

Војномедицинска академија
Катедра за клиничку, аналитичку и експерименталну токсикологију и фармакологију
Национални центар за контролу тровања
Београд
Црнотравска 17



Број: In. 91- 66
Датум: 05.03.2001.

ФАРМАКОЛОШКО МИШЉЕЊЕ

За помоћно лековито средство **Tedonal[®] mast**

~~За лек~~

На основу закона о производњи и промету лекова (Службени лист СРЈ бр. 18/93), Катедра за клиничку, аналитичку и експерименталну токсикологију и фармакологију Војномедицинске академије и Национални центар за контролу тровања издају фармаколошко мишљење о леку

на захтев

LOTOS, Banatski Karlovac

Катедра за клиничку, аналитичку и експерименталну токсикологију и фармакологију размотрила је мишљење које је израдио проф. др сц. мед. Богдан Бошковић и прихватила га у облику који Вам достављамо.

Шеф катедре за клиничку, аналитичку
и експерименталну токсикологију и
фармакологију

Проф. др сц. мед. Душан Јовановић

D. Jovanović

ПРИЛОГ: Текст мишљења



Farmakološko mišljenje za **Tedonal[®]** mast

Obnova registracije

U vezi vašeg zahteva, a u skladu sa Zakonom o proizvodnji i prometu lekova ("Sl. list SRJ" br. 18/93), dostavljamo vam sledeće farmakološko mišljenje za obnovu registracije pomoćnog lekovitog sredstva **Tedonal[®]** mast:

NAZIV POMOĆNOG LEKOVITOG SREDSTVA

- Fabrički: **Tedonal[®]**
- Generički: metilsalicilat, salicilna kiselina, kapsaicin, kamfor, mentol, ulje eukaliptusa
- Oblik: mast
- Proizvođač: LOTOS, Banatski Karlovac

SASTAV POMOĆNOG LEKOVITOG SREDSTVA

Preparat **Tedonal[®]** proizvodi se u obliku masti za spoljašnju upotrebu i 100 g masti sadrži:

Metil salicilat	8.15 g
Salicilnu kiselinu	1.22 g
Kapsaicin	0.0046 g
Kamfor	1.29 g
Mentol.....	2.72 g
Ulje eukaliptusa	0.50 g

i pomoćne supstance za izradu masti: maslinovo ulje, izopropanol, boja Brilliant Green C.I.42040 i beli vazelin (Lotos, 2000).

OPŠTI NAUČNO STRUČNI PODACI O POMOĆNOM LEKOVITOM SREDSTVU

Osnovna svojstva i način dobijanja.

Metilsalicilat ili metilni estar salicilne kiseline (Methylis salicylas) hemijski je metil 2-hidroksi benzoat, bruto formule $C_8H_8O_3$ i molekulske mase 152.1. To je bistra, bezbojna do žućkasta, uljasta tečnost, svojstvenog i izrazitog aromatičnog mirisa (Olson, 1990), na jeziku peče (Ph Eur, 1997; JP XIII, 1996). Meša se sa etanolom, etrom, hloroformom, masnim i etarskim uljima, a vrlo teško se rastvara u vodi. Koristi se u srednjoj koncentraciji od 10% kao antireumatik. Oficinalan je po Jugoslovenskoj farmakopeji (Ph Jug, 1984). Oficinalan je po farmakopejama Japana i Poljske a i po Evropskoj koja je službeno prihvaćena i u našoj zemlji, kao i po Nacionalnim formulama SAD (Parfitt, 1999). Neke farmakopeje pored sintetski dobijenog metil salicilata dozvoljavaju i onaj koji se dobija iz lišća *Gaultheria procumbens* (*Ericaceae*) i kore *Betula lenta* (*Betulaceae*). Kada se dobija na taj način, to mora biti naznačeno u deklaraciji (Reynolds, 1993; Billups, Billups 1999).

