

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİORELAX® 8 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablette, 8 mg Tiyokolşikosid bulunmaktadır.

Yardımcı madde(ler):

Her tablette; 67.68 mg Laktoz monohidrat bulunmaktadır.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Tabletler, sarı renkli, yuvarlak, bombeli, bir yüzünde "8" yazılı, diğer yüzü çentikli tablet. (Çentiğin amacı yalnızca yutmak için tabletin kırılmasını kolaylaştırmaktır, tabletin eşit dozlara bölünmesi için değildir, tablet eşit yarımlara bölünebilir.)

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Ağız yoluyla kullanım içindir.

Pozoloji:

TİORELAX®, yetişkinlerde günde maksimum 16 mg dozda kullanılmaktadır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen ve maksimum doz, 12 saatte bir (günde 2 kez) 8 mg'dır (1 tablet) (günde en fazla 2 tablet, 16 mg). Tedavi süresi, 7 ardışık gün ile sınırlandırılmaktadır.

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

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Tabletler tok karına su ile alınmalıdır.

Ağız yolu ile uygulamayı takiben diyare ortaya çıkarsa tedaviye son verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: TİORELAX®'ın böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: TİORELAX® güvenlilik endişeleri nedeniyle, çocuklarda ve 16 yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

Geriyatrik popülasyon: TİORELAX®'ın yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Tiyokolşikosid aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Gevşek paralizide, adale hipotonisinde,
- 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

Prelinik 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).

Pazarlama sonrası deneyiminde, tiyokolşikosidle sitolitik ve kolestatik hepatit bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak NSAİİ veya parasetamol kullanan hastalarda ağır vakalar (örn. fulminan hepatit) bildirilmiştir. Hastalar karaciğer toksisitesiyle ilgili olabilecek belirtileri hemen bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8)

Tiyokolşikosidin çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Her bir TİORELAX® 67.68 mg laktoz içerdiğinden nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Tiyokolşikosid özellikle epilepsisi olan hastalarda ya da nöbet riski olan hastalarda nöbetleri hızlandırabilir (bkz. Bölüm 4.8).

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

Oral uygulamayı takiben diyare görülmesi halinde tiyokolşikosid tedavisi kesilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yakın zamanlı klinik tecrübeler göz önüne alınarak, TİORELAX[®], steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar, fenil butazon, analjezikler ve nörit tedavisinde kullanılan preparatlar, anabolik steroidler, sedatifler, barbituratlar ve süksinil kolin ile başarılı ve güvenli bir şekilde birlikte uygulanmaktadır.

Tiyokolşikosidin kas-iskelet sistemi üzerinde kas gevşetici etki gösteren diğer ilaçlarla birlikte alınması, birbirlerinin etkisini artırabileceklerinden dolayı önerilmemektedir. Aynı sebepten ötürü, düz kaslar üzerine etkili olan bir diğer ilaçla birlikte kullanılması durumunda, istenmeyen etkilerin görülme sıklığının artması ihtimaline karşı, daha dikkatli olunmalı ve hastanın gözlemlenmesi gerekmektedir.

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: X

TİORELAX[®] gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

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

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

TİORELAX[®] gebelik süresince ve kontrasepsiyon kullanmayan, gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen fertilite çalışmasında 12 mg/kg'a kadar olan dozlarda hiçbir klinik etki indüklenmeyen doz seviyelerinde- hiçbir fertilite bozulması göstermemiştir.

Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı konsantrasyon seviyelerinde anöjenik aktivite göstermektedir; bu durum, insan ferilitenin bozulması için bir risk faktörüdür (bkz. Bölüm 4.4). Bir önlem olarak önerilen dozu aşan dozlarda ürün kullanımından veya uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma üzerindeki etkisine dair veri yoktur.

Klinik çalışmalar tiyokolşikosidin psikomotor performans üzerine etkisi olmadığında birleşmiştir. Bununla birlikte, yaygın olarak sersemlik hali ortaya çıkabildiğinden, araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda gözlemlenen ve tiyokolşikosid alımına bağlı olan advers etkiler aşağıda listelenmiştir:

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

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).

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Kaşıntı

Seyrek: Ürtiker,

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, I.M. uygulamayı takiben anaflaktik şok

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Somnolans

Bilinmiyor: Vazovagal senkop (genellikle I.M. uygulamayı takip eden dakikalarda meydana gelir), geçici bilinç bulanıklığı veya eksitasyon, konvülsiyonlar

Kardiyovasküler sistem bozuklukları

Seyrek: Hipotansiyon

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Diyare (bkz. Bölüm 4.4), gastralji

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Hepatobilier hastalıklar

Bilinmiyor: Sitolitik ve kolestatik hepatit (bkz. Bölüm 4.4).

Deri ve subkütan doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonu

Süpheli 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

Tiyokolşikosid ile tedavi edilen hastalarda aşırı dozun spesifik bir semptomu bildirilmemiştir.

Tedavi:

Doz aşımı olduğunda, medikal gözlem ve semptomatik tedbirler önerilmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Santral etkili miyorelaksan

ATC kodu: M03BX05

Tiyokolşikosid, kas gevşetici farmakolojik etkinliğe sahip, yarı-sentetik sülfürlenmiş bir kolşikosid türevidir.

Tiyokolşikosid, *in-vitro ortamda* yalnızca GABAerjik ve striknine-duyarlı glisinerjik reseptörlere bağlanır. Bir GABAerjik reseptör antagonisti olarak etkinlik gösteren tiyokolşikosid, kas gevşetici etkilerini supraspinal düzeyde düzenleyici kompleks mekanizmalarla gösteriyor olabilir; bununla birlikte glisinerjik etki mekanizması hariç tutulamaz. Tiyokolşikosidin GABAerjik reseptörleriyle etkileşim özellikleri, dolaşımdaki ana metaboliti olan glukuronid türeviyle kalitatif ve kantitatif olarak ortaktır (bkz. bölüm 5.2).

