

## 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 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TYOFLEX 4 mg/2 ml IM ampul

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Tiyokolşikosid 4 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 16,80 mg

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Renksiz Ampul

Sarı renkli, yabancı madde ve partikül içermeyen berrak çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

#### 4.1 Terapötik endikasyonları:

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 (8 mg tiyokolşikosid/gün)'dür.

Ampul 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:**

TYOFLEX'in böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenilirlik ve etkililiği incelenmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

TYOFLEX, güvenlik endişeleri nedeniyle 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 5.3.).

#### **Geriyatrik popülasyon:**

TYOFLEX'in yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

- Gevşek paralizide; 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 çalışmalarda, tiyokolşikosidin metabolitlerinden biri (SL59.0955), insanlarda oral yolla günde iki kez 8 mg'lık dozlarda gözlenen maruziyete yakın konsantrasyonlarda anöploidiye (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).

Tiyokolşikosid ile pazarlama sonrası karaciğer hasarı vakaları bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak NSAİİ veya parasetamol kullanan hastalarda ağır vakalar (örn. fulminan hepatit) bildirilmiştir. Karaciğer hasarı belirti ve semptomları ortaya çıkarsa hastalara tedaviyi bırakmaları ve doktorlarıyla iletişim kurmaları önerilmelidir (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; yani esasında "sodyum içermez".

Günlük maksimum oral dozu 16 mg olup bu doz aşılmamalıdır ve 12 saat ara ile 2 doza ayrılmış şekilde alınmalıdır. Eğer bir doz atlanmışsa, bir sonraki doz, dozların yakın zamanlarda alınmasını önlemek adına her zamanki saatinde alınmalıdır.

#### **4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim 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

TYOFLEX 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 yürütölen çalışmalarda üreme toksisitesi görölmüştür (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 TYOFLEX kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

#### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen fertilité çalışmasında 12 mg/kg'a kadar olan dozlarda hiçbir klinik etki indüklenmeyen doz seviyelerinde- hiçbir fertilité bozulması göstermemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksisite); anöjenik etkinin insanlarda erkek fertilitésinin 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 bağı olan advers etkiler aşağıda listelenmiştir:

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

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

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kaşıntı

Seyrek: Ürtiker

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem ve anafilaktik şoku içeren anafilaktik reaksiyonlar.

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Somnolans

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

Seyrek: Ajitasyon ve geçici bilinç bulanıklığı

#### **Kardiyovasküler sistem hastalıkları**

Seyrek: İntramüsküler uygulamayı takiben çok nadir olarak hipotansiyon

Çok Seyrek: Hipotansiyon

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare (Bkz. Bölüm 4.4), gastralji

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Seyrek: Mide yanması

#### **Hepatobilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Sitolitik ve kolestatik hepatit ve ilaca bağı karaciğer hasarı (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 bildirilmesi gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 ÖZELLİKLERİ**

### **5.1 Farmakodinamik özellikleri**

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 özellikleri**

### 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.saate/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.saate/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-tiyokolşikisine de demetile olur.

### Eliminasyon:

IM uygulama 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.saate/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  $\leq 2$  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 glukurokonjüğe 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 mikronukleuslar) 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 mikronukleuslar) 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:



Siçanlarda gerçekleştirilen bir fertilité çalışmasında, 12 mg/kg'a, yani klinik etki oluşturmeyen doz düzeylerine kadar fertilitede bir bozulma gözlenmemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde 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  
Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinmemektedir.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C altındaki oda sıcaklığında ışıktan ve nemden koruyarak saklayınız.

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

Renksiz Ampul

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğér 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**

Abdi İbrahim İlaç San. Ve Tic. A.Ş  
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4  
34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul  
Tel: 0212 366 84 00  
Fax: 0212 276 20 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

206/76

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

İlk ruhsat tarihi: 07.11.2005  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10-KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**