



TC Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve
Tıbbi Cihaz Kurumu

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Giden Evrak Servisi
Giden Evrak No: 13009
Giden Evrak Tarihi: 30.01.2014
Güvenlik Kodu: 107475
İşlem Takip No: 1156072

Sayı : 46977249-510.01.04
Konu : Tiyokolşikosid içeren oral ya da enjektabl kullanımı olan ilaçlar

DOSYA

Tiyokolşikosid içeren oral ya da enjektabl kullanımı olan ilaçlar ile ilgili EMA resmi internet sitesinde yayımlanan “European Medicines Agency recommends restricting use of thiocolchicoside by mouth or injection” başlıklı uyarı Kurumumuzca değerlendirilmiş olup söz konusu ürünlerin KÜB’lerine ekte yer alan ifadelerin ilave edilerek düzenlenmesi, ayrıca aynı uyarıların KT’de uygun bir dille yer alması gerekmektedir.

Yukarıda belirtilen değişikliklerin yansıtıldığı orijinal ürünlere ait KÜB/KT başvurularının incelenmek üzere Farmakolojik Değerlendirme Birimi’ne gönderilmesi gerekmektedir.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Dr. Saim KERMAN
Kurum Başkanı

Ek: 5 sayfa

Dağıtım:

Gereği:

Türkiye İlaç Sanayi Derneği
Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği
İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası
Gelişimci İlaç Firmaları Derneği
Sağlık Ürünleri Derneği

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır.
Doküman <https://e-islemler.iegm.gov.tr/eimza/eimzakontrol.aspx> adresinden kontrol edilebilir.
Güvenli elektronik imzalı aslı ile aynıdır.



Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 34 60
www.titek.gov.tr

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

[*mevcut onaylı endikasyonlar silinmeli ve aşağıdakilerle değiştirilmelidir*]

Yetişkinlerde ve 16 yaştan itibaren adolesanlarda, akut spinal patolojideki ağrılı kas spazmlarının tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

[*mevcut onaylı pozoloji silinmeli ve aşağıdakilerle değiştirilmelidir*]

<Ticari isim>, yetişkinlerde günde maksimum 16 mg dozda kullanılmaktadır.

Uygulama Sıklığı ve Süresi:

[*mevcut onaylı ifadeler silinmeli ve aşağıdakilerle değiştirilmelidir*]

o Oral form 4 mg ve 8 mg için:

Önerilen ve maksimum doz, 12 saatte bir 8 mg'dır (günde 16 mg). Tedavi süresi, 7 ardışık gün ile sınırlandırılmaktadır.

o IM form için:

Önerilen ve maksimum doz, 12 saatte bir 4 mg'dır (günde 8 mg). Tedavi süresi, 5 ardışık gün ile sınırlandırılmaktadır.

o Oral ve IM için:

Önerilen dozları aşan dozlar veya uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

[*mevcut onaylı pediyatrik popülasyon alt başlığındaki ifadeler silinmeli ve aşağıdakilerle değiştirilmelidir*]

<Ticari isim> güvenlilik endişeleri nedeniyle, çocuklarda ve 16 yaş altı adolesanlarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 5.3).

4.3 Kontrendikasyonlar

[*aşağıda yer alan ifade eklenmelidir*]

[...]

Tiyokolşikosid aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- etkin maddeye veya bölüm 6.1'de belirtilen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlı olan hastalarda.
- tüm gebelik dönemi boyunca
- laktasyon süresince
- kontrasepsiyon kullanmayan, gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda
- 16 yaş ve altındaki çocuklarda.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

[aşağıda yer alan ifadeler eklenmelidir]

[...]

Preklinik çalışmalar, günde iki kez oral uygulamada 8 mg dozlarında gözlenen insan maruziyetine yakın konsantrasyonlarda tiyokolşikosid metabolitlerinden birinin (SL59.0955) anöploidiyi (yani, bölünen hücrelerdeki eşit olmayan kromozom sayısı) indüklediğini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Anöploidi, teratojenisite, embriyo/fetus toksisitesi, spontan düşük ve bozulmuş erkek fertilitesi için bir risk faktörü ve kanser için potansiyel bir risk faktörü olarak görünmektedir. Tedbir amaçlı olarak, önerilen dozu aşan dozlarda ürün kullanımından veya uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Hastalar, potansiyel gebelik riski ve izlenecek olan etkili kontrasepsiyon önlemleri hakkında dikkatli bir şekilde bilgilendirilmelidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Gebelik dönemi:

[mevcut onaylı ifadeler silinmeli ve aşağıdakilerle değiştirilmelidir]

Gebe kadınlarda tiyokolşikosid kullanımına ilişkin sınırlı miktarda veri bulunmaktadır. Dolayısıyla, embriyo ve fetus için potansiyel tehlikeler bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar teratojenik etkiler göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

<Ticari isim> gebelik süresince ve kontrasepsiyon kullanmayan, gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir.