Tiyokolşikosid ve ana metabolitinin kas gevşetici özellikleri, *in vivo* olarak sıçan ve tavşanlarda gerçekleştirilen çeşitli prediktif modellerde gösterilmiştir. Tiyokolşikosidin spinalize sıçanlarda kas gevşetici etkisinin bulunmaması, bu bileşiğin baskın supraspinal etkisini göstermektedir.

Ayrıca, elektroensefalografik çalışmalar, tiyokolşikosidin ve ana metabolitinin hiçbir sedatif etkisinin olmadığı göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tiyokolşikosid, santral etkili miyorelaksan olup beyaz - sarı renkli kristal tozdur. TİORELAX®, sarı renkli, yuvarlak, bir yüzünde "8" yazılı, diğer yüzü çentikli, bikonveks tabletler şeklindedir.

Emilim:

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

Farmakolojik olarak aktif metabolit SL18.0740 ve inaktif metabolit SL59.0955. 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 C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla, yaklaşık 60 ng/mL ve 130 ng.saate/mL'dir. SL59.0955 için bu değerler çok daha düşüktür: C_{maks} yaklaşık 13 ng/mL'dir; EAA ise 15,5 ng.saate/mL (3 saate kadar) – 39.7 ng.saate/mL (24 saate kadar) arasında değişir.

Dağılım:

Tiyokolşikosid insanlarda serum proteinlerine düşük düzeyde bağlanır (%13) ve bu bağlanma terapötik tiyokolşikosid konsantrasyonuna bağımlı değildir; serum protein bağlanmasında esas olarak serum albümini rol oynamaktadır.

Tiyokolşikosidin görünür dağılım hacmi ve sistemik klerensi yaklaşık olarak sırasıyla 43 L/saat ve 19 L/saattir.

Biyotransformasyon:

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

Daha sonra SL59.0955, tiyokolşikoside eşdeğer farmakolojik etkinliğe sahip olan SL18.0740'a metabolize olur ve dolayısıyla, oral uygulama sonrasında tiyokolşikosidin farmakolojik etkinliğini destekler. Ayrıca, SL59.0955 didemetil-tiyokolşisin'e demetile edilir.

Eliminasyon:

Radyolojik işaretli tiyokolşikosidin oral uygulamasını takiben, uygulanan dozun %79'una dışkıda, %20'sine idrarda rastlanır. İdrarla veya feçesle değişmemiş halde tiyokolşikosid atılmaz. SL18.0740 ve SL59.0955 idrarda ve feçeste bulunur, ancak didemetil-tiyokolşisine yalnızca feçeste rastlanır.

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

Akut toksisite:

Tiyokolşikosid, yüksek dozlarda, oral yoldan akut uygulamayı takiben köpeklerde şiddetli kusmaya, sıçanlarda diyareye ve hem rodentlerde hem de rodent-olmayanlarda konvülsiyonlara sebep olmuştur.

Kronik toksisite:

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 $\leq 2,5$ 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 intramusküler 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 konvülsiyonları indüklemiştir.

Tekrarlanan uygulama sonrasında, tiyokolşikosid, oral yolla gastrointestinal bozuklukları (enterit, kusma) ve intramusküler yolla kusmayı indüklemiştir.

Karsinojenite:

Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Genotoksisite:

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

Major glukurokonjüge metaboliti SL18.0740, bakterilerde gen mutasyonunu (Ames testi) indüklememiştir; ancak *in vitro* kromozomal hasarı (insan lenfositlerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasarı (oral olarak uygulanan fare kemik iliğinde *in vivo* mikronukleus testi) indüklemiştir. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH sentromer boyamadan sonra sentromer pozitif mikronukleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin bir göstergesidir. SL18.0740'ın anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vivo* testte, terapötik dozlarında insan plazmasında gözlenenden 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* kromozom hasarı (insan lenfositleri üzerinde *in vitro* mikronukleus testi)

ve *in vivo* kromozomal hasarı (oral olarak uygulanan sıçan kemik iliğinde *in vivo* oral mikronukleus testi) indüklemiştir. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH veya CREST sentromer boyamadan sonra sentromer pozitif mikronukleuslar) 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'lık terapötik dozlarda insan plazmasında gözlenenden daha yüksek gözlenmiştir.

Anöjenik etki bölünen hücrelerde anöploid hücre oluşumuna neden olabilir. Anöploidi kromozom sayısının değişmesi ve heterozigotluğun kaybı ile kendini gösterir ve teratojenisite, embriyofetotoksisite/spontan düşük, üreme hücrelerini etkilediğinde erkeklerde kısırlık, vücut hücrelerini etkilediğinde kanser için potansiyel bir risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir.

Teratojenite:

Sıçanlarda, 12 mg/kg/gün tiyokolşikosid oral dozu, fötotoksisite ile birlikte majör malformasyonlara neden olmuştur (büyüme geriliği, embriyo ölümü, cinsiyet dağılımı 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 (fazla kaburga, kemikleşmede gecikme).

Fertilite bozuklukları:

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Laktoz monohidrat
Prejelatinize Nişasta
Kopovidon
Kolloidal silika
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik araştırmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

20 tabletlik blister (Beyaz opak PVC– Alüminyum folyo) ambalajda kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç San. A.Ş.
Okmeydanı, Borueđi Sok. No:16
34382 Şişli – İSTANBUL
Tel: 0212 220 64 00
Fax: 0212 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

219/15

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.05.2009
Ruhsat yenileme tarihi: ----

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ

--