sonra başlar. Etkinliği değişmemiş molekülden kaynaklanır ve ilacın yalnızca küçük bir kısmı guaifenesine dönüşür.

Dağılım:

Parasetamol için: Parasetamol vücut doku ve sıvılarına üniform biçimde dağılır. Anne sütüne geçer. Sütteki konsantrasyonları annenin 650 mg'lık tek bir doz almasından 1-2 saat sonra 10-15 mikrogram/ml'dir (66.2-99.3 mMol / L). Ortalama süt/plazma konsantrasyonları oranı 1.24'tür. Sütteki yarılanma ömrü 1.33-3.5 saattir. Parasetamol süt proteinlerine %85 oranında bağlanır. 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'dır (ortalama 0.9 L/kg).

Metokarbamol için: Serumdaki doruk konsantrasyona ulaşma zamanı yaklaşık 2 saattir.

Biyotransformasyon:

Parasetamol için:

Verilen bir dozun %90-95'i önce karaciğerde değişime uğradıktan sonra 24 saat içinde idrarla atılır. Değişmemiş parasetamol idrarla çok az miktarda çıkar. Hepatik biyotransformasyon glukuronik asit (%60), sülfat (%35) ve sisteinle (%3) konjugasyon şeklindedir. Az miktarda hidroksilasyon ve asetilasyon ürünü metabolitler de bulunmuştur. Parasetamolün az bir miktarı karaciğer mikrozomlarındaki sitokrom P450 karma fonksiyonlu oksidaz enzimleri (başlıca CYP2E1, daha az ölçüde CYP1A2 ve CYP3A4) tarafından N-hidroksilasyonla N-asetil-para benzokinonimine (NAPQI) dönüşür. Bu metabolit çok reaktif olup normalde glutatyon sentaz enzimi aracılığı ile glutatyonla birleşir ve bu kompleks sistein ve merkaptürik asit konjugatları şeklinde idrarla atılır. Ancak parasetamol yüksek miktarda alınırsa bu mekanizma satüre olur ve metabolit karaciğer proteinlerinin sülfidril grupları ile reaksiyona girerek hepatik nekroza neden olur.

Prematürelerde, yenidoğanlarda, 10-12 yaşına kadar olan çocuklarda sülfat konjugasyonu başlıca metabolik yoldur. Erişkinlerde ve adolesanlarda glukuronidasyon ön plana geçer.

Metokarbamol için: Karaciğer tarafından metabolize edilir.

Eliminasyon:

Parasetamol için:

Parasetamolün yarılanma ömrü 1-4 saattir (ortalama 2,7 saat). Böbrek yetmezliğinde değişmez. Akut doz aşımında, karaciğer hastalığında, yenidoğanlarda, yaşlılarda uzayabilir, çocuklarda ise daha kısadır. Vücuttan atılımı metabolitler şeklinde ve böbrek yoluyla. 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.

Metokarbamol için: Metabolitleri idrarla atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Parasetamolün eliminasyon yarılanma ömrü çocuklarda daha kısadır, yenidoğanlarda ise daha uzundur. Prematürelerde, yenidoğanlarda 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; yarı ömrü ve klerensi azalabilir. Ancak bu değişimler doz ayarlamasını gerektirecek ölçüde değildir.

Böbrek hastalıkları:

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 renal yetmezliği olanlarla sağlıklı kimselerde aynıdır.

Metokarbamolün böbrek bozukluğu olan ve sürekli diyaliz gören hastalardaki klerensi normal popülasyona kıyasla yaklaşık %40 oranında azalmıştır. Buna karşılık ortalama eliminasyon yarılanma ömrü bu iki grupta benzerdir (sırasıyla 1.2 saate karşılık 1.1 saat).

Karaciğer hastalıkları:

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 ağırlaştırmaz. Parasetamol aktif karaciğer hastalığında, karaciğer yetmezliğinde ve kronik alkolizmde kontrendikedir.

Metokarbamolün alkol kötüye kullanımına bağlı siroz gelişen hastalardaki ortalama total klerensi, normal popülasyona kıyasla yaklaşık %70 azalır (11.9 L/saat), ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 3.4 saat uzar. Plazma proteinlerine bağlanan metokarbamol fraksiyonu, yaş ve kilo açısından benzer normal popülasyondaki %46-50'ye karşılık yaklaşık %40-45 oranında azalır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Parasetamol:

Deney hayvanlarında yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda gebelik üzerindeki etkisinin incelenmesi için kontrollü araştırma yapılmamıştır.

Kronik olarak her gün alınan parasetamolün böbrek fonksiyonlarını bozduğu ve “analjezik nefropati”ye yol açtığı bildirilmiştir. Parasetamol mutlak terapötik dozlar aşıldığında hepatotoksik etki gösterir. Bu etkiyi gösteren ve karaciğerde oluşan bir ara metabolit (Nasetil- benzokinonimin) normalde glutatyondaki sülfidril grupları tarafından nötralize edilir.

Yüksek dozlarda bu sistemin satüre olması sonucu karaciğer proteinlerindeki sülfidril grupları reaksiyona girmeye başlar ve karaciğer nekrozu meydana gelir.

Farelerde akut toksisite testlerinde bulunan LD₅₀ değeri 610 mg/kg'dır. Kedilerde günde 25 mg/kg ve daha sonra 50 mg/kg dozunda 22 hafta süre ile verildiğinde ağır karaciğer nekrozuna neden olmuştur. Sıçanlar ilacın toksik etkisine daha az duyarlıdır. Bu tür için bildirilen LD₅₀ 1000 mg/kg olup, bu dozlarda dahi karaciğer nekrozu görülmez. Ayrıca aynı türler için de değişik LD₅₀ değerleri bildirilmiştir.

Metokarbamol:

Metokarbamolün akut toksisitesi görece düşüktür. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda şu intoksikasyon belirtileri gözlenmiştir: ataksi, katelepsi, nöbetler ve koma.

Metokarbamolün genetik toksisitesi ile ilgili *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda mutajenik potansiyel saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:

6.1. Yardımcı maddelerin listesi:

Mısır nişastası
Polivinilpirolidon K - 30
Magnezyum stearat
Avisel

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Al / PVC Blister,

Bir kutuda 2 blister x 10 = 20 tablet.

Bir kutuda 4 blister x 10 = 40 tablet.

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

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No:193 Levent
34394 Şişli-İstanbul
Tel: (0212) 339 10 00
Faks: (0212) 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

216/13

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:10.06.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