

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PARAFON® 250 mg/ 300 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablette, 250 mg klorzoksazon ve 300 mg parasetamol bulunur.

Yardımcı madde(ler):

25 mg buğday gluteni ve 0,60 mg tartrazin (E 102) içermektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Yuvarlak, kenarları kıvrık, bir yüzünde kırma çizgisi, diğer yüzünde "C" amblemi olan sarı-yeşil tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PARAFON®, iskelet adalesindeki ağrı ve spazmla birlikte olan rahatsızlığı iyileştirmek için fizik tedavi, istirahat ve diğer yöntemlere yardımcı olarak aşağıda belirtilen durumlarda kullanılır: lumbago, tortikolis, servikal sendrom, iltihabi veya travmatik adale, tendon ve eklem rahatsızlıkları ve ortopedik işlemler (ekstansiyon, yerine koyma vs.) esnasında.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi: PARAFON®'un yetişkinlerde mutlak başlangıç dozu, 3-4 defa 2 tablettir; sonradan genellikle 3-4 defa 1 tablete indirilebilir.

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

Uygulama şekli: Tabletler bir bardak su ile birlikte yutulur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği: Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. PARAFON® içerdiği parasetamol nedeniyle şiddetli böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon: 12 yaşın altındaki çocuklarda etkililiği ve güvenliliği ispatlanmamıştır. Bu nedenle, 12 yaşın altında kullanılmaz.

Geriatrik popülasyon: Geriatrik popülasyonda özel bir kullanımı yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Klorzoksazon ve parasetamole ya da ilacın bileşiminde bulunan diğer maddelere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Karaciğer yetmezliğinde,
- Böbrek yetmezliğinde,

- Akut porfiride,
- Çölyak hastalığında

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Anemisi olanlar, akciğer hastaları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır.
- Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.
- Hepatotoksisite: Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur. Önceden mevcut hepatik hastalığı bulunan hastalar için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir. Klorzoksazon alan hastalarda nadiren, ölümcül olabilen, ciddi karaciğer toksisitesi bildirilmiştir. Mekanizması bilinmemekle birlikte idiyosinkratik ve öngörülemeyen gibi görünmektedir. Bu nadir olaya hastaları eğilimli kılan faktörler bilinmemektedir. Hastalar, hepatotoksisitenin ilk işaret ve/veya belirtilerini (ateş, döküntü, iştahsızlık, bulantı, kusma, yorgunluk, sağ üst kadranda ağrı, koyu renkli idrar veya sarılık gibi) bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Eğer bu işaret veya belirtilerden herhangi biri gelişirse klorzoksazon kullanımı hemen kesilmelidir. Eğer hastada karaciğer enzimleri (örneğin; AST, ALT, alkalen fosfataz) veya bilirubin seviyelerinde anormallik oluşursa da klorzoksazon kullanımı kesilmelidir.
- 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. Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, parasetamolu 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.
- Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 10 ml/dakika) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/ risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir. Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.
- 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 parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.
- Orta düzeyde alkol ile birlikte eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Kronik ciddi alkol bağımlıları, aşırı parasetamol kullanımından kaynaklanan artmış karaciğer toksisitesi riski altında olmalarına karşın bununla ilgili raporlar seyrek. Raporlar, hemen hemen her zaman, ciddi kronik alkolik vakaları, önerilen dozları çoğu

kez aşan parasetamol dozajları ve sıkça önemli düzeydeki doz aşımı ile ilgilidir. Doktorlar, düzenli olarak çok miktarda alkol tüketen hastalarını önerilen parasetamol dozlarını aşmamaları konusunda uyarmalıdır.

