

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik 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

MAXCOTİL tedavi paketi

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Her bir MAXCOTİL kutusunda bulunan

#### **Tenoksikam flakonda:**

##### **Etkin madde:**

Tenoksikam ..... 20 mg

##### **Yardımcı maddeler:**

Mannitol ..... 80.00 mg

Disodyum edetat..... 0.22 mg

Sodyum hidroksit ..... 3.68 mg

#### **Tiyokolşikosid ampulde:**

##### **Etkin madde:**

Tiyokolşikosid..... 4.0 mg

##### **Yardımcı maddeler:**

Sodyum klorür..... 16.8 mg

Sodyum sitrat dihidrat ..... 0.0056 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

#### **Tenoksikam içeren flakon**

Yeşil-sarı renkte liyofilize toz içeren flakon.

#### **Tiyokolşikosid içeren ampul**

Berrak görünüşlü solüsyon içeren ampul.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

MAXCOTİL tedavi paketi, osteoartrit, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem dışı romatizma, ağrılı kas spazmlarının semptomatik tedavinde, travma sonrası ve postoperatif ağrı tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi**

Sabah dozu, 4 mg/2 ml tiyokolşikosid çözeltisi içerisinde çözülerek uygulanan 20 mg tenoksikamdır.

Akşam dozu ise 4 mg/2 ml tiyokolşikosiddir.

**Uygulama şekli:**

Tenoksikam içeren flakon, tiyokolşikosid içeren 1 adet ampul ile çözülerek (intramüsküler yoldan) sabahları uygulanır.

Tiyokolşikosid içeren 1 adet ampul sadece kas içine (intramüsküler yoldan) akşamları uygulanır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda MAXCOTİL kullanıldığında böbrek ve karaciğer fonksiyonları dikkatle izlenmelidir. İleri derecede böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

MAXCOTİL'in 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı uygun değildir.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir. Yaşlı hastalar BUN, serum kreatinin, kilo alma ve periferik ödem oluşturma durumları açısından dikkatle izlenmelidir.

Yaşlı hastalara gastrointestinal kanama, ülserasyon ya da perforasyon riski daha yüksektir ve ölümcül sonuçlar doğurabilir. Bu hastalarda tedaviye en düşük doz ile başlanmalı ve eşzamanlı olarak düşük doz aspirin ya da gastrointestinal riski artıran diğer ilaçlar kullanan hastalar için koruyucu ilaçlarla (örn. mizoprostol ya da proton pompa inhibitörleri) kombine tedavi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Tiyokolşikoside, tenoksikama ya da yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Gevşek paralizide; adale hipotonisinde,
- Kanama problemleri olan ve antikoagülan kullanan hastalarda,
- Gebelikte ve emzirme döneminde,
- Mide, duodenum ülseri, gastrointestinal kanama ve kronik gastrit öyküsü veren olgularda,
- Salisilat veya diğer non-steroidal antiinflamatuar (NSAİ) ilaçların astım, rinit veya ürtiker gibi semptomları oluşturduğu bilinen hastalarda,
- Bir önceki NSAİ ilaç tedavisi ile ilişkili gastrointestinal kanaması veya perforasyon geçirmiş veya bu hastalıkları olan hastalarda
- Rekürrent peptik ülser veya kanaması olan veya geçirmiş hastalarda (kanıtlanmış ülser veya kanamaya ait iki veya daha fazla farklı atak)
- Diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi ciddi kalp yetmezliği, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- 18 yaş ve altındaki çocuklarda,
- Çocuk doğurma potansiyeli olan ve etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda kontrendikedir

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Uyarılar

##### Tenoksikam

###### Kardiyovasküler Risk

- NSAİ ilaçlar ölümcül olabilen ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard enfarktüsü ve inme açısından yüksek riske neden olabilir. Bu risk kullanım süresi ile birlikte artabilir. Kardiyovasküler hastalığı veya kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri olan hastalar daha yüksek risk taşıyabilirler (Bkz. Uyarılar).
- MAXCOTİL koroner arter baypas greft (KABG) cerrahisi esnasında perioperatif ağrı tedavisi için kontrendikedir (Bkz. Uyarılar).

###### Gastrointestinal Risk

- NSAİ ilaçlar enflamasyon, kanama, ülserasyon ve ölümcül olabilen mide, ince bağırsak veya kalın bağırsak perforasyonu gibi ciddi gastrointestinal (Gİ) advers olaylara neden olabilir. Bu olaylar, kullanım esnasında herhangi bir zamanda uyarı belirtileri olmaksızın ortaya çıkabilir. Yaşlı hastalar ciddi gastrointestinal olaylar açısından daha yüksek risk taşırlar (Bkz. Uyarılar).

NSAİ ilaçlar renal prostaglandin sentezini inhibe ederek renal hemodinamik ile tuz/su dengesinde istenmeyen etkilere yol açabilirler. Böbrek hastalığı öyküsü olan hastalarda, böbrek bozukluğu olan diyabetlilerde, hepatik siroz, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, hipovolemide ya da potansiyel olarak nefrotoksik ilaç, diüretik ve kortikosteroid kullanımı gibi böbrek yetmezliği gelişme riskini artırabilecek ilaçlarla eş zamanlı kullanıldığında tenoksikam tedavisi sırasında kardiyak ve böbrek fonksiyonlarının (kan üre azotu (BUN), kreatinin, ödem gelişimi, kilo artışı vb.) dikkatle izlenmesi gerekir. Bu hasta grubu ciddi kan kaybı olasılığı nedeniyle majör cerrahi peri- ve post-operatif evresinde özel riske sahiptir. Bu nedenle bu hastalar postoperatif ve iyileşme dönemlerinde yakından izlenmelidir.

Tenoksikam yüksek oranda plazma proteinlerine bağlandığından, plazma albümin düzeyinde belirgin düşme olduğunda dikkatli olunmalı ve önlem alınmalıdır.

Tenoksikam'ın siklooksijenaz-2 (COX-2) selektif inhibitörler dahil olmak üzere NSAİ ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanımından kaçınılmalıdır.

