Aceclofenac, Paracetamol and Chlorzoxazone Tablets

POM

RILIF MR

Composition
Each film coated tablet contains:

Aceclofenac	BP 100mg
Paracetamol	BP 500mg
Chlorzoxazone	USP 375mg

INDICATIONS
RILIF MR is indicated for the relief of pain and inflammation associated with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, low back pains, Tendinitis, Torticolis, Myositis, Bursitis, Sports injuries, Frozen shoulder, Fibrositis, Sprain.

Dosage and administration
The usual dose of RILIF MR is 1 tablet twice daily by mouth. One tablet in the morning and one in the evening. There is some evidence that the dose of RILIF MR should be reduced in patients with hepatic impairment and it is suggested that an initial daily dose of 1 tablet to be taken used. RILIF MR tablets should be swallowed whole with a sufficient quantity of liquids. It can be taken along with food.

Mode of Action
Aceclofenac
Pharmacodynamics
Aceclofenac is a novel NSAID known to exhibit multifactor mechanism of action. Aceclofenac was developed in order to provide a highly effective pain relieving therapy with a side effect profile.

Aceclofenac directly blocks PGE_2 production secretion at the site of imflammation by inhibiting IL-1 & TNF-σ in the inflammatory cells (Intracellular Action). Aceclofenac has been demonstrated to inhibit cyclooxygenase (COX) activity and to suppress the PGE_2 production by inflammatory cells, which are likely to be a primary source of PGE_2. Aceclofenac and 4-hydroxyaceclofenac penetrate the inflammatory cells like polymorphonuclears, monocytes and rheumatoid synovial cells and get hydrolized to the active metabolites diclofenac and 4-hydroxydiclofenac which inhibit IL-1 and TNF-σ released by the inflammatory cells and therefore suppress production of PGE_2 at the site of inflammation.

Aceclofenac stimulates the synthesis of the extracellular matrix of the Human Articular Cartilages. Aceclofenac blocks degeneration and stimulates synthesis of extracellular matrix of cartilages by inhibiting the action of different cytokines. Aceclofenac and the metabolites inhibit IL-6 production by human chondrocytes. This leads to inhibition of increase of inflammatory cells in synovial tissue, inhibition of IL-1 amplification, inhibition of increased MMP synthesis and thus ensuring proteoglycan production. Aceclofenac also inhibits IL-1 and TNF-σ production by human chondrocytes, inflammatory cells and synovial cells and therefore blocks suppression of GAG and collagen synthesis and stimulates growth factor mediated synthesis of GAG and collagen. 4-hydroxyaceclofenac, a metabolite of aceclofenac inhibits pro MMP1 and pro MMP3 produced by synovial cells (Rheumatoid synovial cells) in serum and in synovial fluid and thus inhibits progressive joint destruction by MMPs.
Aceclofenac inhibits Neutrophilic Adhesion & Accumulation at the inflammatory site in the early phase and thus blocks the pro-inflammatory actions of Neutrophils.

Pharmacokinetics
Absorption: After oral administration, aceclofenac is rapidly absorbed and the bioavailability is almost 100%. Peak plasma concentrations are reached approximately 1.25 to 3 hours following ingestion. T_{max} is delayed with concomitant food intake whereas the degree of absorption is not affected.

Distribution: Aceclofenac is highly protein-bound (> 99.7%). Aceclofenac penetrates into the synovial fluid where the concentrations reach approximately 60% of those in plasma. The volume of distribution is approximately 30L.

Metabolism: Aceclofenac is probably metabolized via CYP2C9 to the main metabolite 4-hydroxyaceclofenac. The mean plasma elimination half-life is 4-4.3 hours.

Excretion: Approximately two-thirds of the administered dose is excreted via the urine, mainly as conjugated hydroxymetabolites. Only 1% of an oral single dose is excreted unchanged. A slower rate of elimination of aceclofenac has been detected in patients with decreased liver function after a single dose of aceclofenac. In a multiple dose study using 100 mg once daily, there was no difference in the pharmacokinetic parameters between subjects with mild to moderate liver cirrhosis and normal subjects.
In patients with mild to moderate renal impairment, no clinically significant differences in the pharmacokinetics were observed after a single dose.

