

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİGPRİV oral solüsyon için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Teorik ağırlığı 1860,0 mg olan 1 poşet içeriği;

Etkin maddeler:

- DL-lizin asetil salisilat 1620 mg
(Asetil salisilik asit ekivalenti 900 mg)
- Metoklopramid hidroklorür 10,54 mg
(Anhidr madde cinsinden ekivalenti 10 mg)

Yardımcı madde(ler):

- Aspartam 20 mg
- Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral solüsyon için toz

Beyaz, higroskopik limon kokulu toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MİGPRİV yetişkinlerde baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi migren ile ilişkili semptomların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler (18 yaş ve üzeri) ve yaşlılar:

Migrenin ön belirtilerinin başlamasıyla birlikte bir saşe alınmalıdır.

Eğer semptomlar düzelmezse iki saat sonra bir saşe daha alınabilir. 24 saatte üç saşeden fazla kullanılmamalıdır.

Metoklopramid içerdiği için tedavi 3 aydan daha uzun sürmemelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Uygulama şekli:

Sadece oral kullanım içindir.

Kullanılmadan önce saşe içeriği bir bardak suda tamamen çözündürülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Metoklopramid karaciğerde metabolize olur ve esas olarak böbreklerden elimine edilir. Doz azaltılması gerekebilir. (Bkz. Bölüm 4.4).

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz %50 azaltılmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi ≤ 15 ml/dak. olan hastalarda günlük doz %75 azaltılmalıdır.

Kreatinin klerensi 15 – 60 ml/dak. olan hastalarda günlük doz %50 azaltılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

MİGPRİV'in 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı kontrendikedir.

MİGPRİV'in 1-18 yaş arasındaki çocuklarda ve ergenlerde kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Renal ve hepatik fonksiyonlar ve genel durum göz önünde bulundurularak yaşlı hastalarda doz azaltılması düşünülmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Metoklopramide, salisilatlarla veya içerikteki bileşenlerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık bulunan hastalarda
- Önceden mastositozu olan hastalarda asetil salisilik asit kullanımı şiddetli hipersensitivite reaksiyonlarına (al basması, hipotansiyon, taşikardi ve kusma ile birlikte dolaşım şoku dahil) yol açabilir. Bu hastalarda aspirin ya tek başına ya da gıda ve/veya egzersiz ile birlikte anafilaksiye yol açma potansiyeline sahiptir.
- Aktif, kronik veya nükseden gastrik veya duodenal ülser
- Konjenital veya kazanılmış kanama bozuklukları; GI kanalda obstrüksiyon, hemoraji veya perforasyon.
- Şiddetli hipertansiyon epizot riskine sebep olabileceğinden dolayı onaylanmış veya şüpheli feokromasitoma
- Gebeliğin 3. trimesteri
- Şiddetli gastrointestinal kasılmalar iyileşmeyi olumsuz etkileyeceğinden, piloroplasti veya bağırsak anastomozunu takiben metoklopramid ameliyat sonrası dönemde hemen kullanılmamalıdır (3-4 gün kadar).
- Ekstrapiramidal bozukluk riskini artırması nedeniyle 1 yaşından küçük çocuklarda (Bkz. Bölüm 4.4)
- Nöroleptik veya metoklopramid ile indüklenmiş tardif diskinezi öyküsü olanlarda,
- Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda.
- Epilepsi (sıklığın ve şiddetin arttığı krizler) varlığında.
- Parkinson hastalığı olanlarda.
- Levodopa ya da dopaminerjik agonistlerle kombinasyon (Bkz. Bölüm 4.5).
- Metoklopramid veya NADH sitokrom b5 redüktaz eksikliği ile görülen bilinen methemoglobinemi (kanın oksijen taşıma özelliğinin bozulmasına yol açan kan hastalığı) öyküsü olanlarda.
- Aspartam içermesi nedeniyle fenilketonüri olgularında kesinlikle kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Eğer kusma devam ederse, serebral irritasyon gibi altta yatan başka bir bozukluk olasılığına karşı hasta yeniden değerlendirilmelidir.

