

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİOFEN 750 mg steril liyofilize toz enjektabl

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her flakon 750 mg tiamfenikole eşdeğer 946.8 mg tiamfenikol glisinat hidroklorür içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz, hafif kokulu liyofilize toz.

Metal kapşonlu renksiz cam flakonda liyofilize toz ve çözücü

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

TİOFEN, tiamfenikole duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu aşağıdaki enfeksiyonlarda endikedir.

- *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* ve *Peptococcus*'un neden olduğu anaerobik enfeksiyonlarda,
- *Escherichia coli*'nin neden olduğu kronik bakteriyel prostatit olgularında,
- *Haemophilus ducreyi*'nin neden olduğu şankroid olgularında,
- *Neisseria gonorrhoeae*'nin neden olduğu komplike olmamış ürogenital gonore olgularında,
- *Gardnerella vaginalis*'in neden olduğu jinekolojik enfeksiyonlarda,
- *Haemophilus influenzae*'nin neden olduğu menenjit olgularında,
- *Staphylococcus epidermidis* ve *Ureaplasma urealyticum*'un neden olduğu gonokokkal olmayan üretrit olgularında.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Standart pozoloji 1.5 g/gün'dür. Önerilen 12 saat ara ile 1 flakon (750 mg tiamfenikol) uygulamasıdır. Gerekir ise doz 8 saat ara ile 1 flakona yükseltilebilir.

Komplike olmayan akut gonokokal üretritte tek dozda 2 flakon uygulanır.

Tifo ve diğer salmonellozlarda, başlangıç dozu hekim kontrolünde 5 gün süre ile 3 g/gün olarak uygulanabilir.

##### Uygulama şekli:

Flakon içeriğindeki toz ambalaj içeriğindeki apirojen steril enjeksiyonluk su ile uygun olarak çözüldürüldükten sonra derin intramüsküler veya intravenöz yolla uygulanır.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klerensi 30-60 mL/dak olanlarda günde 2 kez 500 mg tiamfenikol, kreatinin klerensi 10-30 mL/dak olanlarda günde 1 kez 500 mg tiamfenikol kullanılmalı veya kreatinin klerensine göre doz aralığı uzatılmalıdır. Terapötik doz aşağıdaki tabloya göre ayarlanmalıdır:

Kreatinin klerensi	Kreatinemi mg serum %	Yetişkinler için 500 mg tiamfenikolün ikinci dozunun alımı arasındaki süre (saat)
> 75	< 1.5	8
50-75	2	12
25-50	3	18
20	4	24
10	8	48

### Pediyatrik popülasyon:

Standart pozoloji 20-30 mg/kg/gün'dür. Tifo ve diğer salmonellozlarda başlangıç dozu doktor kontrolünde 5 gün süre ile 50 mg/kg/gün'dür.

Yenidoğan ve 6 aydan küçük bebeklerde kullanılmamalıdır. Ancak gerekiyorsa doktor kontrolü altında kullanılmalıdır.

6 ila 12 yaş arası çocuklarda TİOFEN tablet kullanılabilir.

**Geriatrik popülasyon:** 60 yaş üzerindeki hastalarda günde 2 kez 500 mg tiamfenikol kullanılır ( bkz bölüm 4.4.).

### 4.3. Kontrendikasyonlar

- Tiamfenikole veya TİOFEN içeriğindeki yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Akut glukoz-6-fosfataz dehidrogenaz eksikliğinde,
- Ciddi böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi 0-10 mL/dakika),
- Kemik iliği supresyonu bulunanlarda,
- Hematopoez bozuklukları, anürisi ve oligürisi olanlarda,
- Sitotoksik immünosupresan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tiamfenikolün sistemik uygulamaları geçici kan diskrazilerine neden olabilir. (bkz bölüm 4.8.) Bu etkisi geri dönüşlü ve doza bağlıdır. Önceden mevcut renal yetmezlik ya da kemik iliği depresyonu durumlarında, doz aşımı ya da uzamış tedavi söz konusu olduğunda kan diskrazisi daha uzun ve ciddi seyrederek. Bu nedenle sadece duyarlı mikroorganizmaların tedavisinde kullanılmalı, önemsiz enfeksiyonlarda ya da profilaktik tedavide kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Tiamfenikolle tedavi süresi 10 günü geçmemelidir. 10 günü geçen tedavilerde düzenli kan kontrollerinin yapılması önerilmektedir.

