KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TYOFLEX FORT 8 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Tiyokolşikosid 8 mg

Yardımcı madde(ler):
Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı) 219,35 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.
TYOFLEX FORT, No:2 krem renkli kapsül içerisinde, sarı renkli, homojen toz karışım.

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

Ağız yoluyla kullanım içindir.

Pozoloji:
TYOFLEX FORT, yetişkinlerde günde maksimum 16 mg dozunda kullanılmaktadır.

Uygulama sıklığı ve süresi:
Önerilen ve günlük maksimum doz, her 12 saatte bir (günde 2 kez) 1 kapsül (8 mg) yani bir günde en fazla 2 kapsül (16 mg tiyokolşikosid/gün)'dür.
Önerilen tedavi süresi 5-7 gündür, toplam tedavi süresi ardışık 7 gün ile sınırlıdır.
Önerilen dozların aşılmasından veya uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4.).

Uygulama şekli:
Sadece ağızdan kullanım içindir.
Kapsüller tok karnına su ile alınmalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği: TYOFLEX FORT'un böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: TYOFLEX FORT güvenlik endişeleri nedeniyle 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3.).

Geriyatrik popülasyon: TYOFLEX FORT yaşlı hastalardaki güvenlilik ve etkililiği incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Tiyokolşikoside ya da yardımcı maddelerden (bkz.Bölüm 6.1) herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Gevşek paralizide, kas hipotonisinde,Gebelik ve emzirme döneminde (bkz.Bölüm 4.6), ,
- 16 yaş ve altındaki çocuklarda,MUSCORİL tedavisi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki bir ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmayacak olan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- MUSCORİL tedavisi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki üç ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemlerini kullanmaya istekli olmayan erkeklerde (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Klinik öncesi çalışmalar, tiyokolşikosidin metabolitlerinden birinin (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 olduğunu göstermiştir (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).

Hastalar (her iki cinsiyet için) olası bir gebelik durumunda potansiyel riskler ve izlenmesi gereken etkili doğum kontrol yöntemleri hakkında özenle bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

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.

Günlük maksimum 16 mg oral doz aşılmamalı ve 12 saatlik aralıklarla 2 bölünmüş dozda uygulanmalıdır.
Bir doz kaçırılırsa, dozların birbirine çok yakın alınmasını önlemek için bir sonraki doz normal zamanda alınmalıdır.

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

Oral uygulamayı takiben diyare görülmesi halinde tiyokolşikosid dozu azaltılmalıdır.

Her bir TYOFLEX FORT 219,35 mg laktoz içerdiğinden, nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yakın zamanlı klinik tecrübeler göz önüne alınarak, TYOFLEX FORT, steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar, fenil butazon, analjezikler ve nörit tedavisinde kullanılan preparatlar,

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X
TYOFLEX FORT gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon) (Kadın ve erkek)
TYOFLEX FORT, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda ve etkili doğum kontrolü kullanmayan erkeklerde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Tiyokolşikosid ve metabolitlerinin anöjenik potansiyeli nedeniyle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tiyokolşikosid tedavisi süresince ve tedavi tamamlandıktan sonra bir ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

Tiyokolşikosid kullanan erkekler, tiyokolşikosid tedavisi sırasında ve tedavi tamamlandıktan sonra üç ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalı ve çocuk sahibi olmamalıdır.

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda teratojenik etkiler dahil olmak üzere üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Gebelik sırasında kullanım güvenilirliğini değerlendirebilmek amacıyla yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Sonuç olarak, tiyokolşikosid gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi
Tiyokolşikosid anne sütüne geçtiği için, emzirme döneminde TYOFLEX FORT kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).**Üreme yeteneği /Fertilite**
Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen fertilite çalışmasında 12 mg/kg'a kadar olan dozlarda- hiçbir klinik etki indüklenmeyen doz seviyelerinde- hiçbir fertilite bozulması göstermemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksisite); anöjenik etkinin insanlarda erkek fertilitesinin 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 etkilerine dair herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Klinik çalışmalar tiyokolşikosidin psikomotor performans üzerine etkisi olmadığında birleşmiştir. Bununla birlikte, sersemlik hali yaygın olarak ortaya çıkabildiğinden, araç ve makine kullanırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

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 (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila ≤ 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila ≤1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila ≤ 1/1.000); çok seyrek (≤ 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
Seyrek: Ajitasyon ve geçici bilinç bulanıklaşması
Bilinmiyor: Vazovagal senkop (genellikle I.M. uygulamayı takip eden dakikalarda meydana gelir), geçici bilinç bulanıklığı veya eksitasyon, konvülsiyonlar

Kardiyovasküler hastalıkları
Çok Seyrek: Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Diyare (bkz. Bölüm 4.4**),** gastralji
Yaygın olmayan: Bulantı, kusma
Seyrek: Pirozis (mide yanması)

