

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

MAXTHİO 4 mg/2 ml I.M. Enjeksiyonluk Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tiyokolşikosid.....4 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür.....16,8 mg

Sodyum sitrat dihidrat.....0,0056 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Açık sarı renkli, berrak görünüşlü solüsyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinler:

Önerilen ve maksimum doz, her 12 saatte bir (günde 2 kez) 4 mg'lık 1 ampul (günde 8 mg tiyokolşikosid/gün)'dür.

Enjeksiyonluk çözelti formu ile önerilen tedavi süresi 3-5 gündür. Tedavi süresi, ardışık 5 gün ile sınırlıdır.

Önerilen dozların aşılması veya uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır.

Fizik tedavi seanslarında hazırlık için; kas gevşetici etkinin elde edilmesi için gereken süre (I.M. enjeksiyondan sonra 30-40 dakika) göz önünde bulundurulmalıdır.

Uygulama şekli

Kas içine (I.M.) uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

MAXTHİO'nun böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenilirlik ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

MAXTHİO, güvenilirlik endişeleri nedeniyle, 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

Geriyatrik popülasyon:

MAXTHİO'nun yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Gevşek paralizde; adale hipotonisinde,
- Tiyokolşikoside ya da yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda Tüm gebelik ve laktasyon süresince kullanımı,
- 16 yaş ve altındaki çocuklarda,Çocuk doğurma potansiyeli olan ve etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Klinik öncesi çalışmalar, tiyokolşikozid metabolitlerinden birinin (SL59,0955) insanlarda oral yolla günde iki kez 8 mg'lık dozlarda gözlenen maruziyete yakın konsantrasyonlarda anöploidiye (bölünen hücrelerde kromozom sayısının eşit olmaması) neden olmuştur (bkz. bölüm 5.3). Anöploidinin teratojenisite, , embriyofetotoksitesite/spontan düşük, kanser ve erkeklerde kısırlığın bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir Bir önlem olarak, önerilen dozu aşan dozlarda 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.

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).

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Gebelik kategorisi: X

MAXTHİO gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Tiyokolşikosidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar teratojenik etkiler dahil olmak üzere üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi:

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:

Tiyokolşikosid anne sütüne geçtiği için, emzirme döneminde MAXTHİO kullanılmamalıdır (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 doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksisite); anöjenik etkinin insanlarda erkek fertilesinin 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

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

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

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 deri altı 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

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

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-enflamatuvar ve analjezik etkinliğe sahip olduğu da anlaşılmıştır.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

IM uygulamadan sonra tiyokolşikosid maksimum plazma konsantrasyonları 30 dakika içinde ortaya çıkar ve 4 mg 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.saatt/mL'dir.

farmakolojik olarak aktif metabolit 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 için hiçbir veri mevcut değildir.

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 dolaşımında 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-tiyokolşisin' de demetile olur.

Eliminasyon:

IM uygulamadan sonrasında tiyokolşikosidin görünür eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) 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.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik 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 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, Tekrarlanan uygulamalarda, oral yoldan uygulandığında gastrointestinal rahatsızlıklara (enterit, kusma) intramüsküler yoldan uygulandığında ise kusmaya sebep olmuştur.

Karsinojenite:

Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Genotoksisite:

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 glukurokonjüge metaboliti SL18,0740, bakterilerde gen mutasyonuna neden olmamıştır (Ames testi) buna karşılık *in vitro* kromozomal hasara (insan lenfositlerinde *in vitro* mikronükleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronükleus testi) neden olmuştur. Mikronükleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH sentromer boyaması sonrası sentromer pozitif mikronükleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin bir göstergesidir. SL18,0740'nın 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 lenfositleri üzerinde *in vitro* mikronükleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (fare kemik iliğinde *in vivo* mikronükleus testi) neden olmuştur. Mikronükleusların 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 vivo* testte maruziyetlerde, günde iki kez 8 mg'lik tedavi dozlarında insan plazmasında gözlenenden daha yüksek maruziyetlerde yakın gözlemlenmiştir.

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 anöjenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksisite); anöjenik etkinin insanlarda erkek fertilitésinin bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. (bkz. Bölüm 4.4).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sitrik asit monohidrat

Sodyum sitrat dihidrat

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip I camdan yapılmış üzeri baskılı, 2 ml'lik renksiz halkalı ampul.

Her karton kutu 6 ampul içermektedir.

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.

No:1 34303 Küçükçekmece/İstanbul

Tel: 0212 692 92 92

Fax: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

219 / 29

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.05.2009

Ruhsat yenileme tarihi: 28.05.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