Salisilatlar duyarlı bireylerde astım ataklarını artırabildiğinden, MİGPRİV duyarlılık reaksiyonları gelişebilen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bunlar; astım ya da rinitli hastalar, atopi veya nazal polip hikayesi olan hastalar ve ayrıca NSAİİ'lere veya diğer salisilatlarla duyarlılığı olduğu bilinen hastalardır.

Gastrointestinal ülser veya GI hemoraji hikayesi olan veya hafif-orta hepatik yetmezlik, gut, menoraji olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

İntrauterin kontraseptif aletleri kullanan hastalar ve fazla miktarda alkol tüketen hastalarda kullanımında dikkat edilmesi gerekir.

Yüksek ateşi olan çocuklara verildiğinde, asetilsalisilik asit (ASA) ile Reye sendromu arasında olası bir ilişki vardır. Reye sendromu çok seyrek görülen, beyni ve karaciğeri etkileyen ve ölümcül olabilen bir hastalıktır. Bu sebeple aspirin 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır ve 16 yaş ve altı çocuklarda eğer ateş var ise kullanımından kaçınılmalıdır. MİGPRİV 1 yaşın altındaki hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3) .

Renal bozukluğu olan hastalarda metoklopramidin total klerensi azaldığından ve eliminasyonu uzadığından önemli derecede renal yetmezliği olan hastalarda kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

Metoklopramid, feokromasitomali hastalarda akut hipertansif yanıtı artırabilir.

Özellikle çocuklarda ve genç yetişkinlerde metoklopramid kullanımı ile ekstrapiramidal bozukluklar meydana gelebilir. Bu reaksiyonlar genellikle tek bir dozdan sonra ve tedavinin başında oluşabilir. Ekstrapiramidal semptomların olması durumunda metoklopramid derhal kesilmelidir. Bu etkiler genellikle ilaç tedavisinin kesilmesinden sonra tamamen geri dönüşlüdür fakat semptomatik bir tedaviye ihtiyaç duyulabilir (çocuklarda benzodiazepinler ve/veya yetişkinlerde antikolinergik anti-Parkinson ürünler).

Doz aşımından kaçınmak için, kusma ve dozun reddi olsa bile her bir metoklopramid uygulaması arasında Bölüm 4.2’de belirtilen en az 6 saatlik zaman aralığına uyulmalıdır. Metoklopramid ile uzatılmış tedavi, özellikle yaşlılarda potansiyel olarak geri dönüşümsüz tardif diskineziye neden olabilir. Tardif diskinezi riski nedeniyle tedavi 3 ayı geçmemelidir (Bkz. Bölüm 4.8). Tardif diskineziye ait klinik belirtiler görülürse tedavi kesilmelidir.

Metoklopramid monoterapisi yanı sıra nöroleptiklerle kombinasyonlarında nöroleptik malign sendrom bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Nöroleptik malign sendrom görüldüğünde acilen metoklopramid kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Altta yatan nörolojik durumları olan hastalara ve diğer merkezi etkili ilaçlarla tedavi edilen hastalara özel dikkat gösterilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3).

Parkinson hastalığının belirtileri metoklopramid ile şiddetlenebilir.

Metoklopramid ile NADH sitokrom b5 redüktaz eksikliğine bağlı olabilen methemoglobinemi bildirilmiştir. Methemoglobinemi durumunda, MİGPRİV hemen ve sürekli olarak kesilmelidir ve uygun tedaviye (örneğin metilen mavisi ile tedavi) başlanmalıdır.

Atopi hikayesi (astım dahil) veya porfiri hikayesi olan hastalarda MİGPRİV kullanımı esnasında dikkatli olunmalıdır.

Hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Özellikle intravenöz yolla metoklopramid enjeksiyon uygulaması sonrasında dolaşım bozukluğu, ciddi bradikardi, kardiyak arrest ve QT uzaması gibi ciddi kardiyovasküler istenmeyen etkiler rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Yaşlı hasta popülasyonuna, kardiyak iletim bozuklukları olan hastalara (QT uzaması dahil), düzeltilmemiş elektrolit dengesizliği olan hastalara, bradikardi ve QT aralığını uzattığı bilinen diğer ilaçları alan hastalara özellikle intravenöz yoldan metoklopramid uygulaması sırasında çok dikkat edilmelidir.