Paracetamol
The analgesic and antipyretic actions of paracetamol are similar to those salicylates. Analgesia is mediated peripherally and also centrally where antipyresis is produced by a central action on the hypothalamic regulatory center, It is rapidly and most completely absorbed from the gastrointestinal tract.

Pharmacokinetics
Paracetamol is rapidly and completely absorbed from the gastrointestinal tract after oral administration with peak plasma levels occurring 30 to 60 minutes after administration. It is metabolized in the liver and excreted in the urine mainly as the glucuronide and sulphate conjugates. Less than 5% is excreted as unchanged paracetamol. The elimination half-life varies from about 1 to 4 hours.

Chlorzoxazone
It is a centrally acting skeletal muscle relaxant with sedative properties. It is rapidly and completely absorbed. It is used as an adjuvant in the symptomatic treatment of musculoskeletal conditions associated with disorders of muscle spasms.

Pharmacokinetics
Chlorzoxazone is rapidly absorbed and rapidly eliminated. Average values of elimination half-life and plasma clearance were 1.12 ± 0.48 hr and 148.0 ± 39.9ml/min, respectively when a dose of 750 mg was administered. Analysis of urine samples showed that chlorzoxazone was eliminated from the body as the glucuronide conjugate of the intermediate metabolite 6-hydroxychlorzoxazone to the extent of 74% of the dose.

Contraindications
RILIF MR should not be administered to patients hypersensitive to any of the ingredients or other NSAIDs, or patients with a history of aspitin or NSAID related allergic or anaphylactic reactions or with peptic ulcers or GI bleeding, moderate or severe renal impairment or Asthma.

Warnings & Precautions
Drug interactions: Drug interactions are similar to those observed with commonly used NSAIDs. Aceclofenac may increase plasma concentrations of lithium, digoxin and methotrexate, increase the activity of anticoagulants, inhibit the activity of diuretics, enhance cyclosporin nephrotoxicity and precipitate convulsions when co-administered with quinolone antibiotics. When concomitant administration of potassium sparing diuretics is employed, serum potassium should be monitored. Furthermore, hypo or hyperglycaemia may result from the concomitant administration of aceclofenac and antidiabetic drugs, although this is rare. The co-administration of aceclofenac with other NSAIDs or corticosteroids may result in increased frequency of side effects. Caution should be exercised if NSAIDs and methotrexate are administered within 2-4 hours of each other, since NSAIDs may increase methotrexate plasma levels, resulting in increased toxicity.

General
Close medical surveillance is imperative in patients with symptoms indicative of gastro-intestinal disorders, with a history suggestive of gastrointestinal ulceration, with ulcerative colitis or with Crohn's disease, bleeding diathesis or hematological abnormalities. Gastrointestinal bleeding or ulcerative perforation, haematesis and melaena have in general more serious consequences in the elderly. In rare event, where gastrointestinal bleeding or ulceration occurs in patients receiving RILIF MR, the drug should be withdrawn. Close medical surveillance is also imperative in patients suffering from severe impairment of hepatic function.

OVERDOSAGE
Management of acute poisoning with NSAIDs essentially consists of supportive and symptomatic measures.

RILIF MR should be given with caution to the elderly patients with renal, hepatic or cardiovascular impairment and to those receiving other medication. The lowest effective dose should be used and renal function monitored regularly. As with other NSAIDs, allergic reactions, including anaphylactic/anaphylactoid reactions, can also occur without earlier exposure to the drug. Caution should also be exercised in patients with history of coagulation defects and history of liver dysfunction. Renal and hepatic function and blood counts should be monitored during long term treatment. Persistently elevated hepatic enzyme levels necessitate withdrawal of RILIF MR.

Renal Impairment
Patients with mild renal impairment should be kept under surveillance since the use of NSAIDs may result in deterioration of renal function. The lowest effective dose should be used and renal function monitored regularly.

Hepatic Impairment
Dose of RILIF MR should be reduced in patients with impaired liver function.

If abnormal liver function tests persist or worsen, clinical signs or symptoms consistent with liver disease develop or if other manifestations occur (eosinophilia, rash), RILIF MR should be discontinued. Hepatitis may occur without prodromal symptoms.

Pediatric use
There are no clinical data on the use of RILIF MR in children.

Pregnancy and Lactation
Use of systemic NSAIDs during late pregnancy may lead to delayed labor and premature closure of ductus arteriosus. It has also been found in the breast milk of nursing mothers. There is no information on the use of RILIF MR in pregnant and lactating patients. The drug is not recommended in pregnant and lactating women.