Semptomların kontrolü için, gereken en kısa süre için en düşük doz kullanılarak istenmeyen etkiler azaltılabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve aşağıda verilen gastrointestinal kanama, ülserasyon ve perforasyon).

##### ***Kardiyovasküler trombotik olaylar:***

Çok sayıda selektif ve non-selektif COX-2 inhibitörü ile yapılan, 3 yıla varan klinik çalışmalarda ölümcül olabilen, ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay, miyokard enfarktüsü ve inme riskinde artma olduğu görülmüştür. Selektif veya non-selektif COX-2 inhibitörü tüm NSAİ'ler benzer risk taşıyabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu veya kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı bilinen hastalar daha yüksek risk altında olabilir. NSAİ tedavisi gören hastalarda advers kardiyovasküler olay görülme riski olasılığını azaltmak için en düşük etkili doz, mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Önceden görülmüş bir kardiyovasküler semptom olmasa bile hekim ve hasta bu tür olayların gelişmesine karşı tetikte

olmalıdır. Hasta, ciddi kardiyovasküler olayların semptomları ve/veya belirtileri ve bunların görülmesi halinde yapması gerekenler konusunda önceden bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ'lerin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi Gİ olay görülme riskini arttırmaktadır.

KABG ameliyatını takip eden ilk 10-14 günlük dönemde ağrı tedavisi için verilen bir selektid COX-2 NSAİİ ile gerçekleştirilen iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansında artış görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

#### ***Hipertansiyon:***

Diğer tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, MAXCOTİL da hipertansiyon oluşumuna veya daha önceden mevcut olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olur ve bu iki durum da kardiyovasküler olay riskinin artmasına neden olabilir. Tiyazid grubu diüretikler ya da loop diüretikler ile tedavi edilen hastaların NSAİİ'leri kullanırlarken diüretik tedaviye yanıtları azalabilir. Tenoksikam da dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Tenoksikam tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı (KB) yakından izlenmelidir.

#### ***Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:***

NSAİİ'ler ile tedavi edilen bazı hastalarda sıvı retansiyonu (tutulumu) ve ödem gözlenmiştir. Bu nedenle MAXCOTİL sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

#### ***Gastrointestinal kanama, ülserasyon ve perforasyon:***

MAXCOTİL'in COX-2 selektif inhibitörleri dahil NSAİİ ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. MAXCOTİL dahil NSAİİ'ler mide, ince barsak ve kalın barsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon veya perforasyon gibi ölümcül olabilen ciddi Gİ advers etkilere neden olabilir. Bu ciddi advers etkiler NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda uyarıcı bir belirti olan veya belirti olmayan, tedavi sırasında herhangi bir zamanda yaşanabilir. Bir NSAİİ ile tedavi sırasında ciddi bir Gİ advers olay gelişen her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'ler nedeniyle üst Gİ ülser, majör kanama veya perforasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise yaklaşık %2-4'ünde meydana geldiği görülmektedir. Uzun süreli tedavi sırasında bu eğilimlerin devam etmesi, hastanın tedavisinin herhangi bir safhasında ciddi bir Gİ olay gelişme olasılığını arttırmaktadır. Bununla birlikte, kısa süreli tedavi dahi risksiz değildir.

Komplike hemoraji veya perforasyon öyküsü olup; yaşlı olan hastalarda artan NSAİİ dozları ile Gİ kanama ülserasyon, perforasyon riski yükselir. Bu hastalarda mevcut olan en düşük dozda tedaviye başlamak gerekir (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

NSAİİ'ler, önceden ülser hastalığı veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalara (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar) ve yaşlılara reçetelenirken son derece dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalar, NSAİİ kullanan, önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalarda, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla Gİ kanama gelişme riskinin 10 kat fazla olduğunu göstermiştir. NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda Gİ kanama riskini arttıracı diğer faktörler; oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla tedavi, NSAİİ'ler ile tedavinin uzaması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık

durumunun kötü olmasıdır. Ölümcül Gİ olaylar hakkındaki spontan raporların çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalarda bildirilmiştir; bu nedenle bu popülasyonda tedavi uygulanırken özellikle dikkatli olmak gerekmektedir.

Advers bir Gİ olayın potansiyel riskini en aza indirmek için, hastalar mümkün olan en kısa süreyle ve en düşük etkili NSAİİ dozu ile tedavi edilmelidir. Hastalar ve hekimler NSAİİ tedavisi sırasında Gİ ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları açısından dikkatli olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ olaylardan şüphelenirse hemen ek bir değerlendirme yapılmalı ve ek bir tedaviye başlanmalıdır. Eğer ciddi advers olay ortadan kalkmazsa, NSAİİ tedavisi durdurulmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, NSAİİ'leri içermeyen alternatif tedaviler planlanmalıdır.

Bu hastalarda ve düşük doz asetilsalisik asit veya gastrointestinal riski arttıran diğer etken maddeleri birlikte kullanması gereken hastalarda, koruyucu ajanlarla kombinasyon tedavisi (ör: misoprostol veya proton pompa inhibitörleri) düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Düzenli aralıklarla klinik gözlem tavsiye edilir.

Gastrointestinal toksisite öyküsü olan hastalar (özellikle de yaşlılar) özellikle tedavinin ilk evrelerinde tüm olağandışı abdominal semptomları (gastrointestinal kanama) bildirmelidir. Ülser gelişimi veya kanama riskini arttıracak tıbbi ürünleri, örneğin: oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, selektif serotonin-geri alımın inhibitörleri ya da asetilsalisik asit gibi antitrombotik ajanlar, birlikte kullanan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmelidir (Bölüm 4.5 İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler).

MAXCOTİL tedavisi uygulanan hastalarda gastrointestinal hastalık (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) öyküsü olan hastalara dikkatle verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen Etkiler).

Yaşlı hastalarda NSAİİ'lerle ilişkili advers reaksiyonların (özellikle ölümle sonuçlanabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon) sıklığı artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar)

MAXCOTİL tedavisi uygulanan hastalarda gastrointestinal kanama ya da ülser meydana geldiğinde tedavi kesilmelidir.