Advers etki (örn. hipotansiyon, akatizi) riskini azaltmak için intravenöz dozlar yavaşça bolus şeklinde (en az 3 dakika boyunca) uygulanmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Metoklopramid ile ilişkili etkileşimler

Alkol:

Alkol metoklopramidin sedatif etkisini potansiyelize eder.

Antikolinergikler ve morfin türevleri:

Antikolinergikler ve morfin türevleri metoklopramidin gastrointestinal motilitesi üzerine etkisini antagonize eder.

Merkezi sinir sistemi depresanları, morfin türevleri, hipnotikler, anksiyolitikler, sedatif H1 antihistaminikler, sedatif antidepressanlar, barbitüratlar, klonidin ve ilgili ilaçlar:

SSS depresanları ile metoklopramidin kombine kullanımı sedatif etkinin artması ile sonuçlanabilir.

Lityum:

Lityum kullanan hastalarda metoklopramid toksisite artışına yol açabilir.

Antipsikotikler:

Antipsikotikler ile metoklopramidin kombine kullanımı ekstrapiramidal etkilerin artışı ile sonuçlanır.

Serotonerjik ilaçlar.

SSRI gibi serotonerjik ilaçlarla birlikte metoklopramid kullanımı serotonin sendromu riskini artırabilir.

MAO inhibitörleri:

MAO inhibitörü kullanan hastalara metoklopramid uygulanmaması önerilir.

Metoklopramid prokinetik etkisi nedeniyle bazı ilaçların emilimi değişebilir (Bkz. Bölüm 5.1):

Digoksin:

Metoklopramid digoksinin gastrik absorpsiyonunu azaltır. Bu sebeple doz ayarlaması gerekli olabilir.

Siklosporin:

Metoklopramid siklosporinin biyoyararlanımını (C_{maks} değerini %46'ya kadar ve maruz kalmayı %22'ye kadar) artırır. Doz ayarlaması gerekebilir. Bir çalışmada metoklopramid ile birlikte uygulandığında, siklosporin için doz gereksiniminin %20 azaltılması gerektiği bildirilmiştir.

Mivakuryum ve suksametoniyum:

Metoklopramid enjeksiyonu (plazma kolinesterazın inhibisyonu yoluyla) nöromusküler bloğunun süresini uzatabilir.

Güçlü CYP2D6 inhibitörleri:

Fluoksetin ve paroksetin gibi kuvvetli CYP2D6 inhibitörleri ile birlikte uygulandığında metoklopramid maruziyeti artmıştır. Klinik önemi belli olmamakla birlikte, hastalar advers reaksiyonlar için izlenmelidir.

Levodopa:

Levodopa veya dopaminerjik agonistler ve metoklopramid birbirinin mutlak antagonistidir. Birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Salisilat ile ilişkili etkileşimler

Antikoagülanlar:

Salisilatlar antikoagülanların etkisini artırabilir.

Oral antidiyabetik ajanlar:

Salisilatlar oral antidiyabetik ajansların etkisini artırabilir.

Antiepileptikler:

Salisilatlar fenitoin, sodyum valproatın etkisini artırabilir.

Karbamazepin ile birlikte kullanımında bir nörotoksisite bildirimi mevcuttur.

Antimetabolitler:

Salisilatlar metotraksatın etkisini artırabilir.

İmmunomodülatör ajanlar:

Salisilatlar alfa-interferonun etkisini inhibe edebilirler.

Salisilatlar diğer NSAİİ'ler, antiasitler ve glukokortikosteroidler ile etkileşime girerek kan salisilat konsantrasyonunu düşürebilirler. Tedavi sonlandırıldığında yüksek seviyelere neden olabilirler.

Diüretikler ve ürikozüriklerin etkisi salisilatlar tarafından etkilenebilir.

Diğer antitrombosit ilaçlar:

Klopidogrel ve tiklopidin ile birlikte kullanım kanama riskini artırabilir.

Lökotrien antagonistleri:

Aspirin, zafirlukastın plazma konsantrasyonu artırabilir.

Mifepriston:

Mifepriston salisilatlarla etkileştiği teorik gerekçelere dayandırılmaktadır.