Side Effects
RILIF MR is generally well tolerated.
The majority of adverse reactions reported have been reversible and of a minor nature. The most frequent are gastro-intestinal disorders, in particular dyspepsia, abdominal pain, nausea and diarrhea, and occasional occurrence of dizziness. Dermatological complaints including pruritus and rash and abnormal hepatic enzyme and serum creatinine levels have also been reported. If serious adverse reactions occur, RILIF MR should be withdrawn.

STORAGE CONDITION
Store below 30°C. Protect from light and moisture
KEEP THE MEDICINE OUT OF REACH OF CHILDREN

PRESENTATION
2 Strips of 10 tablets in a carton.

Manufactured for & Distributed by:
medisel (Kenya) Limited
P. O. Box 540, Thika, Kenya.
www.mediselkenya.com

Manufactured by: **DAWA Limited**
Plot No. 7879/8, Baba Dogo Road, Ruaraka.
P.O. Box 16633-00620, Nairobi, Kenya.
Phone: + 254 (020) 3569904
E-mail: info@dawalimited.com

Acéclofénac, Paracetamol et Chlorzoxazone Comprimés

POM

RILIF MR

Composition
Chaque comprimé pelliculé contient:

Acéclofénac	BP 100mg
Paracétamol	BP 500mg
Chlorzoxazone	USP 375mg

Les Indication
RILIF MR est indiqué pour le soulagement de la douleur et de l'inflammation associées la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, la spondylarthrite ankylosin, aux lombalgies, aux tendinites, Torticolis, la Myosite, la bursite, aux blessures sportives, une Épaule gelée, la fibrosite, l'entorse.

Dosage et administration
La dose habituelle de RILIF MR est de 1 comprimé deux fois par jour par voie orale. Un comprimé le matin et un le soir. Il existe des preuves que la dose de RILIF MR doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et il est suggéré d'utiliser une dose quotidienne initiale de 1 comprimé. Les comprimés RILIF MR doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquides. Il peut être pris avec de la nourriture.

Mode D'action
Acéclofénac
Pharmacodynamique
L'acéclofénac est un nouvel NSAID connu pour présenter un mécanisme d'action multifactoriel. L'acéclofénac a été développé afin de fournir un traitement analgésique très efficace avec un profil d'effets secondaires.

L'acéclofénac bloque directement la sécrétion de production de PGE_2 au site de l'inflammation en inhibant l'IL-β et le TNF-σ dans les cellules inflammatoires (Action intracellulaire). Il a été démontré que l'acéclofénac inhibe l'activité de la cyclooxygénase (COX) et supprime la production de PGE_2 par les cellules inflammatoires, qui sont susceptibles d'être une source principale de PGE. L'acéclofénac et le 4-hydroxyacéclofénac pénètrent dans les cellules inflammatoires comme les polymorphonucléaires, les monocytes et les cellules synoviales rhumatoïdes et s'hydrolysent aux métabolites actifs diclofénac et 4-hydroxydiclofénac qui inhibent l'IL-1 et le TNF-σ libérés par les cellules inflammatoires et donc suppriment la production de PGE_2 au site de l'inflammation.

L'acéclofénac stimule la synthèse de la matrice extracellulaire des artilages Carticulaires humains. L'acéclofénac bloque la dégénérescence et stimule la synthése de la matrice extracellulaire des cartilages en inhibant l'action de différentes cytokines. L'acéclofénac et ses métabolites inhibent la production d'IL-6 par les chondrocytes humains. Cela conduit à l'inhibition de l'augmentation des cellules inflammatoires dans le tissu synovial, à l'inhibition de l'amplification de i'IL-1, à l'inhibition de la synthèse accrue de MMP et donc à la production de protéoglycanes. L'acéclofénac inhibe également la production d'IL-1 et de TNF-σ par les chondrocytes humains, dans les cellules inflammatoires et les cellules synoviales et bloque donc la suppression du GAG et de la synthèse du collagène et stimule la synthèse Médie par les facteurs de croissance du GAG et du collagène. Le 4-hydroxyacéclofénac, un métabolite de l'acéclofénac, inhibe les pro MMP1 et pro MMP3 produites par les cellules synoviales (cellules synoviales rhumatoïdes) dans le sérum et dans le liquide synovial et inhibe ainsi la destruction progressive des articulations par les MMP. L'acéclofénac inhibe l'adhésion et l'accumulation neutrophiles au site inflammatoire au cours de la phase précoce et bloque ainsi les actions pro-inflammatoires des neutrophiles.