Tiamfenikolün çok büyük bir kısmı glomerüler filtrasyon yoluyla değişmeden atılır, orta ve ciddi böbrek yetmezliklerinde eliminasyon yarı ömrü uzadığı için, doz ayarlaması (doz azaltılması/doz aralığının uzatılması) yapılmalıdır (bkz bölüm 4.2. ve 5.2.).

60 yaş ve üstündeki hastalarda tiamfenikole bağlı geri dönüşlü miyelosupresyon prevalansı arttığı için doz ayarlaması yapılmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Tiamfenikol karaciğer enzimleri üzerine hiçbir etki göstermemesine rağmen, difenilhidantoin, kumarin yapısında olan antikoagülanlar ve oral antidiyabetiklerle birlikte kullanımında bu ilaçların etkinliklerini arttırabilir. Bu nedenle bu ilaçların tedavi dozlarının azaltılması gerekebilir.

Antagonize edici etkiyi önlemek için bakterisidal antibiyotiklerle birlikte kullanılmaması tavsiye edilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

TİOFEN tedavisinin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ve doğum kontrolü üzerine etkisi olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

Gebelerde emniyeti henüz kesinlik kazanmamıştır. Hamilelerde ve fetusta şimdiye kadar advers etki gelişimi bildirilmemesine rağmen, hamileliğin ilk 3 aylık döneminde kullanımı kontrendikedir. Hamileliğin 2. ve 3. üç aylık dönemlerinde gerekli görüldüğü takdirde doktor kontrolü altında tiamfenikol kullanılır.

##### **Laktasyon dönemi**

Tiamfenikol anne sütüne geçtiğinden emziren annelerde kullanılmaması önerilir.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Tiamfenikolün üreme yeteneği ve fertiliteye etkisini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

TİOFEN'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde tespit edilen bir etkisi bulunmamaktadır.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Tiamfenikole karşı tolerans gelişimi seyrekdir.

Klinik çalışmalar ve satış sonrası gözetim çalışmalarından elde edilen verilere göre istenmeyen etkiler aşağıda organ sistem sınıflamasına ve sıklıklarına göre sunulmuştur.

Sıklıklar şöyle tanımlanabilir: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

##### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Geri dönüşümlü kemik iliği depresyonu\* (Anemi, trombositopeni, lökopeni)

##### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Seyrek: Baş ağrısı, halsizlik, uyuklama

Çok seyrek: Polinöropati\*\*, optik nörit

##### **Gastrointestinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, glossit, stomatit, ishal, oral kandidiyazis

##### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Seyrek: Kızarıklık, kaşıntı

Bilinmiyor: Döküntü, alopesi\*\*\*

##### **Ürogenital sistem ve meme hastalıkları**

Bilinmiyor: Vajinal kandidiyazis

##### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Bilinmiyor: Ateş, uygulama yerinde ağrı

\* Uzun süreli kullanımında, doza bağımlı ve geri dönüşümlü olarak hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit sayısında azalma gibi hematolojik advers etkiler meydana gelebilir, geri dönüşümlü kemik iliği depresyonu yapabilir. Tiamfenikol immüno-supresif özelliklere sahiptir, ancak kloramfenikole göre daha az bildirim bulunmaktadır.

Kırmızı ve beyaz kan hücreleri ve plateletler değişime uğrayabilir. Hematolojik supresyon mekanizması eritropoez düzeyinde mitokondriyal proteinlerin inhibisyonuna bağlıdır. Hematolojik yan etki riski böbrek yetmezliği olanlarda ve yaşlılarda daha belirgindir. Tiamfenikol kullanımı ile kloramfenikolde gözlenen dozdan bağımsız gecikmiş veya geri dönüşümsüz aplastik anemi bildirilmediği gibi tek doz uygulamada da kan tablosunu etkilemez. Bu bulgulara göre, sadece 10 günü aşan tedavilerde kan sayımının düzenli olarak takibi gerekir. Tiamfenikol, geri dönüşü olmayan hematolojik inhibisyona neden olabilen kloramfenikolden farklı olarak DNA sentezi üzerine herhangi bir etki göstermemektedir. Hematolojik depresyon durumunda, hematopoezin tekrar başlaması ve kan değerlerinin normale dönmesi için tedavi derhal kesilmelidir.

\*\* Uzun süreli (3-5 ay), yüksek doz kullanımda periferik nöropati ve dizestezi, eldiven tarzı hiperaljezi ile karakterize polinöropati bildirilmiştir.

\*\*\*Kellik görölme ihtimali bulunan, böbrek yetmezliği olan hastalarda meydana gelebilir. Tedavinin kesilmesi ile saçın büyümesi normale döner.