Salicilna kiselina hemijski je 2-hidroksibenzoeva kiselina, bruto formule $C_7H_6O_3$ i molekulske mase 138.1. Javlja se u obliku belih, lakih igličastih kristala, bez mirisa, sladunjava, a zatim nakiselog i oštrog ukusa. Lako se rastvara u etanolu i etru, a teško u vodi i masnim uljima. Upotrebljava se u koncentraciji od 2% kao antiseptik i 10% kao keratolitik. Čuva se u dobro zatvorenim posudama zaštićeno od svetlosti (Ph Jug, 1984). Oficinalna je po farmakopejama SAD, Kine, Japana, Poljske, Internacionalnoj, kao i kod nas prihvaćenoj Evropskoj (Parfitt, 1999), a i po važećoj Jugoslovenskoj farmakopeji Ph Jug IV (1984). Nalazi se na najnovijoj Listi neophodnih lekova Svetske zdravstvene organizacije (WHO, 1999).

Kapsaicin je hemijski (*E*)-8 metil-*N*-vanililnon-6-enamid, bruto formule $C_{18}H_{27}NO_3$ i molekulske mase 305.4. Aktivni je princip osušenog zrelog ploda biljke *Capsicum spp.* (Reynolds, 1993). Oficinalan je po farmakopejama Austrije, Italije, Japana Nemačke, i Švajcarske. Američka farmakopeja uključuje capsicum oleoresin (Parfitt, 1999).

Kamfor je hemijski 1.7.7-trimetil-biciklo-(1.2.2)-heptan-2-on, bruto formule $C_{10}H_{16}O$ i molekulske mase 152.2. Dobija se sintetski ili destilacijom s vodenom parom iz osušenog debla, granja i lišća *Cinnamomum camphora L., Nees et Ebermayer, Lauraceae* (Ph Jug, 1984). To su bezbojni, ili beli žilavi, kristalni komadi ili beli kristalni prašak, mastan pod rukom, svojstvenog prodornog mirisa, oštrog i slabo gorkog ukusa, na jeziku peče a zatim izaziva osećaj hladnoće. Vrlo lako se rastvara u etanolu, hloroformu i etru, lako u masnim i etarskim uljima, a teško u vodi. Oficinalan je po Evropskoj farmakopeji koja je službeno prihvaćena i u našoj zemlji, po farmakopejama Kine, Japana, Poljske i SAD (Parfitt, 1999).

Mentol je hemijski 2-izopropil-5-metilcikloheksan-1-ol, bruto formule $C_{10}H_{20}O$ i molekulske mase 156.3. Javlja se u obliku bezbojnih, igličastih kristala, svojstvenog osvežavajućeg mirisa i ukusa, na jeziku pali i izaziva osećaj hladnoće. Vrlo lako se rastvara u etanolu, hloroformu i etru, petroletru i sirćetnoj kiselini, lako u parafinskom ulju, masnim i etarskim uljima, a vrlo teško u vodi. Isparava na običnoj temperaturi (Ph Jug, 1984). Oficinalan je po Evropskoj farmakopeji, farmakopejama Kine, Japana, Poljske i SAD (Parfitt, 1999).

Ulje eukaliptusa ili *Oleum Eucalypti* dobija se destilacijom pomoću vodene pare iz lišća mladih grančica *Eucalyptus Globulus Labill., Myrtaceae*. To je bezbojna, žućkasta ili svjetlo zelenkasta tečnost, prijatnog i svojstvenog mirisa i ljutog aromatičnog ukusa koji hladi. Kod nas je oficinalno po Drugoj jugoslovenskoj farmakopeji (Ph Jug, 1951). Oficinalno je po Evropskoj farmakopeji, farmakopejama Kine, Japana i Poljske (Parfitt, 1999).

Sjedinjavanjem svih ovih aktivnih komponenti (metil salicilat, salicilna kiselina, kapsaicin, kamfor, mentol i ulje eukaliptusa) uz pomoćne supstance za izradu masti: maslinovo ulje, izopropanol, boja Brilliant Green C.I.42040 i beli vazelin, dobija se mast Tedonal®.