### ***Renal etkiler:***

Uzun süreli NSAİİ kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlara yol açmaktadır. Ayrıca, renal prostaglandinler renal perfüzyonun idamesinde kompanse edici bir rol oynadığı için, hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Renal kan akışının devamı için renal prostaglandinlere bağlı olduğundan hafif (serum kreatinin 150-300 µmol/l) ve orta şiddetli (serum kreatinin 300-700 µmol/l) renal bozukluğu olan hastalarda MAXCOTİL tedavisi dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Bu durumdaki hastalara NSAİİ uygulanması prostaglandin sentezinde ve ikincil olarak da renal kan akışında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da renal dekompanseasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyonun gözlenme riskinin çok yüksek olduğu hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır. Böbrek bozukluğuna neden olduğu bilinen veya şüphelenilen ilaçlarla birlikte diüretiklerin alınması durumunda kardiyak bozukluğu olan hastalarda ve büyük ameliyatlara geçiren hastalarda renal fonksiyonlar izlenmelidir. Eğer tedavi boyunca renal fonksiyonlar kötüleşirse MAXCOTİL tedavisi durdurulmalıdır. NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

### ***İlerlemiş böbrek hastalıkları:***

MAXCOTİL ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalardan elde edilmiş bir bulgu bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda MAXCOTİL tedavisi önerilmemektedir. Eğer MAXCOTİL tedavisinin başlatılması gerekiyorsa, hastanın renal fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilir.

### ***Anafilaktoid reaksiyonlar:***

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi MAXCOTİL ile de, ilaca daha önceden maruz kalıp kalmadığı bilinmeyen bazı hastalarda, anafilaktoid reaksiyonlar görülebilir. MAXCOTİL, aspirin triadi (Astımlılarda görülen analjezik intolerans veya asetilsalisilik asit intoleransuna (ASAİ) "Aspirin triadı" denilmektedir.) olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli ve polipsiz riniti olan veya aspirin ya da NSAİİ kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül olabilen bronkospazm görülen astımlı hastalarda ortaya çıkmaktadır. (Bkz. Bölüm 4.3. ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – Önceden varolan astım). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

### ***Deri reaksiyonları:***

MAXCOTİL da dahil olmak üzere NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir ekzfoliyatif dermatit, Stevens- Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizi (TEN)de içeren ve bazıları ölümcül olan ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.8). Bu ciddi olaylar herhangi bir uyarı olmaksızın oluşabilir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda önceden bilgilendirilmelidirler ve deri kızarıklığı ya da herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk kez meydana geldiğinde MAXCOTİL kullanımı durdurulmalıdır.

### ***Hamilelik:***

Gebeliğin üçüncü trimesterinde diğer NSAİİ'ler gibi tenoksikam da kullanılmamalıdır; çünkü duktus arteriozusun (anne karnında açık olup doğumu takiben kapanması gereken, kalpten çıkan iki büyük atardamar [aort ve pulmoner arter] arasındaki açıklık) erken kapanmasına neden olabilir.

MAXCOTİL tedavi paketi tiyokolşikozid de içerdiğinden bu kombinasyon gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

## **Önlemler**

### ***Genel:***

Tenoksikamın kortikosteroid yerine geçmesi veya kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenmemelidir. Kortikosteroidlerin aniden durdurulması, hastalığın alevlenmesine sebep olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalar, kortikosteroid tedavisinin durdurulmasına karar verilmesi halinde, tedavilerini yavaş ve kademeli olarak azaltmalıdır.

Portoperatif yaşlı hastalarda uyarı gerektirmektedir. 65 yaşın üzerindeki hasyalarda renal ve hepatik fonksiyonların izlenmesi tavsiye edilir.

MAXCOTİL'un içeriğindeki MAXCOTİL'in [ateş ve] enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarının saptanmasında kullanılan tanısal belirtilerin yararlanabilirliğini azaltabilir.

Tenoksikam kullanımı, siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen herhangi bir ilaç gibi, fertilitiyi bozabilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmemektedir. Gebe kalma güçlüğü olan ya da infertilite tetkikleri yapılan kadınlarda MAXCOTİL'in kesilmesi düşünülmelidir.

#### ***Hepatik etkiler:***

MAXCOTİL de dahil olmak üzere NSAİİ alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde üst sınıra kadar yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. NSAİİ'ler ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST aktivitelerinde ciddi artışlar (normal düzeyin üst limitinin üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Ayrıca, seyrek olarak, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümlü sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir.

Düzenli aralıklarla yapılan klinik gözlem ve laboratuvar değerlendirmelerinde, günlük 12-16 mg dozlarla tedaviden sonra hepatik yetmezliği olan hastalarda MAXCOTİL birikimi (EAA'da artış) oluşabileceği göz önüne alınmalıdır. Bunun dışında, hepatik yetmezliğinin sağlıklı olgulara kıyasla MAXCOTİL'in farmakokinetik parametreleri etkileyebileceği görülmüştür. Anormal karaciğer fonksiyon testleri sebat eder veya kötüleşirse, karaciğer hastalığına uygun klinik belirtiler veya semptomlar gelişirse veya diğer belirtiler (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vb.) görülürse MAXCOTİL ile tedavi durdurulmalı ve uygun tetkikler istenmelidir.

#### ***Hematolojik etkiler:***

Tenoksikam da dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya bariz GI kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. Tenoksikam da dahil olmak üzere NSAİİ'ler ile uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu göstermeseler bile hemoglobin, APTT (Aktivite Parsiyel Tromboplastin Zamanı) ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

NSAİİ'lerin bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe eden kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerine etkileri kantitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Önceden koagülasyon bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan ve trombosit fonksiyon değişikliklerinden dolayı istenmeyen etkilerin görülmesi muhtemel hastalar MAXCOTİL kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir.