Bromokriptin:

Metoklopramid kanda prolaktin düzeyinin artırdığından, bromokriptin gibi hipoprolaktinematik etkili ilaçlarla etkileşebilir.

Deneysel veriler, ibuprofen ile aspirinin birlikte kullanılması halinde, ibuprofenin düşük dozda aspirin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini inhibe edebileceğini ileri sürmüştür (Bkz. Bölüm 5.1). Ancak, bu konuda sınırlı veri olması ve *ex-vivo* verilerin klinik duruma ekstrapolasyonu ile ilgili belirsizlikler nedeniyle, düzenli ibuprofen kullanımı ile ilgili kesin sonuca varılamaz ve ibuprofenin ara sıra kullanımı ile ilgili herhangi bir klinik etki olası değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi birinci ve ikinci trimester için: C

Gebelik kategorisi üçüncü trimester için: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Intrauterin kontraseptif aletleri kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlarda asetilsalisilik asidin teratojenik etkileri kaydedilmiş olmasına rağmen, insanlarda böyle etkiler gözlenmemiştir.

Metoklopramid ile de teratojenik etkiler gözlenmemiştir: Gebe hastalardan (>1000) alınan veriye göre; gebeliğin ilk trimesteri boyunca malformatif ya da feto/neonatal toksisite görülmemiştir. Diğer trimester dönemlerinde ise sınırlı sayıda gebe hastadan (>300) alınan veriye göre neonatal toksisite görülmemiştir. Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi görülmemiştir.

3. trimesterde; asetilsalisilik asit gibi prostaglandin sentez inhibitörlerinin kullanımı fetüste duktus arteriosusun erken kapanmasına sebep olabilir. Bu sebeple MİGPRİV gebeliğin 3. trimesteri boyunca kullanımı kontrendikedir.

İlk ve ikinci trimesterde kullanım diğer bütün ilaçlarda olduğu gibi, ilacın yararının zararından fazla olduğu durumlarda doktorun tavsiyesi doğrultusunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Asetilsalisilik asit ve metoklopramid anne sütüne geçer ve bebekte advers etkilere sebep olabilir. Bu nedenle laktasyon döneminde kullanılması tavsiye edilmemektedir. MİGPRİV tedavisinin bırakılması ya da emzirmenin kesilmesi konusunda karara varılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi belirtilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MİGPRİV sersemlik, baş dönmesi, diskinezi ve distonilere yol açabilir. Bu etkiler SSS depresanları veya alkolle potansiyelize olabilir. Eğer bu etki oluşursa hastalar araç ve makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen olaylar aşağıda sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Farklı organ sistemlerinde; Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor:

Kanama zamanında uzama, trombosit yapışma özelliğinde azalma, trombositopeni, demir eksikliği, hipotrombinemi, hemolitik anemi, agranülositoz, özellikle yenidoğanlarda methemoglobinemi (NADH sitokrom b5 redüktaz eksikliği ile ilişkili olabilir) (Bkz. Bölüm 4.4), özellikle yüksek dozda kükürt salan tıbbi ürünlerin birlikte alınması ile ilişkili sülfhemoglobinemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:

Hipersensitivite reaksiyonları

Bilinmiyor:

Anafilaksi, bronkospazm

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın:

Depresyon

Yaygın olmayan:

Halüsinasyon

Seyrek:

Konfüzyon durumu

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

Uyuklama

Yaygın:

Ekstrapiramidal bozukluklar (özellikle çocuklarda ve genç yetişkinlerde ve/veya önerilen doz aşıldığından, ilacın tek bir dozunun alınmasını takiben bile olabilen) (Bkz. Bölüm 4.4), parkinsonizm, akatizi

Ekstrapiramidal reaksiyonlar yüz kaslarında spazm, trismus, dilde ritmik hareketler, bulbar tip konuşma, okulojirik kriz dahil ekstraokuler kas spazmları, baş ve omuzda doğal olmayan pozisyonlar ve opistotonusu içerir. Genel olarak kas tonusunda artış olabilir. Reaksiyonların çoğu tedaviye başlandıktan sonra 36 saat içinde ortaya çıkar ve etkiler genellikle ilaç kesildikten sonra 24 saat içinde ortadan kalkar. Distonik reaksiyon için tedavi gerektiğinde bir benzodazepin ya da bir antikolinergik anti-Parkinson ilaç kullanılabilir.