FARMAKODINAMIJA

Istraživanja *in vitro*, istraživanja na životinjama. Svi aktivni principi Tedonal® masti se u humanoj medicini upotrebljavaju dugi niz godina, i svi osim kapsaicina (oficinalan je po šest drugih farmakopeja među kojima i SAD) oficinalni su po Evropskoj farmakopeji (Parfitt, 1999) koja je službeno prihvaćena i u našoj zemlji i po sada važećoj četvrtoj Jugoslovenskoj (Ph Jug, 1984). Stoga smatramo da rezultate istraživanja na životinjama koji su prikazani prilikom njegove prve registracije ne treba ponavljati. On je upravo na osnovu pozitivnih nalaza svake sastavne komponente pojedinačno u tim istraživanjima i uveden u humanu praksu a u međuvremenu postao i farmakopejski preparat u nizu zemalja u svetu uključujući i našu.

Može se samo dodati da se i prema najnovijim podacima Cross-a i sar. (1999) primenjen lokalno na izolovanoj koži pacova *in vitro*, metilsalicilat iz formulisanog preparata brzo oslobađao i prodirao kroz kožu u rastvor na suprotnoj strani, što odgovara njegovom ulasku prvo u lokalnu a zatim u sistemska cirkulaciju, što je u istom sklopu eksperimentata ustanovljeno i u ispitivanjima na pacovima *in vivo*.

Naime, primenjen u obliku formulisanog preparata na obrijanu kožu pacova *in vivo*, metilsalicilat je već posle 60 minuta nađen u značajnim koncentracijama u krvi pacova.

Istraživanja na ljudima

I rezultati te vrste istraživanja bili su takođe pozitivni i navedeni su u već prethodno pomenutoj dokumentaciji, pa stoga smatramo da ih ne treba ponavljati, a rezultati novijih istraživanja biće dati u delu *Klinička efikasnost*. Značajno je napomenuti da je metilsalicilat počeo prvo empirijski da se primenjuje, a kada je već jednom ustanovljeno da ispoljava veoma povoljna terapijska dejstva (Boyd, 1958) onda je nastavljeno sa njegovom primenom sve do danas (Billups, Billups, 1999), tako da u međuvremenu nisu bila ni potrebna istraživanja na ljudima, čiju efikasnost podržava i Heyneman (1995). On pri tome navodi, da je lokalna primena nesteroidnih antiinflamatorika (u koje spadaju i metilsalicilat i salicilna kiselina) veoma pogodna za suzbijanje bola kod povreda mekih tkiva, čijem dejstvu sa svoje strane doprinose i mentol i kamfor (Parfitt, 1999), kao i ulje eukaliptusa i kapsaicin.

MEHANIZAM DEJSTVA

Metilsalicilat kao aktivna komponenta Tedonal® preparata deluje lokalno analgetski. Otklanja bol u mišićima i zglobovima povećanjem protoka krvi u koži a refleksno i u obolelim organima i tkivima, uz pojavu osećaja toplote i ugodnosti (Wilson, 1998).

Prema dosadašnjim saznanjima deluje analgetski najmanje na četiri načina.

Prvo, kao rubefaciens odnosno hiperemik, povećava cirkulaciju krvi u koži i mišićima dovodeći do isplavlivanja inflamatornih i drugih agenasa koji izazivaju lokalni bol, odvođenjem u opštu cirkulaciju gde dolazi do njihove razgradnje (Bogdanović, 1970).

Drugo, kao inhibitor sinteze prostaglandina, koji se usled inflamacije ili povrede u vidu lokalnih citokina povećano stvaraju i oslobađaju u svim organima i tkivima, uključujući i sinovijalnu tečnost u zglobovima, a deluju snažno nociceptivno, smanjuje njihov nivo, a time i bol.

Treće, nadražajnim dejstvom na senzorne nervne završetke u koži koji ulaze u kičmenu moždinu i čine sinapse sa nervima koji potiču iz organa koji su zahvaćeni upalom i/ili povredom deluje antidromno, odnosno sprečava sprovođenje impulsa uz akson ka telu neurona, čime takođe snažno blokira bolne impulse (Critchley, 1989).

I četvrto, po mišljenju Boyd-a (1958), metilsalicilat otklanja neuralgiju, mijalgiju i artralgiiju još i tako što stimulacijom senzornih nerava izaziva refleksnu vazodilataciju, a time i bolju opskrbljenost krvlju organa i tkiva zahvaćenih inflamacijom i/ili povredom.