- Parasetamol içeren diğer ilaçların PARAFON® ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.
- Parasetamolu 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 Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.
- PARAFON®, allerjisi bilinen veya ilaçlara allerji hikayesi olan hastalarda ihtiyatla kullanılmalıdır. Eğer kızarma, ürtiker veya cilt kaşınması gibi hassasiyet reaksiyonları görülürse ilaç kesilmelidir.
- PARAFON® kullanımı, sersemlik hali yapabilir ve alkol veya diğer merkezi sinir sistemi depresanlarının birlikte kullanımı sersemliği artırabilir.
- 3 – 5 gün içinde yeni belirtilerin oluşması ya da ağrının ve/veya ateşin azalmaması halinde, parasetamol kullanmaya son vererek doktorunuza danışınız.
- PARAFON®, tartrazin (E102) içerdiğinden hassas kişilerde allerjik reaksiyona sebep olabilir.
- PARAFON®, buğday gluteni içerdiğinden çölyak hastaları tarafından kullanılmamalıdır.
- Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Alkol ve/veya Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'inde depresyon yapan ilaçlarla birlikte kullanıldığında klorzoksazon, MSS depresyonuna bağlı sersemliği artırabilir.

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 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 yarılanma 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Düzenli PARAFON® kullanımı esnasında gerekiyorsa uygun ve etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Klorzoksazonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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.

PARAFON®, mutlaka gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Emziren annelerde güvenliliği ispatlanmadığından laktasyon dönemi boyunca PARAFON® kullanımı önerilmemektedir. Klorzoksazonun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Parasetamol anne sütüne geçmektedir ancak terapötik dozlarda bebek üzerinde advers etkisinin olması muhtemel değildir. Yine de emziren anneler mutlaka gerekli olmadıkça ve bu gereklilik hekim tarafından belirtilmedikçe PARAFON® kullanmamalıdır ya da PARAFON® kullanımı zorunlu ise emzirmeye ara vermelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

PARAFON® ile deney hayvanlarında üreme çalışmaları yapılmamıştır. Gebe kadınlara uygulandığında PARAFON®'un fetal hasara sebep olup olmadığı veya üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PARAFON® kullanımı baş dönmesi ve sersemlik yapabilir; bu nedenle araç ve makine kullanan hastalar dikkatli olmalıdır. Düzenli PARAFON® kullanımı esnasında dikkat gerektiren işlerin yapılması önerilmez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers deneyimler, 500 mg klorzoksazon ile yapılan kontrollü, çoklu doz uygulanan bir klinik çalışmada rapor edilmiştir. Toplamda, klorzoksazon alan 894 hastanın %26'sında ve plasebo alan 151 hastanın %11'inde en azından bir advers olay görülmüştür. Plasebo ile tedavi edilen grupla kıyaslandığında, klorzoksazon ile tedavi edilen grupta baş dönmesi ve sersemlik bildirilen hastaların yüzdesi anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Aşağıdaki advers olaylar klorzoksazon alan hastaların $\geq$ %1'inde (sıklık belirtilmiştir) veya %1'inden azında meydana gelmiştir. Ancak bu advers olaylar, hastaların çalışmadan çıkarılmasıyla sonuçlanmıştır; olası, veya muhtemel olarak veya kesinlikle klorzoksazonla ilişkili bulunmuştur.

Çok yaygın ($\geq$ 1/10); yaygın ($\geq$ 1/100 ila $\leq$ 1/10); yaygın olmayan ($\geq$ 1/1.000 ila $\leq$ 1/100); seyrek ($\geq$ 1/10.000 ila $\leq$ 1/1.000); çok seyrek ($\leq$ 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Vücut sistemi	Yaygın	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	Anksiyete, sersemlik, baş dönmesi, baş ağrısı, sinirlilik, parestezi, vertigo	Anormal düşünceler, konfüzyon, depresyon, duygusal değişkenlik, hipotoni, insomnia
Kardiyovasküler hastalıklar		Taşikardi, vazodilatasyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Öksürüğün artması, dispne, grip semptomları, rinit
Gastrointestinal hastalıklar	Karın ağrısı, iştahsızlık, diyare, dispepsi, flatulans, melena, bulantı	Konstipasyon, ağız kuruluğu, susama, kusma
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaşınıtı, döküntü, ciltte renk değişikliği	Terleme
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Poliüri	İdrara çıkma sıklığının artması, menoraji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni, vücut ağrısı, ödem	Üşüme