Spinal ve ya epidural anestezi şartlarında NSAİİ'ler ve heparin ile eşzamanlı tedavi spinal/epidural hematoma riskini artırır (Bkz Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Tenoksikam, trombosit agregasyonunu azaltır ve kanama süresini uzatır ve bu nedenle kanama eğiliminde artış olan hastalara uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

#### ***Önceden var olan astım:***

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı olan astımlı hastalarda aspirin kullanımı, ölümlü sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaksiyon bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu

olduğu hastalara MAXCOTİL verilmemeli ve önceden astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

### ***Laboratuvar testleri:***

MAXCOTİL ile uzun tedavi sırasında (3 aydan fazla), bir ihtiyat tedbiri olarak, karaciğer enzimlerinin, hematoloji (hemoglobin), renal fonksiyonların (kreatinin) düzenli olarak izlenmesi gerekir. Böbrek hastalığı hikayesi bulunanlarda, böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan diyabetlilerde, hepatik siroz, konjestif kalp yetmezliği hastalarında, hipovolemide ve diüretik, kortikosteroid ve nefrotoksik etki gösterdiği bilinen ilaçlarla birlikte kullanıldığında, özellikle kalp ve böbrek fonksiyonları (BUN, kreatinin, ödem gelişmesi, kilo artışı vs.) açısından hasta uygun şekilde izlenmelidir. Bu hastalar, majör cerrahi girişimlerin ameliyat sırasında ve sonrasında ağır kan kaybı olasılığı nedeniyle yüksek risk altındadır. Bu nedenle, operasyon sonrasında ve nekahat döneminde yakından izlenmeleri gerekir.

Ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabildiğinden, hekimler Gİ kanamanın belirti ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun süreli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer ya da renal rahatsızlıkla uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse ya da sistemik belirtiler (ör. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa ya da karaciğer fonksiyon testleri anormal çıkarsa ya da kötüleşirse MAXCOTİL tedavisi durdurulmalıdır.

Çoğu NSAİİ ilaçlarda olduğu gibi, zaman zaman serum transaminaz aktivitesinde artış, serum bilirubin ya da diğer karaciğer fonksiyon parametrelerinde artışın yanı sıra, serum kreatinin ve kan üre azotu düzeylerinde artışlar ve diğer laboratuvar normallikleri bildirilmiştir. Bu tip herhangi bir anormalliğin anlamlı olması ya da devam etmesi durumunda, MAXCOTİL uygulaması durdurulmalı ve uygun tetkikler istenmelidir.

Tenoksikam plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, plazma albümin düzeylerinin belirgin şekilde azaldığı durumlarda önlem alınmalıdır.

### ***Oftalmik etkiler***

Tenoksikam ve diğer NSAİ ilaçlar ile yapılan tedavi sırasında bazı istenmeyen göz bulgularıyla karşılaşmıştır. Bu nedenle, görme bozukluğundan şüphelenilen hastalarda göz muayenesi yapılması önerilmektedir.

### ***Antipiretik etkiler***

Diğer antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi TENOKSİKAM genel enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilir.

### **Tiyokolşikosid**

Klinik öncesi çalışmalarda, tiyokolşikosidin metabolitlerinden biri (SL59.0955), insanlarda oral yolla günde iki kez 8 mg'lık dozlarda gözlenen maruziyete yakın konsantrasyonlarda anöploidide (bölünen hücrelerde kromozom sayılarının birbirine eşit olmaması) neden olmuştur (bkz. Bölüm 5.3). Anöploidinin teratojenisite, embriyofetotoksisite/spontan düşük, kanser ve erkeklerde kısırlık için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bir önlem olarak, ürünün önerilen dozun üzerindeki dozlarda veya uzun süreli kullanımından 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.

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

Hastalar olası bir gebeliğin potansiyel riski ve izlenmesi gereken etkili kontrasepsiyon yöntemleri hakkında özenle bilgilendirilmelidir.

Diyare görülmesi halinde tiyokolşikosid tedavisi kesilmelidir.

Vazovagal senkop vakaları bildirilmiştir, bu nedenle enjeksiyon sonrasında hastalar takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Her bir tenoksikam flakon ve her bir tiyokolşikosid ampul 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içermektedir; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Her bir tenoksikam flakon 80 mg mannitol içermektedir; kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

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

##### ***ADE inhibitörleri:***

*ADE* inhibitörünün antihipertansif etkisi azalabilir.

##### ***Aspirin:***

MAXCOTİL'un aspirinle veya diğer salisilatlarla kullanımı tavsiye edilmez. Tenoksikam aspirin ile birlikte verildiğinde, serbest MAXCOTİL klerensi değişmese de protein bağlanma oranı azalmaktadır. Bu etkileşimin klinik açıdan önemi bilinmiyor olmakla birlikte, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, MAXCOTİL ve aspirinin eş zamanlı olarak verilmesi advers etki görülme sıklığını arttırdığından, genellikle önerilmez.

##### ***Diüretikler:***

Bazı hastalarda, MAXCOTİL'un uygulanması kıvrım, potasyum tutucu ve tiazit diüretiklerinin diüretik ve antihipertansif etkilerini azaltabilir. Bu nedenle; MAXCOTİL ve diüretikler eş zamanlı uygulandığında, diüretiğin istenen etkisinin elde edilmediğinin belirlenmesi için hasta yakından gözlemlenmelidir.

MAXCOTİL; furosemid uygulanmasının neden olduğu PRA artışları ve tuz veya hacim deplezyonunun yanı sıra bazal plazma renin aktivitesini de azaltır. Hipertansif hastalarda plazma renin etkinliği değerlendirilirken bu gerçekler de göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, Tenoksikam kullanımının bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiğini göstermektedir. Bu durum, renal prostaglandin sentezinin inhibe edilmesine bağlanmaktadır. NSAİİ'lerle eş zamanlı olarak tedavi uygulandığında hasta, böbrek yetmezliği belirtileri yönünden (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – Renal etkiler) ve diüretiğin etkinliğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.

Triamteren, MAXCOTİL'un idame programına eklenmesinin, dört sağlıklı gönüllünün ikisinde geri döndürülebilir renal yetmezliğe neden olduğu bildirilmiştir. MAXCOTİL ve triamteren birlikte uygulanmamalıdır.

MAXCOTİL ve potasyum tutucu diüretiklerin her biri artmış plazma potasyum seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir. Bu ajanların eş zamanlı uygulanması durumunda, MAXCOTİL ve

potasyum tutucu diüretiklerin potasyum kinetiği ve renal işlev üzerindeki potansiyel etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Diüretiklere ilişkin olarak yukarıdaki etkilerin çoğu, en azından kısmen, prostaglandin sentezinin MAXCOTİL'le inhibisyonunu içeren mekanizmalara dayandırılmıştır.