Sve su to faktori koji svojim pojedinačnim dejstvom na bazi adicije, a verovatno i uzajamne potencijacije dovode do snažnog lokalnog analgetskog dejstva metilsalicilata.

Pored toga, salicilna kiselina u koncentraciji od 1 do 3% ima keratoplastički efekat, a ujedno deluje i slabo antiseptički na bakterije i gljivice. Regeneriše kiseli sloj kože. Time uspostavlja normalne odnose na koži i pojačava njenu odbrambenu sposobnost protiv infekcije. Uopšte uzev, keratoplastici su sredstva koja pospešuju orožavnje kože. Oni podstiču ćelije epidermisa na regeneraciju, obično umanjuju hiperemiju i doprinose nestanku upalnih infiltrata. Obamrli epitel lakše se odstrani. Deluju malo i keratolitički. Upotrebljavaju se onda kada se želi da se osetljiva koža laganim oroženjem učini otpornijom (Tomić, 1989).

Mentol u preparatu Tedonal® izaziva dodatnu vazodilataciju i analgetsko dejstvo. U srednjoj koncentraciji od 2% koristi se kao antiseptik, a ima i antipruriginozna svojstva, ublažuje svrab (Tomić, 1989), dok kamfor deluje kao rubefacijens i blagi analgetik (Parfitt, 1999). Kapsaicin u koncentraciji od 0.025% do 0.075% deluje kao iritans zahvaljujući njegovoj sposobnosti da prazni depoeuropeptida-supstance P iz lokalnih senzornih nervnih vlakana C-tipa, pa je zato i ispitivan (Reynolds, 1993) a kasnije i korišćen kod bolnih stanja kože kao što je reumatoidni artritis, postherpesne neuralgije i dijabetička neuropatija. Ulje eukaliptusa poseduje blago rubefacijentno dejstvo i divan prijatan miris. I kada se uzme u obzir dejstvo svake po na osob komponente donosi se

zaključak da sve one doprinose terapijskom dejstvu metilsalicilata, a time i preparatu u celini.

DOZIRANJE I NAČIN PRIMENE

Bolno mesto se namaže jednom dnevno, a zatim se mast utrljava dok je koža u potpunosti ne upije i to uveče neposredno pre odlaska na spavanje. Može se povezati zavojem ili lanenom krpom samo po savetu lekara (ne stezati).

FARMAKOKINETIKA

Resorpcija. Metilsalicilat sa mesta primene dobro prodire u kožu (Parfitt, 1999) gde i deluje (Ivančević, 1948), pri čemu u kasnijem toku jedan deo ulazi i u sistemsku cirkulaciju (Littleton, 1990). Kamfor i mentol takođe se u izvesnom stepenu absorbuju kroz kožu sa mesta primene i ulaze u sistemsku cirkulaciju (Parfitt, 1999).

Distribucija. Nema podataka o distribuciji metilsalicilata kod njegove lokalne primene. Međutim kako on posle utrljavanja u kožu dovodi do pojačanja antikoagulantnog dejstva varfarina kod ljudi (Littleton, 1990; Ramanathan, 1995), to znači da on sa mesta primene delom prelazi i u sistemsku cirkulaciju odakle se ponovo vraća u sva tkiva i organe u organizmu, uključujući i one zahvaćene inflamacijom i/ili povredom, čime pojačava terapijsko dejstvo onog dela leka koji je već prisutan na lokalnom nivou.

Što se tiče mentola i kamfora, njihova distribucija po dospevanju u sistemsku cirkulaciju sa mesta lokalne primene u organizmu ista je kao i posle sistemske, odnosno peroralne i inhalacione primene. Kamfor prolazi kroz placentu (Parfitt, 1999).

Biotransformacija. Slično drugim estrima salicilne kiseline, esteraze plazme i tkiva razgrađuju metilsalicilat, pri čemu nastaje salicilna kiselina, koja takođe deluje terapijski. Kamfor se prvo u jetri hidroksilira, a zatim konjugira sa glukuronskom kiselinom i izlučuje urinom, dok se mentol posle glukuronidacije u jetri izlučuje urinom i preko žuči (Parfitt, 1999).