Yaygın olmayan:

Distoni, diskinezi, bilinç düzeyinin düşmesi

Seyrek:

Özellikle epilepsi hastalarında konvülsiyon

Bilinmiyor:

Özellikle yaşlı hastalarda, uzun süreli tedavi sırasında veya sonrasında kalıcı olabilen tardif diskinezi, nöroleptik malign sendrom (Bkz. Bölüm 4.4)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan:

Tinnutus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan:

Özellikle intravenöz formülasyon ile bradikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın:

Özellikle intravenöz formülasyonda hipotansiyon

Bilinmiyor:

Şok, feokromasitomalı hastalarda akut hipertansiyon

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor:

Asetilsalisilik asit hipersensitivite reaksiyonu olarak non-kardiyak pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

Diyare, bulantı

Yaygın olmayan:

Dispepsi, gastrik ülser, kusma

Seyrek:

Flatulans

Bilinmiyor:

Üst gastrointestinal hastalıklar: Özofajit, erozif duodenit, erozif gastrit, özofageal ülserasyon, perforasyon

Alt gastrointestinal hastalıklar: İnce (jejunum ve ileum) ve kalın (kolon ve rektum) bağırsak ülserleri, kolit ve intestinal perforasyon

Bu reaksiyonlara hemoraji eşlik edebilir ya da etmeyebilir, asetilsalisilik asidin herhangi bir dozunda ve uyarı semptomları ya da ciddi GI olay öyküsü olmayan hastalarda ortaya çıkabilir.

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor:

Karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatoselüler karaciğer hasarı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor:

Ürtiker

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor:

Tortikolis, omuz deformitesi

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor:

Üratlı böbrek taşları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan:

Amenore, hiperprolaktinemi

Seyrek:

Galaktore

Bilinmiyor:

Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar

Yaygın:

Asteni

Araştırmalar

Bilinmiyor:

Kanama zamanında uzama

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 bildirilmesi 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

Doz aşımı vakalarında, toksik reaksiyonlar temel olarak aspirine yüklenebilir. Salisilat zehirlenmesi, genellikle plazma konsantrasyonlarının >350 mg/L (2.5 mmol/L) olmasıyla alakalıdır. Yetişkin ölümlerinin çoğu, 700 mg/L'ı (95,1 mmol/L) geçen konsantrasyonlardaki hastalarda görülür. 100 mg/kg'dan düşük tekli dozlarda ciddi zehirlenmelerin görülmesi olası değildir.

Semptomlar

Yaygın belirtiler, bulantı, dehidratasyon, kulak çınlaması, vertigo, sağrılık, terleme, ekstremitelerin istemsiz hareketleri ve hiperventilyasyondur.

Vakaların çoğunda asit-baz dengesinde bazı bozukluklar görülür. 4 yaş üstü çocuklarda ve yetişkinlerde, karma bir respiratuar alkaloz ve normal veya yüksek arteriyel pH'lı (normal veya azalmış hidrojen iyonu konsantrasyonu) metabolik asidoz olağandır. 4 yaş ve altı çocuklarda düşük arteriyel pH'lı (yükselmiş hidrojen iyonu konsantrasyonu) baskın bir metabolik asidoz yaygındır. Asidozis kan beyin bariyerinden salisilatların geçişini artırabilir. Yaygın olmayan belirtiler, hematemez, yüksek ateş, hipoglisemi, hipokalemi, trombositopeni, yükselmiş INR/PTR, intravasküler koagülasyon, renal yetmezlik ve non-kardiyak pulmoner ödemdir. Santral sinir sistemi belirtileri, konfüzyon, desoriyantasyon, koma ve konvülsiyonlardır. Çocuklarda yetişkinlerden daha yaygın görülürler. Metoklopramide bağlı olarak ekstrapiramidal bozukluklar, uyku hali, bilinç düzeyinde azalma, konfüzyon, halüsinasyon ve kalp-solunum durması meydana gelebilir.