### ***Lityum:***

Psikiyatrik hastalarda ve kararlı durum plazma lityum konsantrasyonları olan normal deneklerde plazma lityumunda klinik olarak artışa ve renal lityum klerensinde azalmaya neden olmuştur. Bu etki, prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlanmıştır. Sonuç olarak; MAXCOTİL ve lityum eş zamanlı olarak verildiğinde, hasta lityum toksisitesi belirtileri açısından dikkatle gözlemlenmelidir. Buna ek olarak, serum lityum konsantrasyonlarının izlenme sıklığı, söz konusu kombinasyon ilaç tedavisinin başlamasıyla arttırılmalıdır.

### ***Varfarin:***

Varfarin ve NSAİ'lerin Gİ kanama üzerindeki etkileri sinerjistik özelliktedir; yani bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların ciddi Gİ kanama geçirme riski, bu iki ilacı tek başına kullanan hastalar göre daha yüksektir. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) Dikkatli INR izlenmesi gerekir.

### ***Gastrointestinal etkileşimler***

Antitrombotik ilaçlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri ile NSAİ ilaçların birlikte kullanımında gastrointestinal kanama riskinde artış olmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

### ***Metotreksat***

Bazı NSAİ ilaçlarla metotreksatın eşzamanlı kullanımı, metotreksatın renal tübüler sekresyonunda azalma, plazma konsantrasyonunda artış ve ciddi metotreksat toksisitesi ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, TENOKSİKAM metotreksat ile eşzamanlı uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

### ***Zidovudin***

AİDS tedavisinde kullanılan zidovudin ile NSAİ ilaçların eşzamanlı kullanımında, tedaviye başladıktan bir hafta sonra ağır aneminin eşlik ettiği retikülositler üzerinden artmış eritrosit toksisitesi görülür. NSAİ ilaçlarla tedaviye başladıktan iki hafta sonra kan değerleri takip edilmez.

### ***Mifepriston***

NSAİ ilaçlar, mifepristonun etkisini azaltabileceğinden, mifepriston uygulanmasından sonraki 8-12 gün boyunca TENOKSİKAM kullanılmamalıdır.

### ***Siklosporin ve Takrolimus***

Nefrotoksisite riskini artırması nedeniyle, siklosporin ile NSAİ ilaçlar eş zamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

### ***Kinolonlar***

Kinolon kullanan hastalarda konvülsiyon gelişiminde risk artışı olabilmektedir.

### ***Antasid ve H<sub>2</sub>-reseptör blokörleri***

Önerilen dozlarda eşzamanlı antasid ve simetidin uygulanmasında klinik olarak anlamlı bir etkileşim bulunmamıştır.

### ***Probenesid***

Probenesid ve tenoksikamın eşzamanlı tedavisi tenoksikamın plazma konsantrasyonunu artırabilir. Ancak bu gözlemin klinik önemi saptanmamıştır.

### ***Antikoagülanlar***

Önerilen dozlarda eşzamanlı varfarin ve fenprokumon ve düşük moleküler ağırlıklı heparin ile klinik olarak anlamlı bir etkileşim saptanmamıştır. Bununla birlikte diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi eşzamanlı antikoagülan kullanan hastalar da dikkatli izlenmelidir.

### ***Oral antidiyabetikler***

Oral antidiyabetik glibornürid, glibenklamid ve tolbutamidin klinik etkileri TENOKSİKAM ile değişmemiştir. Bununla birlikte diğer NSAİ ilaçlarla olduğu gibi, eşzamanlı oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalar dikkatli izlenmelidir.

### ***Alkol***

Alkol, tenoksikam ile beraber alındığında gastrik mukoza hasarı daha fazla olur. TENOKSİKAM'ın altın veya penisilamin ile birlikte kullanıldığı az sayıda hastada klinik olarak anlamlı bir etkileşimle karşılaşılmamıştır.

### **Tiyokolsikosid**

Herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir. Ancak benzer etkideki diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

### ***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'tir.

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

MAXCOTİL'in gebelik döneminde kullanımı kontrendike olduğu için ("4.3 Kontrendikasyonlar" bölümüne bakınız) çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

## **Gebelik dönemi**

### **Tenoksikam**

Tenoksikam için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 5.3).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

TENOKSİKAM, gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

NSAİ ilaçlar, prostaglandin sentezi üzerinde inhibitör etki gösterir ve bu etki, ilaç hamileliğin son döneminde verildiğinde fetal ductus arteriosus'un kapanmasına ve doğumu uzatarak partürisyonu geciktirmeye neden olabilir. Gebeliğin üçüncü trimestrinde TENOKSİKAM ile tedaviden kaçınılmalıdır.

### **Tiyokolşikosid**

Hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Gebelik sırasında kullanım güvenilirliğini değerlendirebilmek amacıyla yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, embriyo ve fetüs için oluşabilecek potansiyel zararlar bilinmemektedir. Sonuç olarak, tiyokolşikosid gebelik döneminde ve çocuk doğurma potansiyeli olup etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

## **Laktasyon dönemi**

### **Tenoksikam**

Tek doz uygulama sonuçları, çok düşük miktarda tenoksikamın (ortalama dozun değer %0.3'den az) anne sütüne geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Bugüne kadar, TENOKSİKAM kullanmakta olan emziren annelerin çocuklarında hiçbir yan etki bildirilmemiştir; ancak olası bir yan etki göz ardı edilmemeli ve şüphelenilen durumda ya bebek süttten kesilmeli ya da ilaç kesilmelidir.

### **Tiyokolşikosid**

Tiyokolşikosid anne sütüne geçtiği için, emzirme döneminde TİYOKOLŞİKOSİD kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

### **Tenoksikam**

Siklooksijenaz /prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlarda olduğu gibi, tenoksikam kullanımı fertiliteyi bozabilir ve bu nedenle tenoksikamın gebe kalmaya çalışan kadınlarda kullanılması önerilmez. Gebe kalma gücünü olan ya da infertilite araştırması yapılan kadınlarda tenoksikam tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.3).