Pazarlama sonrası deneyim

Klorzoksazon içeren ürünler 30 yıldan uzun süredir pazarlanmaktadır. Klorzoksazon içeren ürünler 45 milyonun üzerinde hasta tarafından kullanılmış ve iyi tolere edilmiştir. Aşağıdaki ek advers olaylar ilacın pazara verilmesinden itibaren bildirilmiştir:

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Sersemlik hissi

Yaygın olmayan: Hipotoni

Bilinmiyor: Aşırı uyarılma

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Kusma

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama

Bilinmiyor: Hepatotoksisite

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Alerjik tipte cilt döküntüleri (kaşıntı/ürtiker)

Bilinmiyor: anaflaktik reaksiyonlar, anjiyonörotik ödem, ekimoz, peteşi

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: Klorzoksazonun fenolik metabolitine bağlı olarak idrarın turuncu veya mor-kırmızı renk alması

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor: Kırıklık

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları/bozuklukları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, anafilaksi

Çok seyrek: Lyell sendromu

Bilinmiyor: Bronkospazm, pozitif alerji testi, immün trombositopeni

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, somlonans, parestezi

Bilinmiyor: Santral sinir sistemi stimülasyonu, ensefalopati, insomni, tremor

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri

Seyrek: Analjezik astım sendromu da dahil astım ve Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: bulantı, kusma, dispepsi, flatulans, karın ağrısı, konstipasyon

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama

Seyrek: İshal

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek: Çok miktarda alındığında hepatik bozukluk

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).

Bu belirti ilacın kesilmesiyle kaybolur.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Klorzoksazon: Aşırı dozda başlangıçta bulantı, kusma veya ishale birlikte sersemlik, baş dönmesi, bayılma hissi veya baş ağrısı görülebilir. Sonra kırıklık veya tembelliği takiben belirgin adale tonusu kaybı istemli hareketleri imkansızlaştırır. Derin tendon refleksleri azalabilir veya kaybolabilir. Duyular korunur ve periferik his kaybı yoktur. Hızlı, düzensiz, interkostal ve substernal çekilme ile birlikte solunum depresyonu ortaya çıkabilir. Kan basıncı düşer; fakat, şok görülmemiştir.

Parasetamol: Akut parasetamol doz aşımında, doza bağımlı, potansiyel olarak ölümcül olabilen hepatik nekroz en ciddi etkidir. Renal tübüler nekroz, hipoglisemi, koma ve trombositopeni de gelişebilir. Yetişkinlerde, tek seferde 10 g'dan daha az parasetamol alımıyla görülen doz aşımalarında parasetamolden kaynaklanan hepatotoksisite gelişmesi ve tek seferde 15 g'dan daha az parasetamol alımıyla görülen doz aşımalarında ölümlerin ortaya çıkması olası değildir. Küçük çocukların parasetamol doz aşımının hepatotoksik etkisine karşı yetişkinlerden daha dirençli görüldüğü dikkat çekicidir. Buna rağmen, parasetamol doz aşımından şüphelenilen her yetişkin veya çocukta aşağıda özetlenen tedbirler uygulanmalıdır. Potansiyel bir hepatotoksik doz aşımını takip eden ilk belirtiler gastrointestinal tahriş, kusma, iştahsızlık, terleme ve genel kırıklığı içerebilir. Hepatik toksisitenin klinik ve laboratuvar bulguları parasetamol alımı sonrası 48-72 saate kadar belirgin olmayabilir.

Tedavi

Eğer yakın zamanda alınmışsa hasta kusturulur veya midesi yıkanır ve sonra aktif kömür verilir.

Parasetamolün antidotu olan N-asetilsistein, mümkün olan en kısa sürede, tercihen aşırı doz alımını takiben 16 saat içerisinde, her halükarda 24 saat içerisinde uygulanmalıdır. Eğer aktif kömür uygulanmışsa, N-asetilsistein uygulamasından önce aktif kömür uzaklaştırılana kadar mide lavajı yapılmalıdır.