Pharmacocinétique
Absorption: Après avoir une administration orale, acéclofénac est rapidement absorbé et la biodisponibilité est presque 100%. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 1,25 à 3 heures après l'ingestion. La T_{max} est retardé aved une prise alimentaire concomitante alors que le degré d'absorption n'est pas affecté.

Distribution: L'acéclofénac est fortement lié aux protéines (> 99.7%). L'acéclofénac pénètre dans le liquide synovial où les concentrations atteignent environ 60% de celles du plasma. Le volume de distribution est d'environ 30L.

Métabolisme: l'acéclofénac est probablement métabolisé via le CYP2C9 en son principal métabolite, le 4-hydroxyacéclofénac. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne est de 4 à 4.3 heures.

Excrétion: Environ les deux tiers de la dose administrée sont excrétés par l'urine, principalement sous forme d'hydroxymétabolites conjugués. Seul 1% d'une dose orale unique est excrété sous forme inchangée. Un taux d'élimination plus lent de l'acéclofénac a été détecté chez les patients présentant une fonction hépatique diminuée après une dose unique d'acéclofénac. Dans une étude à doses multiples utilisant 100 mg une fois par jour, il n'y avait aucune différence dans les paramètres pharmacocinétiques entre les sujets atteints de cirrhose hépatique légère à modérée et les sujets normaux. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique n'a été observée après une dose unique.

Paracétamol
Les actions analgésiques et antipyrétiques du paracétamol sont similaires à celles des salicylates. L'analgésie est Médie à la périphérie et également au centre où l'antipyrèse est produite par une action centrale sur le centre régulateur hypothalamique. Il eat rapidement et complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal.

Pharmacocinétique
Le paracétamol est rapidement et complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales se produisant 30 à 60 minutes après l'administration. Il est métabolisé dans le foie et excrété dans l'urine principalement sous forme de glucuronide et sulphate conjugués. Moins de 5% est excrété sous forme inchangée de paracétamol. La demi-vie d'élimination varie d'environ 1 à 4 heures.

Chlorzoxazone
Il s'agit d'un relaxant musculaire squelettique à action centrale avec des propriétés sédatives. Il est rapidement et complètement absorbé. Il est utilisé comme adjuvant dans le traitement symptomatique des troubles musculo-squelettiques associés aux troubles des spasmes musculaires.

Pharmacocinétique
La chlorzoxazone est rapidement absorbée et rapidement éliminée. Les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination et de la clairance plasmatique étaient de 1.12 ± 0.48 h et de 148.0 ± 39.9ml/min, respectivement lorsqu'une dose de 750 mg etété administrée. L'analyse des echantillons d'urine a montré que la chlorzoxazone a été éliminée de l'organisme sous forme de conjugué glucuronide du métabolite intermédiaire 6-hydroxychlorzoxazone à hauteur de 74% de la dose.

Contre-indications
RILIF MR ne doit pas être administré aux patients présentant une hypersensibilité à l'un des ingrédients ou à d'autres NSAID, ou aux patients ayant des antécédents de réactions allergiques ou anaphylactiques liées à l'aspirine ou aux AINS ou présentant des ulcéres gastro-duodénaux ou des saignements gastro-intestinaux, une insuffisance rénale modérée ou sévère ou de l'asthme.

Avertissements et précautions
Interactions médicamenteuses: Les interactions médicamenteuses sont similaires à celles observées avec les NSAID couramment utilisés, L'acéclofénao peut augmenter les concentrations plasmatiques de lithium, de digoxine et de méthotrexate, augmenter l'activité des anticoagulants, inhiber l'activité des diurétiques, améliorer la néphrotoxicité de la cyclosporine et précipiter des convulsions lorsqu'il est co-administré avec des antibiotiques quinolones. En cas d'administration concomitante de diurétiques épargneurs de patassium, la kaliémie doit être surveillée. De plus, une hypo ou une hyperglycémie peut résulter de l'administration concomitante d'acéclofénac et de médicaments antidiabétiques, bien que cela soit rare. La co-administration d'acéclofénac avec d'autres NSAID ou corticostéroïdes peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets secondaires. Il faut être prudent si les NSAIDs et le méthotrexate sont administrés dans un délai de 2 à 4 heures l'un de l'autre, car les NSAIDs peuvent augmenter les taux plasmatiques de méthotrexate, entraînant une toxicité accrue.