Laktasyon dönemi:

[mevcut onaylı ifadeler silinmeli ve aşağıdakilerle değiştirilmelidir]

Anne sütüne geçmesi nedeniyle, tiyokolşikosid kullanımı emzirme süresince kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği /fertilite

[mevcut onaylı ifadeler silinmeli ve aşağıdakilerle değiştirilmelidir]

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen fertilite çalışmasında, 12 mg/kg'a kadar olan dozlarda - hiçbir klinik etki indüklemeyen doz seviyelerinde - hiçbir fertilite bozulması göstermemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı konsantrasyon seviyelerinde anöjenik aktivite göstermektedir; bu durum, insan fertilitésinin bozulması için bir risk faktörüdür (bkz. bölüm 5.3).

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

[mevcut onaylı ifadeler silinmeli ve aşağıdakilerle değiştirilmelidir]

- IM uygulamadan sonra, tiyokolşikosid maksimum plazma konsantrasyonu (Cmaks) 30 dakika içerisinde oluşur ve 4 mg doz sonrası 113 ng/mL ve 8 mg doz sonrası 175 ng/mL

değerlerine ulaşır. İlgili eğri altında kalan (EAA) değerleri, sırasıyla, 283 ve 417 ng.saatt/mL'dir. Ayrıca, farmakolojik olarak aktif metabolit SL18.0740, doz sonrası 5 saat içerisinde meydana gelen 11.7 ng/mL Cmaks ve 83 ng.saatt/mL EAA değerleri ile düşük konsantrasyonlarda gözlenmektedir.

İnaktif metabolit SL59.0955 için hiçbir veri mevcut değildir.

- Oral uygulamadan sonra, plazmada tiyokolşikosid hiç saptanmamaktadır. Yalnızca iki metabolit gözlenmektedir:

Farmakolojik olarak aktif metabolit SL18.0740 ve inaktif metabolit SL59.0955'tir. Her iki metabolit için de maksimum plazma konsantrasyonları tiyokolşikosid uygulamasından 1 saat sonra görülür. 8 mg'lık tek bir tiyokolşikosid oral dozundan sonra, SL18.0740'a ait Cmaks ve EAA değerleri sırasıyla, yaklaşık 60 ng/mL ve 130 ng.saatt/mL'dir. SL59.0955 için bu değerler çok daha düşüktür: Cmaks yaklaşık 13 ng/mL'dir; EAA ise 15.5 ng.saatt/mL (3 saate kadar) - 39.7 ng.saatt/mL (24 saate kadar) arasında değişir.

Dağılım

[mevcut onaylı ifadeler silinmeli ve aşağıdakilerle değiştirilmelidir]

Tiyokolşikosidin görünür dağılım hacmi, 8 mg IM uygulamadan sonra yaklaşık 42.7 L olarak hesaplanmaktadır. Her iki metabolit için hiçbir veri mevcut değildir.

Biyotransformasyon

[mevcut onaylı ifadeler silinmeli ve aşağıdakilerle değiştirilmelidir]

Oral uygulama sonrasında, tiyokolşikosid, önce aglikon 3- demetiltiyokolşisin veya SL59.0955'e metabolize olur. Bu basamak, temel olarak oral yolla uygulandığında, dolaşımında değişmemiş tiyokolşikosid yokluğunu açıklayan intestinal metabolizma ile meydana gelir.

Daha sonra, SL59.0955, tiyokolşikoside eşdeğer farmakolojik etkinliğe sahip olan SL18.074'e metabolize olur ve dolayısıyla, oral uygulamasından sonrasında tiyokolşikosidin farmakolojik etkinliğini destekler. Ayrıca, SL59.0955 didemetil-tiyokolşisin'e demetile edilir.

Eliminasyon

[mevcut onaylı ifadeler silinmeli ve aşağıdakilerle değiştirilmelidir]

- IM uygulamadan sonra, görünür tiyokolşikosid $t_{1/2}$ değeri 1.5 saattir ve plazma klerensi 19.2 L/saattir.

- Oral uygulamadan sonra, toplam radyoaktivite temel olarak feçesle atılırken (%79) üriner boşaltım yalnızca %20' dir. Değişmemiş tiyokolşikosid, idrar veya feçes yoluyla atılmaz. SL18.0740 ve SL59.0955, idrar ve feçeste bulunurken, didemetil-tiyokolşisin yalnızca feçeste görülür.