Sonraki tedavi tamamiyle destekleyicidir: solunum depresyonu varsa oksijen ve suni solunum, hipotansiyon varsa dekstran, plazma veya norepinefrin gibi vazopressörler tatbik edilir. Kolinerjik ilaçlar veya analeptikler faydasızdır ve kullanılmamalıdır. Ciddi aşırı dozlarda parasetamole bağlı karaciğer toksisitesinden şüphelenmelidir.

Mümkün olan en kısa sürede, ancak parasetamol alımını takip eden 4 saatten daha erken olmamak kaydıyla bir serum parasetamol konsantrasyonu elde edilmelidir. Alınan ilacın miktarıyla ilgili hasta tahminleri bilindiği gibi güvenilir değildir. İlk olarak karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır ve 24 saatlik aralıklarla tekrarlanmalıdır. İyileşmeyi takiben, rezidüel, yapısal veya fonksiyonel hepatik anormallikler görülmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Santral etkili kas gevşetici ilaçlar,
ATC kodu: M03BB03

PARAFON®, klorzoksazonun kas gevşetici etkisi ile periferik etkili bir analjezik olan parasetamolü bir araya getirmektedir.

Klorzoksazon, iskelet adalesinin ağrılı durumları için merkezi etkili adale gevşetici bir ajandır. Hayvan denemeleri ve insanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler, klorzoksazonun çeşitli sebeplerle ortaya çıkan adale spazmlarının gelişimi ve devamında rolü olan multisinaptik refleks kavislerini, başlıca omurilik ve beyin subkortikal bölgesinde engellediğini göstermiştir. Bu engellemenin sonucu; iskelet adalesi spazmının azalması ile birlikte, ağrının azalması ve tutulmuş adalelerin hareket yeteneğinin artmasıdır.

PARAFON®, klorzoksazonun iyi tolere edilen adale spazmını gevşetici ve nonsalisilat analjezik parasetamolün ağrı kesici etkisi sayesinde, iskelet adalesi hastalıklarının çoğunda bulunan ağrı, gerginlik ve hareket sınırlamasını gidererek semptomatik iyileşme sağlar.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Klorzoksazon:

Emilim: Klorzoksazon ağızdan alındıktan genellikle 30 dakika sonra plazmada saptanır ve 1-2 saat içerisinde doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. 500 mg klorzoksazonun çoklu oral dozlarını takiben yaklaşık 15-17 mikrogram/ml'lik ortalama doruk plazma konsantrasyonları elde edilir. Genellikle etki başlangıcı ilacın uygulanmasından sonraki 4 saat içinde ortaya çıkar.

Dağılım: Klorzoksazon için ortalama görünür dağılım hacmi 0,31 l/kg'dır.

Biyotransformasyon: Klorzoksazon karaciğerde inaktif metabolit olan 6-hidroksiklorzoksazona metabolize edilir. Bu metabolit, esas olarak glukuronid konjugatı şeklinde böbreklerden atılır. Ayrıca idrarın rengini değiştirebilen bir aminofenol metaboliti de saptanmıştır.

Eliminasyon: Klorzoksazonun eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık olarak 1-2 saattir. Klorzoksazon dozunun %6'dan daha az bir miktarı 24 saat içerisinde idrarla değişmeden atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalar: Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 40-75 ml/dakika) klorzoksazonun ne görünür eliminasyonunda ne de biyoyararlanımında sağlıklı yetişkinlerde görülenden anlamlı bir farklılık bulunur.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar: Sınırlı sayıdaki klinik veri, serum albümini genellikle $\leq 3,5$ g/dl olan karaciğer bozukluğu bulunan hastaların klorzoksazonu daha yavaş oranda metabolize ettiğini göstermektedir. Bu durum, sağlıklı yetişkinlerde olduğundan daha fazla ilaç birikimine neden olur.