Général
Une surveillance médicale étroite est impérative chez les patients présentant des symptômes indicatifs de troubles gastro-intestinaux, avec des antécédents évoquant une ulcération gastro-intestinale, une colite ulcéreuse ou une maladie de Crohn, une diathèse hémorragique ou des anomalies hématologiques. Les saignements gastro-intestinaux ou perforations ulcéreuses, l'hématèse et la méléna ont en général des conséquences plus graves chez les personnes âgées. Dans de rares cas, en cas de saignement ou d'ulcération gastro-intestinale chez les patients recevant RILIF MR, le médicament doit être retiré. Une surveillance médicale étroite est également impérative chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère.

Surdosage
La gestion de l'intoxication aiguë par les AINS consiste essentiellement en des mesures de soutien et symptomatiques.
RILIF MR doit être administré avec prudence aux patients âgés atteints d'insuffisance rénale. hépatique ou cardiovasculaire et à ceux qul recoivent d'autres médicaments. La dose efficace la plus faible doit être utilisée et la fonction rénale doit être surveillée régulièrement. Comme pour les autres AINS, des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoides, peuvent également survenir sans exposition antérieure au médicament. La prudence doit également être exercée chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de la coagulation et des antécédents de dysfonctionnement hépatique. La fonction rénale et hépatique et la numération sanguine doivent être surveillées pendant le traitement à long terme. Des taux d'enzymes hépatiques constamment élevés nécessitent l'arrêt de RILIF MR.

Insuffisance rénale
Les patients présentant une insuffisance rénale légère doivent être maintenus sous surveillance, car l'utilisation d'AINS peut entrainer une détérioration de la fonction rénale. La dose efficace la plus faible doit être utilisée et la fonction rénale doit être surveillée régulièrement.

Insuffisance hépatique
La dose de RILIF MR doit être réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
Si les tests de la fonction hépatique anormale persistent ou s'aggravent, des signes ou symptômes cliniques compatibles avec une maladie du foie se développent ou si d'autres manifestations se produisent (éosinophilie, éruption cutanée), RILIF MR doit être arrêté. Une hépatite peut survenir sans symptômes prodromiques.

Utilisation pédiatrique
Il n'y a pas de données cliniques sur l'utilisation de RILIF MR chez les enfants.

Grossesse et allaitement
L'utilisation d'AINS systémiques en fin de grossesse peut entraîner un retard du travail et une fermeture prématurée du canal artériel. Il a également été trouvé dans le lait maternel des mères allaitantes. Il n'y a aucune information sur l'utilisation de RILIF MR chez les patientes enceintes et allaitantes. Le médicament n'est pas recommandé chez les femmes enceintes et allaitantes.

Effets secondaires
RILIF MR est généralement bien toléré. La majorité des effets indésirables signalés ont été réversibles et de nature mineure. Les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux, en particulier la dyspepsie, les douleurs abdominales, les nausées et la diarrhée, et la survenue occasionnelle de vertiges. Des plaintes dermatologiques, notamment un prurit et une éruption cutanée, ainsi que des taux anormaux d'enzymes hépatiques et de créatinine sérique ont également été signalés. En cas d'effets indésirables graves, RILIF MR doit être retiré.

Condition De Stockage
Conserver en dessous de 30°C. Protégez de la lumière et de l'humidité

GARDEZ LE MÉDICAMENT HORS DE PORTÉE DES ENFANTS

Présentation
2 bandes de 10 comprimés dans une boîte.

Manufactured for & Distributed by:

medisel
(Kenya) Limited
P. O. Box 540, Thika, Kenya.
www.mediselkenya.com

Manufactured by: **DAWA Limited**
Plot No. 7879/8, Baba Dogo Road, Ruaraka.
P.O. Box 16633-00620, Nairobi, Kenya.
Phone: + 254 (020) 3569904
E-mail: info@dawalimited.com