Glukoz-6-fosfataz dehidrogenaz eksikliđi olan hastalarda tiamfenikol ile tedavide hemoliz gelişebilir.

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Aşırı doz uygulaması ile doza bağımlı advers reaksiyonlar (kemik iliği depresyonu, polinöropati) beklenebilir. Doz aşımı durumunda, özellikle uzun süreli ve yüksek doz tedavi sırasında hematolojik depresyon görülebilir. Bu gibi durumlarda tiamfenikol tedavisi derhal kesilmelidir. Aşırı doz alındığında semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller, amfenikoller  
ATC kodu: J01BA02

Tiamfenikol, kloramfenikol adlı antibiyotiğin analogudur. Aralarındaki yapısal farklılık kloramfenikolde bulunan para-nitro grubu yerine tiamfenikolde metilsülfon grubu bulunmasıdır.

Tiamfenikol bakteriyel 70S ribozomunun 50S alt ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe eder ve antibakteriyel etki gösterir. Tiamfenikol primer olarak yan etkileri ve farmakokinetiği açısından kloramfenikolden farklıdır. Tiamfenikolün yapısında para-nitro grubu bulunmadığından, kloramfenikolün yapısında bulunan para-nitro grubuna bağılı gelişen dozla ilişkisiz, geri dönüşümsüz aplastik anemi tiamfenikol ile ilişkilendirilmemiştir.

Tiamfenikol, Gram negatif ve Gram pozitif mikroorganizmalara karşı geniş antibakteriyel spektrumu olan sentetik bir antibiyotiktir. Gram pozitif mikroorganizmalar ve Gram negatif koklar üzerinde benzer aktiviteye sahiptir, fakat enterobakter türleri üzerine etkinliği düşüktür. Aynı zamanda klamidyia türleri, riketsia türleri, spiroket türleri, mikoplazma türleri ile bazı protozoalara karşı da etkilidir.

#### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

##### **Genel özellikler**

##### Emilim:

İM enjeksiyondan sonra tamamı kana geçer. Ağrıya neden olmaz. 0.5 ve 1.5 g'lık dozların İM uygulanmasından 1 saat sonra plazmada sırasıyla 7-13 mikrogram/mL ve 32 mikrogram/mL konsantrasyonda bulunur. Gonokok enfeksiyonu için 22 saat terapötik konsantrasyonunu korur.

##### Dağılım:

Tiamfenikol vücut doku ve sıvılarına iyi dağılır. Safradaki konsantrasyonu eş zamanlı serum konsantrasyonundan 2-3 kat fazladır. Plazma konsantrasyonunun meninksler normalden % 10-20'si, meninksler inflamasyonlu iken % 30-50'si serebrospinal sıvıya geçer. Fetüs plazmasındaki konsantrasyonu plazma konsantrasyonuna eşittir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 10-20'dir. Dağılım hacmi (Vd) 34 L'dir.

### Biyotransformasyon:

Tiamfenikol pratik olarak vücutta metabolize edilmez.

### Eliminasyon:

Uygulanan dozun % 50-70'i değişmemiş ve biyolojik olarak aktif şekilde idrarla atılır. Geri kalan miktarı safra ve feçes yoluyla atılır. Yarı ömrü 2-3 saattir.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

500 mg'lık oral doz alımından sonra plazma doruk konsantrasyonu 4,5-6 mikrogram/mL'a, 2,5 g'lık dozdan 2-2,3 saat sonra plazma doruk konsantrasyonu 16-18 mikrogram/mL' ye ulaşır.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Böbrek yetmezliği:

Orta ve ciddi böbrek yetmezliklerinde eliminasyon yarı ömrü uzar, bu nedenle doz ayarlaması yapılması gerekir (bkz bölüm 4.2. ve 4.4.)

## **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Tiamfenikol glisinat asetilsisteinat ile gebe sıçan ve tavşanlarda yapılan teratojenite çalışmalarında hiçbir teratojenik etki görülmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Sulandırıldıktan sonra bekletilmeden kullanılmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda, özel plastik ambalajda, metal kapşonlu 10 ml'lik renksiz cam flakonda liyofilize toz ve 5 ml çözücü

Her bir kutu; 1 adet flakon, 1 adet çözücü ampul ve kullanma talimatı içermektedir.

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

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
34460 İstinye - İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

158/26

## **9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 14.11.1991  
Ruhsat yenileme tarihi: 14.11.2006

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**