Non-kardiyak pulmoner ödem akut ve kronik asetilsalisilik asit doz aşımında ortaya çıkabilir.

Tedavi

Bir saat içinde 250 mg/kg'dan daha fazla alan yetişkin hastalara aktif kömür verilir. Plazma salisilat konsantrasyonu ölçülmeli, ciddi zehirlenme olduğu takdirde bu tek başına değerlendirilmemeli, klinik ve biyokimyasal parametrelerde hesaba katılmalıdır. %1.26 sodyum bikarbonat uygulayarak sağlanan üriner alkalizasyonla eliminasyon artırılır. İdrarın pH'ı takip edilmelidir. % 8.4'lük i.v. sodyum bikarbonatla metabolik asidoz dengelenir. Zorunlu diürez, salisilat atılımını arttırmadan yapılmamalıdır, pulmoner ödeme neden olabilir. Ciddi zehirlenmelerde hemodiyaliz bir seçenektir ve plazma salisilat konsantrasyonu >700 mg/L (5.1 mmol/L) olan hastalarda veya ciddi klinik ve metabolik parametrelerle alakalı düşük konsantrasyonlarda göz önünde bulundurulmalıdır. Salisilat toksisite riski artmış 70 yaş üstü veya 10 yaş altı hastalarda daha erken evrelerde diyaliz gerekebilir.

Metoklopramid doz aşımı ekstrapiramidal bozukluklara ve sersemlik, bilinç düzeyinde azalma, konfüzyon, halüsinasyon ve konvülsiyona neden olabilir.

Bilinç düzeyinde azalma, konfüzyon ve halüsinasyonlar ilacı kestikten sonra düzelir.

Metoklopramidten kaynaklanan ekstrapiramidal bozuklukların tedavisi semptomatiktir (çocuklarda benzodiyazepinler ve/veya yetişkinlerde antikolinergik anti-Parkinson ilaçları). Bu semptomatik tedavi ve kardiyovasküler ve solunum fonksiyonları izlemi klinik duruma göre yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezikler / Antiemetikler ve bulantıya karşı kullanılan ilaçlar
ATC kodu: N02BA51

Etki mekanizması

Asetil salisilik asit analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Prostaglandine bağlı periferik sinir uçlarının hassasiyetini azaltmak için prostaglandin sentezini inhibe eder. Asetil salisilik asit ayrıca, trombositlerdeki tromboksan A₂ sentezini bloke ederek trombosit agregasyonunu inhibe eder.

Metoklopramid, efektif bir antiemetiktir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Muskolinik sinapslarda asetilkolin aktivasyonunu artırarak periferik etki gösteren bir kolinerjik agonisttir ve SSS'de "Chemoreceptor trigger zone (CTZ)" da bulunan dopamin reseptörlerini bloke eder.

Lokal etkileri, migren ataklarının en yaygın bozukluğu olan, gastrik boşalmanın ve normal peristaltizmin hızlandırılmasıdır.

Deneysel veriler, ibuprofen ile aspirinin birlikte kullanılması halinde, ibuprofenin düşük dozda aspirin trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini inhibe edebileceğini ileri sürmüştür. Bir çalışmada, 400 mg tek doz ibuprofen uygulanmasının 8 saat öncesi veya 30 dakika sonrası hızlı salınımlı aspirin (81 mg) uygulanması, tromboksan oluşmasında veya trombosit agregasyonunda, aspirinin etkisinin azaldığı ortaya çıkmıştır. Ancak, bu konuda sınırlı veri olması ve *ex-vivo* verilerin klinik duruma ekstrapolasyonu ile ilgili belirsizlikler, düzenli ibuprofen kullanımı ile ilgili kesin sonuca varılamaz ve ibuprofenin ara sıra kullanımı ile ilgili herhangi bir klinik etki olası değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Lizin asetil salisilat:

Emilim ve dağılım:

Sağlıklı kişilerde, lizin asetil salisilat solüsyonunun absorpsiyonu hızlıdır. Asetilsalisilik asit doruk plazma düzeyine 20 dakikada ulaşılır.