Izlučivanje. Nema podataka o izlučivanju metil salicilata posle njegove lokalne primene. Međutim, pošto on prelazi u sistemsku cirkulaciju, to se on kada u nju jednom dospe, identično drugim derivatima salicilne kiseline iz organizma izlučuje putem bubrega, što je slučaj i sa metabolitima kamfora, dok se metaboliti mentola uz urin izlučuju još i preko žuči (Parfitt, 1999).

FARMACEUTSKE FORMULACIJE I NJIHOV ZNAČAJ ZA FARMAKOKINETIKU

Tedonal® se u prometu nalazi samo u jednom obliku, masti koja je namenjena za nanošenje na manje neoštećene površine kože, bolom i upalom ograničene. Pored lokalnog zadržavanja na mestu dejstva, aktivne komponente preparata resorbuju se i u

sistemske cirkulaciju, odakle opet dospevaju na obolelo mesto. Time se postižu intenzivnija lokalna terapijska, a izbegavaju sistemska neželjena dejstva.

TOKSIKOLOŠKA ISPITIVANJA NA ŽIVOTINJAMA I TOKSIČNOST ZA LJUDE

Prema podacima Smith-a (1958), minimalna letalna doza metilsalicilata za miša (p.o.) iznosi 304 mg/kg, dok se prema podacima Kim-ove (1990) kod ljudi laki znaci trovanja javljaju kod ingestije doza od 150-200 mg/kg (= 10.5-14 g/ 70 kg), a teški kod doza od 300-500 mg/kg (= 21-35g/ 70 kg).

Nema podataka o perkutanoj toksičnosti kamfora i mentola, ali su njihove koncentracije u preparatu Tedonal® male, tako da nije verovatno da bi oni posle absorpcije u sistemske cirkulaciju mogli da dovedu do znakova opšte toksičnosti. Ovo tim pre, što su za njihovo toksično dejstvo kod dece i odraslih neophodne gramske količine uzete p.o. (Ilene, 1990).

KLINIČKA DELOTVORNOST

Klinička efikasnost metilsalicilata prvo je dokazana empirijski, posle čega je on postao oficinalan u mnogim farmakopejama u svetu (Parfitt, 1999).

Pored toga u Velikoj Britaniji je sa metilsalicilatom kao osnovnom komponentom registrovano 9 (Morton, Hall, 1997), a u SAD 11 preparata za lokalnu primenu (Billups, Billups, 1999), pri čemu se njegove koncentracije u nekima od njih kreću i do 25% npr., u preparatu Monphytol® (ABPI, 1995-6), dok iste u Tedonal®-u iznose 8.15%.

U tom preparatu, metil salicilat, salicilna kiselina i kamfor izazivaju na koži crvenilo širenjem krvnih žilica i osećaj topline (deluju rubefacijentno), kapsaicin ublažuje bol, mentol umanjuje svrab (pruritis), neprijatan osećaj pečenja u koži i prijatno hladi, dok ulje eukaliptusa pored rubefacijentnog daje masti i prijatan miris. Mast uklanja bol i dovodi do pojave osećaja toplote i ugodnosti.

NEŽELJENA DEJSTVA

Retko može doći do pojave crvenila, raša, peckanja i plikova na mestu primene. Usled lokalne absorpcije može doći do pojave sistemskih neželjenih dejstava karakterističnih za salicilate, i to samo u slučaju dugotrajne ili prekomerene upotrebe (Morton, Hall, 1997).

Slično aspirinu i drugim derivatima salicilne kiseline, i metil salicilat može da izazove alergijske reakcije, što se pripisuje urođenim greškama metabolizma (Zhu et al., 1997), pa su iste prema tome retke. I mentol može da izazove znake preosetljivosti.

RACIONALNOST KOMBINACIJE

Tedonal® mast je šestokomponentnog sastava, pri čemu se terapijska dejstva metilsalicilata, salicilne kiseline, kapsaicina, kamfora, mentola i ulja eukaliptusa obzirom

na napred navedene mehanizme dejstva u najmanju ruku adiraju, ili što je još verovatnije međusobno čak i potenciraju, čemu doprinose mentol dodatnom vazodilatacijom i kamfor blagim analgetskim dejstvom (Parfitt, 1999).