Parasetamol:

Emilim:

Parasetamolün absorpsiyonu başlıca ince barsaklardan pasif difüzyon ile olur. Gastrik boşalma, oral uygulanan parasetamol absorpsiyonu için hız sınırlayıcı bir basamaktır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonu formülasyona bağlı olarak genellikle oral uygulamadan sonra 30 ila 90 dakika arasında meydana gelir. Parasetamol değişken bir oranda ilk geçiş metabolizmasına uğradığı için oral uygulamadan sonra sistemik dolaşımında tam olarak bulunmaz. Erişkinlerdeki oral biyoyararlanımının uygulanan parasetamol miktarına bağlı olduğu görülmektedir. Oral biyoyararlanım 500 mg'lık dozdan sonra %63 iken, 1 veya 2 g (tablet formu) dozundan sonra yaklaşık %90'a yükselir.

Dağılım:

Parasetamol birçok vücut sıvısına eşit miktarda dağılır; tahmini dağılım hacmi 0.95 l/kg'dır. Terapötik dozları takiben parasetamol plazma proteinlerine önemli oranda bağlanmaz. Çocuklardaki dağılım kinetiği (Vd/F) erişkinlerdekine benzerdir.

Biyotransformasyon:

Terapötik dozlardan sonra parasetamolün plazma yarılanma ömrü 1.5-2.5 saat arasındadır. Parasetamol karaciğerde metabolize olur ve insanda çok sayıda metabolitleri tanımlanmıştır. İdrarla atılan majör metaboliti glukuronid ve sülfat konjugatıdır. Parasetamolün %10 kadarı minör bir yolla sitokrom P-450 karma fonksiyonlu oksidaz sistemi (başlıca CYP2E1 ve CYP3A4) ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona 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 hepatoselüler makromoleküllere kovalanarak bağlanan hepatosit asetamidokinonun aşırı birikmesine yol açar. Bu da doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.

Eliminasyon:

Tek dozu (1000 mg i.v.) 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 halinde atılır. Sağlıklı bireylerde terapötik dozun yaklaşık %85-95'i 24 saat içinde idrar ile atılır.

Doğrusallık ve Doğrusal Olmayan Durum:

Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, glutatyon tarafından bağlanır ve nontoksik konjugatlar oluştururlar. Ancak masif doz aşımı halinde, karaciğerin (glutatyon oluşumunu kolaylaştıran ve teşvik eden) SH-donörleri deposu 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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Renal yetmezlikte farmakokinetik: 2-8 saatler arasında ortalama plazma yarılanma ömrü normal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda aynıdır, fakat 8-24 saatler arasında böbrek yetmezliğinde eliminasyon hızı azalır. Kronik renal yetmezlikte glukuronid ve sülfat konjugatlarında belirgin birikme olur. Ana bileşiğin kısıtlı rejenerasyonu ile kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken parasetamol konjugatlarında bir miktar ekstra eliminasyon oluşabilir. Kronik böbrek yetmezliğinde parasetamol doz aralıklarını uzatmak tavsiye edilir. Hemodiyalizde parasetamol plazma düzeyleri azalabileceğinden terapötik kan düzeylerini korumak için ilave parasetamol dozları gerekebilir.

Hepatik yetmezlikte farmakokinetik: Hafif karaciğer hastalığı olan hastalardaki ortalama plazma yarılanma ömrü normal bireylerdekine benzerdir, fakat ciddi karaciğer yetmezliğinde önemli derecede uzar (yaklaşık %75). Bununla beraber, yarılanma ömrünün uzamasının klinik önemi açık değildir; çünkü karaciğer hastalığı olan hastalarda ilaç birikmesi ve hepatoksisite olduğu kanıtlanmamış ve glutasyon konjugasyonu azalmamıştır. Kronik stabil karaciğer hastalığı olan 20 hastaya 13 gün günde 4 g parasetamol verilmesi karaciğer fonksiyonunda bozulmaya yol açmamıştır. Hafif karaciğer hastalığında önerilen dozlarda alındığında parasetamolün zararlı olduğu kanıtlanmamıştır. Bununla beraber, şiddetli karaciğer hastalığında, plazma parasetamol yarılanma ömrü önemli derecede uzamıştır.

