

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİOWELL 4 mg/2 ml İ.M. enjeksiyon için çözelti içeren ampul

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tiyokolşikosid 4 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 16,8 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ampul.

2 ml'lik renksiz, Tip I cam ampul içinde berrak açık sarı çözelti.

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

Pozoloji/Uygulama süresi ve sıklığı:

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

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 (İ.M.) uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

TİOWELL'in içeriğindeki tiyokolşikosidin böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenilirlik ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

TİOWELL, güvenlik endişeleri nedeniyle çocuklarda ve 16 yaş altı adolesanlarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 5.3.).

Geriatrik popülasyon:

TİOWELL'in içeriğindeki tiyokolşikosidin 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 kullanımı 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)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Günlük maksimum oral dozu 16 mg olup bu doz aşılmamalıdır ve 12 saat ara ile 2 doza ayrılmış şekilde alınmalıdır. Eğer bir doz atlanmıyssa, 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

TİOWELL 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 TİOWELL kontrendikedir 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 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 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 ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı

Seyrek: Ürtiker

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem ve anaflaktik şoku içeren anaflaktik 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, kolestatik hepatit ve ilaca bağlı karaciğer hasar (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 kolşikosid 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

Genel özellikler

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 and 417 ng.saate/mL'dir. Ayrıca, farmakolojik olarak aktif metabolit SL18.0740, doz sonrası 5 saat içerisinde meydana gelen 11.7 ng/mL Cmaks ve 83 ng.saate/mL EAA değerleri ile düşük konsantrasyonlarda gözlenmektedir.

İnaktifmetabolit S159.0955 için hiçbir veri mevcut değildir.

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

Farmakolojik olarak aktif metaboliti SL18.0740 ve inaktif metabolit SL59.0955'tir.

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 Cmaks ve EAA değerleri sırasıyla, yaklaşık 60 ng/mL ve 130 ng.saate/mL'dir. S159.0955 için bu değerler çok daha düşüktür: Cmaks 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 albumini rol oynamaktadır.

Tiyokolşikosidin görünür dağılım hacmi, 8 mg IM uygulamadan sonra 42,7 L olarak hesaplanmaktadır. Her iki metaboliti ile ilgili veri yoktur.

Biyotransformasyon:

Oral uygulama sonrasında tiyokolşikosid önce aglikon 3-demetiltiyokolşikoside veya (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.

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 ≤ 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 konvülsiyonları 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'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 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. Anöploid 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 dozda tiyokolşikosid fetotoksisite (gelişme geriliği, embriyo ölümü, cinsiyet dağılım oranında bozulma) ile birlikte majör malformasyonlara neden olmuştur. Toksik etki göstermeyen doz 3 mg/kg gün olmuştur. Tavşanlarda tiyokolşikosid 24 mg/kg gün 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 fertilitenin bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (Bkz. Bölüm 4.4.).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, birbirinden separatör ile ayrılmış 6 adet 2 ml'lik Tip I renksiz cam ampul.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2014/455

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