KRITIČKA OCENA PRETKLINIČKIH ISPITIVANJA

Pretklinička ispitivanja manje su vršena, a kada je to rađeno, obavljana su po principima savremene farmakologije i toksikologije (Cross, et al., 1999).

KRITIČKA OCENA DOSADAŠNJIH KLINIČKIH ISPITIVANJA PREMA PODACIMA IZ LITERATURE

Da li je terapijsko dejstvo dokazano. Terapijsko dejstvo Tedonal® masti u potpunosti je dokazano.

Terapijska širina. Obzirom da se Tedonal® mast upotrebljava lokalno, u obliku masti i na ograničene površine tela, terapijska širina je velika.

Ispitanost oblika leka. Postoje dovoljna klinička iskustva u primeni metilsalicilata, salicilne kiseline, kapsaicina, kamfora, mentola i ulja eukaliptusa, jer su oni sastavne komponente u više stotina registrovanih preparata širom sveta (Parfitt, 1999).

UPOZORENJA NA OPASNOST PRIMENE POMOĆNOG LEKOVITOG SREDSTVA

Kontraindikacije

- Preosetljivost na sastavne komponente preparata (pre svega na salicilate)
- Ne davati pacijentima koji su preosetljivi na aspirin ili neki drugi nesteroidni antiinflamatorni lek, i to kod onih kod kojih oni izazivaju napad astme, angioedem ili rinitis
- Kod poremećaja koagulacije (može potencirati antikoagulantno dejstvo varfarina)
- Bolesnici sa bubrežnom insuficijencijom
- Deca ispod 12 godina starosti i adolescenti, i to naročito kada imaju virusna oboljenja (grip i sl.)
- Trudnoća, dojenje, menstruacija (i druga ginekološka krvavljenja)
- Zapaljenjska oboljenja male karlice

Upozorenje

- Ovaj preparat namenjen je isključivo za spoljašnju primenu
- Ne nanositi mast na sluznice (oči, nos, usta i genitalije), na ispucalu ili iritiranu kožu, na otvorene rane, opekotine, opekotine nastale sunčanjem, kao ni na veće površine tela i ne mazati velike količine masti

- Posle primene masti ruke dobro oprati vodom i sapunom
- Ne sunčati namazano mesto i ne koristiti termofor ili električni pokrivač posle mazanja kože, ne grejati ga
- Oprezno koristiti na udovima bolesnika sa dijabetesom i oštećenom perifernom cirkulacijom

Deca. Primena nije dozvoljena kod dece ispod 12 godina starosti. Smatra se da postoji veza između primene salicilata za vreme virusnih infekcija (npr. Varičela i influence) i pojave Reye-ovog sindroma, koji je na sreću redak, a manifestuje se teškom encefalopatijom i progresivnom insuficijencijom jetre (Mehta, 2000).

Lečenje trovanja, antidoti. Smatra se da sistemski toksični efekti mogu nastati zbog lokalne absorpcije metil salicilata, mentola i kamfora ali samo ako se oni upotrebljavaju predugo i u prekomernim količinama (Ilene, 1990; Kim, 1990), u kom slučaju se primenjuje simptomatska terapija (Dreisbach, Robertson, 1989).

Razlozi za prekid terapije. Medikaciju prekinuti ako dođe do prevelikog crvenila ili iritacije, odnosno drugih izraženijih neželjenih dejstava.

Interakcije i inkompatibilnost. Neka neželjena dejstva nakon oralne terapije aspirinom ili salicilatima mogu se takođe javiti i nakon topikalne primene metilsalicilata, kao što je potenciranje antikoagulantnog dejstva varfarina (Littleton, 1990; Ramanathan, 1995), dok prema podacima Parfitt-a (1999), interakcije lokalno primenjenih mentola i kamfora sa drugim lekovima u literaturi nisu opisane.

TERAPIJSKE INDIKACIJE

Ublažavanje tegoba kod reumatskih stanja i lakših sportskih povreda, koje nisu praćene oštećenjem kože.

Da li su indikacije menjane. Indikacije za primenu preparata nisu do sada menjane.