### **Tiyokolşikosid**

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 doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksosite); anöjenik etkinin insanlarda erkek fertilitenin bozulmasında bir risk faktörü

olduğu bilinmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Bir önlem olarak, ürünün önerilen dozun üzerindeki dozlarda veya uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

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

##### **Tenoksikam**

Vertigo, sersemlik ya da görme bozukluğu gibi araç ve makine kullanımını etkileyebilecek istenmeyen etkilerin görüldüğu hastalar araç ve makine kullanmaktan kaçınılmalıdır.

##### **Tiyokolşikosid**

Araç ve makine kullanma üzerindeki etkisine dair veri yoktur.

Klinik çalışmalar, tiyokolşikosidin psikomotor performans üzerine etkisi olmadığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte yaygın olarak sersemlik hali ortaya çıkabildiğinden, araç ve makine kullanırken bu durum dikkate alınmalıdır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

##### **Tenoksikam:**

Tenoksikam ile yapılan bir yıl gibi uzun süreli klinik çalışmalarda önerilen günlük dozu alan hastaların ilacı iyi tolere ettiği saptanmıştır.

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

Bilinmiyor: Anemi, agranülositoz, lökopeni, trombositopeni

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

Bilinmiyor: Dispne, astım, anafilaksi, anjiyoödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: İştah kaybı

##### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Uyku bozuklukları

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik, baş ağrısı

##### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Görme bozuklukları

##### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Palpitasyon

Bilinmiyor: Kalp yetmezliği

### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Vaskülit. Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler seçici siklooksijenaz 2 inhibitörleri (COX2 inhibitörleri) ve bazı NSAİ ilaçların kullanımının (özellikle yüksek dozda ve uzun süreli tedavide) arteriyel trombotik olay (örneğin miyokard enfarktüsü ya da inme) riskinde az miktarda artış ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir.

Tenoksikamın miyokard enfarktüsü gibi trombotik olayları artırdığı gösterilmemiş olmakla birlikte, tenoksikamın bu riskini dışlamak için yeterli veri bulunmamaktadır.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Gastrik, epigastrik ve abdominal rahatsızlık, dispepsi, bulantı, yanma gastrointestinal perforasyon

Yaygın olmayan: Hematemez ve melena dahil gastrointestinal kanama, ülser, konstipasyon, diyare, stomatit, gastrit, kusma, ağız kuruluğu, gaz

Bilinmiyor: Uygulama ardından kolit ve Crohn hastalığı alevlenmesi bildirilmiştir.

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Hepatit

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

Yaygın olmayan: Kaşıntı (rektal uygulama sonrası anal bölgede), eritem, ekzantem, döküntü, ürtiker

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell's sendromu), fotosensitivite reaksiyonları

### **Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları**

Bilinmiyor: Tenoksikam dahil siklooksijenaz/prostaglandin sentezini baskıladığı bilinen ilaçlarla kadın infertilitesine ilişkin izole olgular bildirilmiştir.

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

Yaygın olmayan: Yorgunluk, ödem

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimleri, kan üre azotu (BUN) ya da kreatinde artış

Bilinmiyor: Özellikle kardiyovasküler ilaçlarla tedavi edilen hastalarda kan basıncında artış

Pazarlama sonrası veriler

Pazarlama sonrası deneyimdeki güvenilirlik profili klinik çalışmalardaki deneyim ile uyumludur.

## **Tiyokolşikosid**

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kaşıntı

Seyrek: Ürtiker

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, intramüsküler enjeksiyon sonrasında anaflaktik şok.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Somnolans

Bilinmiyor: Genellikle intramüsküler enjeksiyon sonrasındaki ilk birkaç dakikada vazovagal senkop (bkz. Bölüm 4.4), konvülsiyonlar (bkz. Bölüm 4.4).

### **Kardiyovasküler sistem hastalıkları**

Seyrek: İntramüsküler uygulamayı takiben çok nadir olarak hipotansiyon

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare (bkz. Bölüm 4.4), gastralji

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

### **Hepatobilier hastalıklar**

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

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonu.

### **Şüpheli 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**

### **Tenoksikam**

#### **Semptomlar**

TENOKSİKAM ile akut doz aşımına ilişkin deneyim bulunmamakla birlikte, Bölüm 4.8'de verilen istenmeyen etkilerin daha belirgin olarak ortaya çıkması beklenebilir.

Gastrointestinal kanama ortaya çıkabilir. NSAİ ilaçların alınmasının ardından seyrek olarak hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, solunum depresyonu ve koma ortaya çıkabilir.

NSAİ ilaçların terapötik kullanımında anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir ve doz aşımı ardından da bu reaksiyonlar ortaya çıkabilir.

Tedavi

TENOKSİKAM için bilinen özgün bir antidot bulunmamaktadır. Ancak, NSAİ ilaçların doz aşımında hastalara semptomatik tedavi ve emilimi azaltıcı (örn., mide yıkanması veya aktif kömür) ve atılımı hızlandırıcı (örn., kolestimamin) gibi destekleyici tedaviler uygulanmalıdır. Diyaliz kan dolaşımından NSAİ ilaçları anlamlı düzeyde temizlemez.

## **Tiyokolşikosid**

Belirtiler: 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**

#### **Tenoksikam:**

Farmakoterapötik grup: Non-steroidal antiinflamatuarlar ve antiromatik ürünler (Oksikamlar)  
ATC kodu: M01AC02

TENOKSİKAM' ın etken maddesi olan tenoksikam, antiinflamatuar, analjezik ve antiromatizmal özellikleri olan ve trombosit kümelenmesini inhibe eden bir non-steroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçtır. Tenoksikam, prostaglandin biyosentezini hem in vitro hem de in vivo olarak inhibe eder. İnsan COS-7 hücrelerinden hazırlanan siklo-oksijenaz (COX) izoenzimleri üzerinde yapılan in-vitro araştırmalarda, tenoksikamın COX-1 ve COX-2 izoenzimlerini, COX-2/COX-1 oranı 1.34'e eşit olmak üzere, yaklaşık olarak aynı derecede inhibe ettiği gösterilmiştir.