Yaşlılarda farmakokinetik: Genç ve yaşlı sağlıklı denekler arasında farmakokinetik parametrelerde gözlenen farklılıkların klinik olarak önemli olduğu düşünülmemektedir. Bununla beraber serum parasetamol yarılanma ömrünün belirgin derecede arttığını (yaklaşık %84) ve parasetamol klerensinin zayıf, hareketsiz ve yaşlı hastalarda sağlıklı genç kişilere nazaran azaldığını (yaklaşık %47) düşündüren kanıtlar vardır.

Çocuklarda farmakokinetik: Çalışmalar 0-2 gün arasındaki yeni doğanlarda ve 3-10 yaş arasındaki çocuklarda parasetamol major metabolitinin parasetamol sülfat olduğunu göstermiştir. Yetişkinlerdeki ve 12 yaş ve üzeri çocuklardaki veriler, major metabolitin glukuronid konjugatı olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, parasetamolün genel eliminasyon hızında veya idrara geçen toplam ilaç miktarında yaşa ilişkin önemli farklılıklar yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klorzoksazon:

Klorzoksazon, oral ya da parenteral olarak altı hayvan türüne uygulanmış ve solunum üzerinde belirgin bir etkisi olmayan bir dozda, bilinç kaybına neden olmaksızın uzun kaslarında tam olarak geri dönüşümlü ve flasid bir felç ve düzeltme refleksinin kaybına neden olmuştur.

Uzun kaslarının felcine ya da düzeltme refleksi kaybına neden olan yaklaşık klorzoksazon dozu (PD₅₀), süspansiyon ve çözeltilerin intraperitoneal ve intravenöz uygulanmasından sonra; çözelti, süspansiyon ve kapsüllerin ise oral yoldan uygulanmasından sonra altı hayvan türü için belirlenmiştir. Yüksek dozları takiben köpeklerde ve kedilerde görülen kusma dışında ciddi bir yan etki gözlenmemiştir.

Klorzoksazonun ana etki mekanizması muhtemelen omurilik ve serebrumun subkortikal bölümündeki polisinaptik yolların depresyonunu içermektedir.

Klorzoksazon düzeltme refleksinin kaybına neden olan dozlarda, nabız, kan basıncı ya da solunum hızı ya da derinliği üzerinde önemli bir etkiye neden olmamıştır.

Klorzoksazonun fizyolojik dağılımına ilişkin çalışmalar, ilacın intestinal yoldan yavaş ve kademeli olarak emildiğini, yaklaşık altı saat boyunca yeterli plazma düzeylerini koruduğunu ve hızla metabolize olduğunu göstermektedir. Yalnızca küçük bir bölümü değişmeden atılmaktadır.

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.

Köpeklerle ve kedilere daha yüksek dozlarda verildiğinde kusmaya sebep olmuştur; bu nedenle bu hayvan cinslerinde oral LD50 değeri saptanamamıştır.

Kronik Toksisite:

Toksik dozların verilmesinin ardından deney hayvanlarında yavaş kilo artışı, diürez, asidüri 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 6.000 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 6.000 ppm kadar olan farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada ise parasetamolün karsinojenik aktivitesini gösteren herhangi bir bulgu saptanamamıştır.

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 ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmistir.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Buğday gluteni
Aerosol OTB
Magnezyum stearat
Mısır nişastası
İndigo karmin
Tartrazin (E 102)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 tabletlik Al/PVC blister ambalajlarda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da artık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Özel bir gereklilik yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

GÜREL İLAÇ TİCARET A.Ş.
Okmeydanı, Boru Çiçeği Sok. No.16
34382 Şişli - İSTANBUL
Tel no: (0212) 220 64 00
Faks no: (0212) 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

131/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.11.1982
Ruhsat yenileme tarihi: 17.11.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