Opravdanost indikacija. Opravdane su, jer odgovaraju indikacijama metilsalicilata, salicilne kiseline, kapsaicina, kamfora, mentola i ulja eukaliptusa za lokalnu primenu, za koje su navedene komponente registrovane u zemljama sa savremenom farmakoterapijom.

Revidiranost indikacija. Indikacije do sada nisu revidirane.

PODACI O DOSADAŠNJOJ AFIRMACIJI POMOĆNOG LEKOVITOG SREDSTVA

Metilsalicilat, salicilna kiselina, kapsaicin, kamfor, mentol i ulje eukaliptusa sastavne su komponente u više stotina registrovanih preparata širom sveta. Svi aktivni principi Tedonal® masti se u humanoj medicini upotrebljavaju dugi niz godina i oficinalni su po Evropskoj farmakopeji koja je službeno prihvaćena i u našoj zemlji i sada važećoj

četvrtoj Jugoslovenskoj (Ph Jug, 1984), osim kapsaicina koji je oficinalan po farmakopejama Austrije, Italije, Japana, Nemačke, Švajcarske i SAD (Parfitt, 1999).

PREDNOSTI PREDLOŽENOG POMOĆNOG LEKOVITOG SREDSTVA

Potreba za Tedonal® masti. Pošto u našoj zemlji, u poređenju sa zemljama sa visoko razvijenom terapijom npr. u SAD, gde ih ima 11 (Billups, Billups, 1999) i velikoj Britaniji, gde ih ima 9 (Morton, Hall, 1997) postoji samo jedan preparat na bazi lokalnih hiperemika, smatramo da Tedonal® mast predstavlja neophodan preparat za lokalnu primenu kod bolnih stanja.

Prednost predloženog pomoćnog lekovitog sredstva. Prednosti metilsalicilata su visoka efikasnost, dobra podnošljivost i jednostavnost primene, dok su salicilna kiselina, kamfor, mentol, kapsaicin i ulje eukaliptusa tu da potenciraju i upotpune njegovo terapijsko dejstvo.

PREPORUKE ZA KLINIČKA ISPITIVANJA U NAŠOJ ZEMLJI

Pošto se radi o obnovi registracije već registrovanog pomoćnog lekovitog sredstva (Bodiroga, 1999) smatramo da klinička ispitivanja nisu potrebna.

ZAKLJUČAK - MIŠLJENJE

Radi se o obnovi registraciji masti Tedonal® kao pomoćnog lekovitog sredstva koja sadrži kombinaciju metilsalicilata, salicilne kiseline, kamfora, mentola, kapsaicina i ulja eukaliptusa.

Svi aktivni principi Tedonal® masti se u humanoj medicini upotrebljavaju dugi niz godina i oficijalni su po Evropskoj farmakopeji koja je službeno prihvaćena i u našoj zemlji i sada važećoj četvrtoj Jugoslovenskoj, osim kapsaicina koji je oficijalan po šest drugih farmakopeja među kojima i one SAD.

Tedonal® je antireumatska mast namenjena za lokalnu primenu sa analgetskim, rubefacijentnim i blagim anestetičkim dejstvom. Otklanja bol u mišićima i zglobovima. Metil salicilat, salicilna kiselina i kamfor širenjem krvnih žilica izazivaju na koži crvenilo i osećaj topline (deluju rubefacijentno), kapsaicin ublažuje bol, mentol umanjuje svrab (pruritis), neprijatan osećaj pečenja u koži i prijatno hladi, dok ulje eukaliptusa pored rubefacijentnog daje masti i prijatan miris. Mast dovodi do suzbijanja bola, pojave osećaja toplote i ugodnosti. Koristi se za ublažavanje tegoba kod reumatskih stanja i lakših sportskih povreda, koje nisu praćene oštećenjem kože.

Stoga predlažemo da se za Tedonal® mast od 25 g firme LOTOS, iz Banatskog Karlovca obnovi registracija za primenu u našoj zemlji.

Beograd.
Mart 2001.



Mišljenje dao

B. Bošković

Prof. dr sc. med. Bogdan Bošković

LITERATURA*

ABPI (1995-6). Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) Data Sheet Compendium. Datapharm Publications Limited, London.