İn vitro lökosit peroksidaz testleri, tenoksikamın enflamasyon bölgesindeki aktif oksijeni yok edici etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

TENOKSİKAM, kırıldak yıkımını uyararak insan metaloproteinaz (stromelisin ve kollajenaz) enzimleri üzerinde güçlü bir inhibitör etki gösterir. Bu farmakolojik etkiler, TENOKSİKAM' ın iskelet-kas sisteminin ağırlı enflamatuar ve dejeneratif hastalıklardaki etkinliğini açıklamaktadır.

#### **Tiyokolşikosid:**

Farmakoterapötik grubu: Santral etkili miyorelaksan

ATC Kodu: M03BX05

Tiyokolşikosid, kas gevşetici farmakolojik etkinliğe sahip, yarı-sentetik sülfürlenmiş bir kolşikosit türevidir. Tiyokolşikosid, in-vitro ortamda yalnızca GABA-A ve striknine-duyarlı glisin reseptörlerine bağlanır. Bir GABA-A reseptör antagonisti olarak etkinlik gösteren tiyokolşikosid, kas gevşetici etkilerini supraspinal düzeyde düzenleyici kompleks mekanizmalarla gösteriyor olabilir; bununla birlikte glisinerjik etki mekanizması hariç tutulamaz. Tiyokolşikosidin GABA-A 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.

Çeşitli deneysel modellerde oral, subkütan, intraperitoneal ve intramusküler uygulamalardan sonra tiyokolşikosidin anti-enflamatuar ve analjezik etkinliğe sahip olduğu da anlaşılmıştır.

Ayrıca, farmako-EEG çalışmalarında, tiyokolşikosidin ve ana metabolitinin hiçbir sedatif etkisinin olmadığı gösterilmiştir.



## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### **Tenoksikam:**

#### Emilim:

İntramüsküler uygulama ardından biyoyararlanım tamdır ve oral uygulama ile arasında fark yoktur. İntramüsküler enjeksiyon sonrasında en yüksek plazma konsantrasyonuna ya da en az %90'ına oral uygulamaya kıyasla 15 dakika kadar daha erken ulaşılır.

Günde tek doz 20 mg olarak önerilen doz ile 10-15 günde birikim olması beklenmeksizin kararlı durum plazma konsantrasyonuna ulaşılır. Günde tek doz 20 mg ile kararlı durumdaki ortalama plazma konsantrasyonu 11 mg/L olup bu düzey 4 yıl kadar süren tedavilerde dahi değişmemiştir.

Tek doz kinetiğinden öngörülebileceği gibi, kararlı durumda plazma konsantrasyonları tek doza göre 6 kat yüksektir.

#### Dağılım:

İntravenöz uygulamanın ardından ilk 2 saat süresince tenoksikam plazma düzeyleri hızla düşer. Bu kısa dönemden sonra, plazma konsantrasyonları açısından intravenöz ve oral uygulamalar arasında fark görülmez. Kararlı durumda ortalama dağılım hacmi 10-12 L'dir.

Kanda ilacın en az %99'u albümine bağlanır. Tenoksikam sinoviyal sıvıya iyi penetre olur. Ancak doruk plazma konsantrasyonuna plazmadan daha geç ulaşır.

Tek doz uygulama bilgilerine göre, çok az miktarda tenoksikam (ortalama değer dozun %0.3'ünden az) anne sütüne geçmektedir (bkz. Bölüm 4.6).

#### Biyotransformasyon:

Tenoksikam karaciğerde farmakolojik açıdan tamamen inaktif metabolitlerine dönüşerek atılır.

#### Eliminasyon:

Oral dozun üçte ikisi idrar (esas olarak inaktif 5'-hidroksi tenoksikam) ve kalanı safra (önemli kısmı glukuronidli bileşik olarak) ile atılır. Uygulanan dozun en fazla %1'i idrarla değişmeden atılır. Tenoksikamın eliminasyon yarı ömrü 72 saattir (59-74 saat). Toplam plazma klerensi 2 mL/dak'dır.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Tenoksikamın farmakokinetiği araştırılan 10-100 mg doz aralığında doğrusaldır.

### **Tiyokolşikosid:**

#### Emilim:

IM uygulama sonrasında tiyokolşikosidin maksimum plazma konsantrasyonları 30 dakika içinde ortaya çıkar ve 4 mg'lık dozun ardından 113 ng/mL, 8 mg'lık dozun ardından 175 ng/mL değerlerine ulaşılır. Bunlara karşılık gelen EAA değerleri sırasıyla 283 ve 417 ng.saat/mL'dir.

Farmakolojik olarak aktif metaboliti SL18.0740 daha düşük konsantrasyonlarda da gözlenir. Doz sonrasında 5. saatte ulaşılan Cmaks 11.7 ng/mL, EAA 83 ng.saat/mL'dir. İnaktif metaboliti olan SL59.0955 ile ilgili veri yoktur.

### Dağılım:

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

IM 8 mg'lık dozun ardından tiyokolşikosidin görünür dağılım hacmi ve sistemik klerensi, sırasıyla 42,7 litre/saat ve 19 litre/saattir. Her iki metaboliti ile ilgili veri yoktur.

### Biyotransformasyon:

Oral uygulama sonrasında tiyokolşikosid önce aglikon 3-demetiltiyokolşikoside (SL59.0955) metabolize olur. Bu adımın esas olarak intestinal metabolizma aracılığıyla gerçekleşmesi, oral yolla uygulandığında dolaşımda değişmemiş tiyokolşikosid bulunmayışını açıklamaktadır.

Daha sonra SL59.0955, tiyokolşikoside eşdeğer farmakolojik etkinliğe sahip olan SL18.0740'a metabolize olur ve oral uygulama sonrasında tiyokolşikosidin farmakolojik etkinliğini destekler.

SL59.0955, didemetil-tiyokolşisine de demetile olur.