Tiyokolşikosidin oral uygulamasından sonra, SL18.0740 metaboliti, 3.2 - 7 saat aralığındaki görünür $t_{1/2}$ ile ve SL59.0955 metaboliti ortalama 0.8 saatlik $t_{1/2}$ ile elimine edilir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kronik Toksikite

[*mevcut onaylı ifadeler silinmeli ve aşağıdakilerle değiştirilmelidir*]

Tiyokolşikosid profili, parenteral ve oral uygulamayı takiben *in vitro* ve *in vivo* olarak değerlendirilmiştir.

Hem sıçanlarda ≤ 2 mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda hem de insan-olmayan primatlarda ≤ 2.5 mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda, 6 aylık dönemlere kadar oral yoldan uygulanan tiyokolşikosid ile primatlarda 0.5 mg/kg/güne kadar tekrarlayan dozlarda 4 hafta süreyle intramüsküler yoldan uygulanan tiyokolşikosid iyi tolere edilmiştir.

Yüksek dozlarda, oral yolla akut uygulama sonrasında tiyokolşikosid köpeklerde kusmayı, sıçanlarda diyareyi ve hem kemirgenler hem de kemirgen olmayanlarda konvülziyonları indüklemiştir.

Tekrarlanan uygulama sonrasında, tiyokolşikosid, oral yolla gastro-intestinal bozuklukları (enterit, kusma) ve intramüsküler yolla kusmayı indüklemiştir.

Mutajenite

[*mevcut onaylı ifadeler silinmelidir*]

Genotoksikite

Tiyokolşikosidin kendisi, bakterilerde gen mutasyonunu (Ames testi), *in vitro* kromozomal hasarı (insan lenfositlerinde kromozom aberasyon testi) ve *in vivo* kromozomal hasarı (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronükleus testi) indüklememiştir.

Major glukuro-konjuge metaboliti SL18.0740, bakterilerde gen mutasyonunu (Ames testi) indüklememiştir; ancak *in vitro* kromozomal hasarı (insan lenfositleri üzerinde *in vitro* mikronükleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasarı (oral olarak uygulanan fare kemik iliğinde *in vivo* mikronükleus testi) indüklemiştir. Mikronükleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH sentromer boyamadan sonra sentromer pozitif mikronükleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerinin bir göstergesidir. SL18.0740'nın anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vivo* testte, terapötik dozlarında insan plazmasında gözlenenenden daha yüksek (EAA'ya göre 10 kat daha fazla) EAA plazma maruziyetinde gözlenmiştir.

Temel olarak oral uygulamadan sonra oluşan aglikon metaboliti (3-demetiltiyokolşisin-SL59.0955), *in vitro* kromozomal hasarı (insan lenfositleri üzerinde *in vitro* mikronükleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasarı (oral olarak uygulanan sıçan kemik iliğinde *in vivo* oral mikronükleus testi) indüklemiştir. Mikronükleusların çoğunlukla, kromozom kaybı (FISH veya CREST sentromer boyamadan sonra sentromer pozitif mikronükleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerinin bir göstergesidir. SL59.0955'in anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vivo* testteki maruziyetlerde, oral olarak günde iki kez 8 mg'lik terapötik dozlarda insan plazmasında gözlemlenene yakın gözlemlenmiştir. Anöjenik etki, bölünen hücrelerde anöploid hücre oluşumuna sebep olabilir. Anöploidi, germ hücrelerini etkilediğinde, teratojenisite, embriyotoksikite/ spontan düşük, bozulmuş erkek fertilitesi için bir risk faktörü olarak ve somatik hücreleri etkilediğinde kanser için potansiyel bir risk faktörü olarak bilinen kromozom sayısında bir değişimdir ve heterozigosite kaybıdır. İntramüsküler uygulamadan sonra aglikon metaboliti varlığı (3-demetiltiyokolşisin-SL59.0955) değerlendirilmemiştir. Dolayısıyla, bu uygulama yolu ile oluşan metabolitin oluşumu göz ardı edilemez.

Sıçanlarda, 12 mg/kg/gün tiyokolşikosid oral dozu, fötotoksikite ile birlikte majör malformasyonlara neden olmuştur (büyüme geriliği, embriyo ölümü, cinsiyet dağılım

oranının bozulması). Toksik etki içermeyen doz 3 mg/kg/gün'dür.

Tavşanlarda, tiyokolşikosid 24 mg/kg/gün'den başlayarak maternotoksisite göstermiştir. Ayrıca, minör anormallikler gözlenmiştir (süpernümerer diş, osifikasyon geriliği).

Fertilite bozuklukları

[mevcut onaylı ifadeler silinmeli ve aşağıdakilerle değiştirilmelidir]

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen fertilite çalışmasında, 12 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda, yani hiçbir klinik etki oluşturmeyen doz seviyelerinde, fertilite bozulması gözlenmemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı konsantrasyon seviyelerinde anöjenik aktivite göstermektedir; bu durum, insan fertilesinin bozulması için bir risk faktörü olarak bilinmektedir.