Biyotransformasyon:

Lizin asetilsalisilik asit, lizin ve asetil salisilik aside, asetil salisilik asit de hızla salisilik aside hidrolize olur. Plazma salisilatları esas olarak plazma proteinlerine bağlanır ve karaciğerde inaktif metabolitlerine dönüşür.

Eliminasyon:

Salisilik asit ve metabolitleri böbrekler yoluyla itrah edilir. Klerens idrar pH'sının yükselmesiyle artar. Salisilik asidin eliminasyon yarılanma ömrü salisilik asit konjugasyonunun doyurulabilir niteliği nedeniyle doza bağımlıdır ve 500 mg'lık tek dozdan sonra 2 saatten daha kısa sürede dağılır, doz aşımında 20 saatten daha uzun bir süreye çıkar.

Metoklopramid:

Emilim:

Metoklopramid doruk plazma düzeyine, oral uygulamayı takiben ortalama 40 dakika içerisinde ulaşılır. Doruk plazma konsantrasyonları 10 mg doz için. 32mikrogram/L ve 20 mg

doz için 70 mikrogram/L'dir. Ağız yolundan alındığında biyoyararlanımı % 80'dir. Kişiler arasındaki farklılık % 20'lik ilk geçiş etkisi ile ilgilidir.

Dağılım:

Metoklopramid dokulara hızla ve yaygın olarak dağılır. Dağılım hacmi 2,2-3,4 L/kg'dir. Metoklopramidin plazma proteinlerine bağlanma düzeyi düşüktür (% 30).

Biyotransformasyon:

Metoklopramidin plazma eliminasyon yarılanma ömrü 5-6 saattir. Total klerens 0,4- 0,7 L/dakikadır. Metoklopramid insanlarda çok az metabolize olur.

Eliminasyon:

Esas olarak, idrar yoluyla değişmemiş halde ve sülfokonjüгатlı bileşikler (uygulanan dozun % 50'si) şeklinde atılır. Böbrek yetmezliği metoklopramid klerensini önemli ölçüde azaltır ve plazma eliminasyon yarılanma ömrünü uzatır.

Lizin asetil salisilat ve metoklopramid kombinasyonu:

Emilim:

Oral solüsyon olarak uygulandığında, lizin asetil salisilat ve metoklopramid hızla absorbe edilir.

Dağılım:

Migrenden şikayetçi olmayan kişilerde total salisilat, asetilsalisilik asit ve metoklopramid plazma konsantrasyonları, her iki etken madde tek başına uygulandığında kaydedilenlerden farklılık göstermez.

Eliminasyon:

MİGPRİV kullanan migrenli kişilerde, salisilatların ve metoklopramidin eliminasyon yarılanma ömrü normal kişilerdekinden farklı değildir.

Böbrek yetmezliği

Plazma eliminasyon yarılanma ömrü artarken metoklopramidin klerensi ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda %70'e kadar azalır (10-50 ml/dak kreatinin klerensi için ortalama 10 saat ve < 10 ml/dak kreatinin klerensi 15 saat).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer sirozu olan hastalarda, plazma klerensinde %50 azalma ile ilişkili olarak metoklopramid birikiminin olduğu gözlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Lizin asetil salisilat için mutajenik ve karsinojenik potansiyel:

Asetilsalisilik asit sayısız *in vitro* ve *in vivo* prelinik çalışmaya konu olmuştur; bu çalışmaların sonuçlarına dayanılarak bir mutajenik etkiden kuşulanılmasına yol açacak herhangi bir neden belirlenmemiştir.

Sıçan ve farelerde yürütülen uzun süreli çalışmalarda asetilsalisilik asitten kaynaklanan herhangi bir karsinojenik etki kaydedilmemiştir.

Hayvanlarda asetilsalisilik asidin teratojen etkileri kaydedilmiş olmasına rağmen, insanlarda böyle etkiler gözlenmemiştir. Metoklopramid ile de teratojenik etkiler gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glisin

Limon esansı

Aspartam

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen önemli bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

12 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Bu ürün 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

6, 10 ve 20 saşe içeren kutulardadır.

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-SYNTHELABO İLAÇ A.Ş.

No. 193 Levent - İstanbul

İSTANBUL

Tel: (0212) 339 10 00

Faks: (0212) 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

114/31

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.08.2003

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