### Eliminasyon:

IM uygulama sonrasında tiyokolşikosidin görünür eliminasyon yarı ömrü (t<sub>1/2</sub>) 1,5 saat, plazma klerensi 19,2 L/saat'tir.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

İntramüsküler yoldan tek doz 8 mg tiyokolşikosid uygulamasından sonra, tiyokolşikosid ve glukuronid metabolitinin, aktif bileşenlere maruz kalma durumunu yansıtan ortalama eğri altındaki alanı (EAA) yaklaşık 500 ng.saat/ml'dir.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### **Tenoksikam**

#### Böbrek Yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda, sağlıklı kişilerde ulaşılan plazma konsantrasyonlarına ulaşılması için doz ayarlaması gerekmediği bildirilmektedir.

#### Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda, sağlıklı kişilerde ulaşılan plazma konsantrasyonlarına ulaşılması için doz ayarlaması gerekmediği bildirilmektedir.

#### Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda yapılan çalışmalarda, sağlıklı kişilerde ulaşılan plazma konsantrasyonlarına ulaşılması için doz ayarlaması gerekmediği bildirilmektedir. Yaşlılarda, sağlıklı kişilere benzer kinetik profil gözlenmektedir.

#### Diğer:

Romatoid olan hastalarda sağlıklı kişilere benzer kinetik profil gözlenmektedir.

Tenoksikamın plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle, plazma albümin düzeylerinde belirgin düşme olduğu durumlarda tenoksikam dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

### **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

#### **Tenoksikam:**

##### Karsinojenisite:

Tenoksikam hayvanlar üzerinde karsinojenik etki göstermemiştir.

##### Mutajenisite:

Tenoksikam hayvanlar üzerinde mutajenik etki göstermemiştir.

##### Fertilite bozukluğu:

Siklooksijenaz /prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlarda olduğu gibi, tenoksikam kullanımı fertiliteyi bozabilir ve bu nedenle tenoksikamın gebe kalmaya çalışan kadınlarda kullanılması önerilmez. Gebe kalma güçlüğü olan ya da infertilite araştırması yapılan kadınlarda tenoksikam tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

##### Teratojenisite:

Tenoksikam hayvanlar üzerinde teratojenik etki göstermemiştir.

#### **Tiyokolşikosid:**

##### 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  $\leq 2$  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 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.

Tiyokolşikosid, tekrarlayan uygulamalarda, oral yoldan uygulandığında gastrointestinal rahatsızlıklara (enterit, kusma), intramüsküler yoldan uygulandığında ise kusmaya sebep olmuştur.

##### Karsinojenite:

Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

##### Genotoksisite:

Tiyokolşikosidin kendisi bakterilerde gen mutasyonuna (Ames testi), in vitro kromozom hasarına (insan lenfositlerinde kromozom aberasyon testi) ve in vivo kromozomal hasara (fare kemik iliğinde in vivo intraperitoneal mikronukleus testi) neden olmamıştır.

Major glukurokonjüge metaboliti SL18.0740 bakterilerde gen mutasyonuna neden olmamıştır (Ames testi); buna karşılık in vitro kromozomal hasara (insan lenfositlerinde in vitro mikronukleus testi) ve in vivo kromozomal hasara (fare kemik iliğinde in vivo intraperitoneal mikronukleus testi) neden olmuştur. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH sentromer boyaması sonrası sentromer pozitif mikronükleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin bir göstergesidir. SL18.0740'ın anöjenik etkisi, in vitro testteki konsantrasyonlarda ve in vitro testte, tedavi dozlarında insan plazmasında gözlenenden daha yüksek (EAA'ya göre 10 kat daha yüksek) EAA plazma maruziyetinde gözlenmiştir. Aglikon metaboliti (3 demetiltiyokolşisin – SL59.0955) in vitro kromozom hasarına (insan lenfositlerinde in vitro mikronukleus testi) ve in vivo kromozomal hasara (fare kemik iliğinde in vivo intraperitoneal mikronukleus testi) neden olmuştur. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH veya CREST sentromer boyaması sonrası sentromer pozitif mikronükleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin bir göstergesidir. SL59.0955'in anöjenik etkisi, in vitro testteki konsantrasyonlarda ve in vitro testte, günde iki kez 8 mg'lık tedavi dozlarında insan plazmasında gözlenenden daha yüksek maruziyetlerde 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 dozda tiyokolşikosid fetotoksisite (gelişme geriliği, embriyo ölümü, cinsiyet dağılım oranında bozulma) ile birlikte majör malformasyonlara neden olmuştur. Toksik etki göstermeyen doz 3 mg/kg olmuştur. Tavşanlarda tiyokolşikosid 24 mg/kg dozdan başlayarak maternal toksisite göstermiştir. Ayrıca minör anormallikler (fazla kaburga, kemikleşmede gecikme) gözlenmiştir.

#### Fertilite bozuklukları:

Sıçanlarda gerçekleştirilen bir fertilite çalışmasında, 12 mg/kg'a, yani klinik etki oluşturmayan doz düzeylerine kadar fertilitede bir bozulma gözlenmemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksisite); anöjenik etkinin insanlarda erkek fertilesinin bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:**

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

MAXCOTİL'i oluşturan ürünlerdeki yardımcı maddeler:

#### **Tenoksikam flakon:**

Mannitol

Askorbik asit

Disodyum edetat

Sodyum hidroksit

Trometamin

Hidroklorik asit

**Tiyokolşikosid ampul:**

Sodyum klorür

Sitrik asit monohidrat

Sodyum sitrat dihidrat

Enjeksiyonluk su

**6.2. Geçimsizlikler**

Tiyokolşikosid veya tenoksikamın bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

**6.3. Raf ömrü**

24 ay.

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Tiyokolşikosid ampulün primer ambalaj malzemesi Tip I camdan yapılmış, üzeri baskılı 2 mL'lik renksiz, halkalı ampul; Tenoksikam flakonun primer ambalaj malzemesi ise beyaz renkli flip-off kapaklı, şeffaf renkli Tip I cam flakondur.

MAXCOTİL tedavi paketi, uygun bir separatör içinde 2 adet tiyokolşikosid ampul ve 1 adet tenoksikam flakon içerecek şekilde 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**

DEVA Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

34303 No:1 Küçükçekmece-İSTANBUL

**8. RUHSAT NUMARASI**

255/73

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-