Billups N, Billups S (1999). Methyl salicylate. U: American Drug Index. Facts and Comparisons. St. Louis, str. 501.

Bodiroga T (1999). Vademecum, preparati koji se izdaju bez lekarskog recepta-pomoćna lekovita sredstva. BBsoft, Beograd.

Bogdanović S (1970). Derivati salicilne kiseline. U: Farmakologija. Naučna knjiga. Beograd, str. 244-9.

Boyd EM (1958). Local irritants. U: Pharmacology in Medicine (Drill VA, Ed). McGrawHill Book Company, Inc., New York, Drugo izdanje, str. 699.

Critchley M (1989). Butterworths Medical Dictionary. Butterworths. London, Drugo izdanje, str. 425.

Cross SE, et al (1999). Self promotion of deep tissue penetration and distribution of methylsalicylate after topical application. Pharm-Res16: 427-33.

Dreisbach RH, Robertson WO (1989). Salicilati. U: Trovanja: Preventiva, dijagnoza i lečenje. Savremena Administracija, Beograd, Drugo izdanje, str. 359-365.

Heyneman CA (1995). Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs for acute soft tissue injuries. Ann Pharmacother, 29 (7-8): 780-2.

Ilene A (1990). Camphor and other essential oils. U: Poisoning and Drug Overdoses (Olson KR, Ed). Appleton-Lange, Norwalk, USA, Prvo izdanje, str. 104-5.

Ivančević I (1948). Farmakologija i Patofiziologija. Jugoslovenska Akademija Znanosti i Umjetnosti. Zagreb, Prvo izdanje, str. 107.

JP XIII (1996). Methyl Salicylate. U: The Japanese Pharmacopoeia, Thirteenth edition. The Ministry of Health and Welfare, str. 511.

Kim S (1990). Salicylates. U: Poisoning and Drug Overdose. (Olson KR, Ed) Appleton-Lange, Norwalk, USA, Prvo izdanje, str. 261-4.

Lotos (2000). Dokumentacija proizvođača, Banatski Karlovac.

Littleton F (1990). Warfarin and topical salicylates. JAMA 263: 888.

* U slučaju 3 ili više autora, navedeno je samo ime prvog autora

Mehta D (2000). British National Formulary (No. 40) British Medical Association. London.

Morton IKM, Hall JM (1997). Methyl Salicylate. U: Medicines. The Comprehensive Guide. Bloomsbury Publishing Plc, London, Treće izdanje, str. 371.

Olson KR (1990). Some common odors caused by toxins and drugs. U: Poisoning and Drug Ovrdose. Appleton-Lange, Norwalk, USA, Prvo izdanje, str. 29.

Parfitt D (1999). Martindale. The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press. London. Izdanje 32.

Ph Eur (1997). Methyl Salicylate. U: European Pharmacopoeia. Council of Europe. Strasbourg, str. 1174-5.

Ph Jug (1951). Aetheroleum eucalypti. U: Farmakopeja FNRJ. Medicinska knjiga, Beograd, str. 91-2.

Ph. Jug. (1984). Pharmacopoeia Jugoslavica, editio quarta. Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu, Beograd.

Ramanathan M (1995). Warfarin- topical salicylate interactions: case report. Med J Malaya 50: 278-9.

Reynolds J (1993). Methyl Salicylate. U: Martindale The Extra Pharmacopoeia. The Pharmaceutical Press, London:1614.

Smith PK (1958). Salicylates. U: Pharmacology in Medicine (Drill VA, Ed). McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, Drugo izdanje, str. 267.

Tomić D (1989). Farmakoterapija. Medicinska knjiga Beograd-Zagreb.

Wilson B (1998). Methyl salicylate. U: Nurses Drug Guide. Appleton & Lange. Stamford, str. 883.

WHO (1999). Salicylic acid. U: Essential Drugs. WHO Drug Information 13 (4): 257.

Zhu DX, et al (1997). Drug allergy: identification and characterization of IgE-reactivities to aspirin and related compounds. J Investig Allergol Clin Immunol 7: 160-8.