Hepatobilier hastalıklar
Bilinmiyor: Sitolitik, kolestatik hepatit ve ilaca bağlı 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; 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 grup: Kas gevşeticiler, diğer santral etkili ajanlar
ATC Kodu: M03BX05
Tiyokolşikosid, kas gevşetici farmakolojik etkinliğe sahip, yarı-sentetik sülfürlenmiş bir kolşikosid türevidir.
Tiyokolşikosid, *in-vitro ortamda* yalnızca GABAerjik ve striknine-duyarlı glisinerjik reseptörlere bağlanır. Bir GABAerjik reseptör antagonisti olarak etkinlik gösteren tiyokolşikosid, kas gevşetici etkilerini supraspinal düzeyde düzenleyici kompleks mekanizmalarla gösteriyor olabilir; bununla birlikte glisinerjik etki mekanizması hariç tutulamaz. Tiyokolşikosidin GABAerjik reseptörleriyle etkileşim özellikleri, dolaşımdaki ana metaboliti olan glukuronid türeviyle kalitatif ve kantitatif olarak ortaktır (bkz. Bölüm 5.2).
Tiyokolşikosid ve ana metabolitinin kas gevşetici özellikleri, *in vivo olarak* sıçan ve tavşanlarda gerçekleştirilen çeşitli prediktif modellerde gösterilmiştir. Tiyokolşikosidin spinalize sıçanlarda kas gevşetici etkisinin bulunmaması, bu bileşiğin baskın supraspinal etkisini göstermektedir.
Ayrıca, elektroensefalografik çalışmalar, tiyokolşikosidin ve ana metabolitinin hiçbir sedatif etkisinin olmadığı göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Oral uygulama sonrasında plazmada tiyokolşikoside rastlanmaz, yalnızca iki metabolitine rastlanır: farmakolojik olarak aktif metabolit SL18.0740 ve inaktif metabolit SL59.0955. Her iki metabolitin de maksimum plazma konsantrasyonları uygulamadan 1 saat sonra ortaya çıkar. 8 mg'lık tek bir oral tiyokolşikosid dozunun uygulanmasını takiben, SL18.0740'ın Cmaks ve EAA değerleri sırasıyla 60 ng/ml ve 130 ng.saat/mL'dir. SL59.0955 için bu değerler çok daha düşüktür: Cmaks yaklaşık 13 ng/mL'dir; EAA ise 15,5 ng.saat/mL (3 saate kadar) - 39,7 ng.saat/mL (24 saate kadar) arasında değişir.

Dağılım:
Tiyokolşikosid insanlarda serum proteinlerine düşük düzeyde bağlanır (%13) ve bu bağlanma terapötik tiyokolşikosid konsantrasyonuna bağımlı değildir; serum protein bağlanmasında esas olarak serum albümini rol oynamaktadır.
Tiyokolşikosidin görünür dağılım hacminin, 8 mg IM uygulamasından sonra yaklaşık 42,7 L olduğu tahmin edilmektedir. Her iki metabolit için de 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 SL 18.0740'a metabolize olur ve oral uygulama sonrasında tiyokolşikosidin farmakolojik etkinliğini destekler.
SL59.0955, didemetil-tiyokolşisine de demetile olur.

Eliminasyon:
IM uygulamasından sonra tiyokolşikosidin görünür $t_{1/2}$'si 1,5 saat ve plazma klirensi 19,2 L/saat'tir.
Radyolojik işaretli tiyokolşikosidin oral uygulamasını takiben, uygulanan dozun %79'una dışkıda, %20'sine idrarda rastlanır. İdrarla veya feçesle değişmemiş halde tiyokolşikosid atılmaz. SL18.0740

ve SL59.0955 idrarda ve feçeste bulunur, ancak didemetil-tiyokolşisine yalnızca feçeste rastlanır. SL18.0740 metaboliti, tiyokolşikosidin oral uygulaması sonrasında 3,2 -7 saat arasında değişen bir görünür yarılanma ömrü ile elimine edilir. SL59.0955 metabolitinin ortalama yarı ömrü yaklaşık 0,8 saattir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Kronik toksisite:
Tiyokolşikosid profili, parenteral ve oral uygulamayı takiben *in vitro* ve *in vivo* olarak değerlendirilmiştir.
Hem sıçanlarda ≤2 mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda hem de insan-olmayan primatlarda ≤ 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* kromozomal hasarına (insan lenfositlerinde kromozom aberasyon testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronükleus testi) indüklememiştir.

Major glukurokonjüge metaboliti SL18.0740 bakterilerde gen mutasyonuna (Ames testi) indüklememiştir; ancak *in vitro* kromozomal hasarı (insan lenfositlerinde *in vitro* mikronükleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (oral olarak uygulanan fare kemik iliğinde *in vivo* mikronükleus testi) indüklemiştir. Mikronükleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH sentromer boyamadan sonra sentromer pozitif mikronükleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin bir göstergesidir. SL18.0740'ın anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vivo* testte, terapötik dozlarında insan plazmasında gözlenenden daha yüksek (EAA'ya göre 10 kat daha fazla) EAA plazma maruziyetinde gözlenmiştir.

Temel olarak oral uygulamadan sonra oluşan aglikon metaboliti (3-demetiltiyokolşişin - SL59.0955), *in vitro* kromozomal hasarına (insan lenfositleri üzerinde *in vitro* mikronükleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (oral olarak uygulanan sıçan kemik iliğinde *in vivo* oral mikronükleus testi) indüklemiştir. Mikronükleusların çoğunlukla, kromozom kaybı (FISH veya CREST sentromer boyamadan sonra sentromer pozitif mikronükleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerinin bir göstergesidir. SL59.0955'in anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vivo* testte oral olarak günde iki kez 8 mg'lık terapötik dozlarda insan plazmasında gözlemlenenden daha yüksek maruziyetlerde gözlenmiştir .

Anöjenik etki bölünen hücrelerde anöploid hücre oluşumuna sebep olabilir. Anöploidi, germ hücrelerini etkilediğinde, teratojenisite, embriyotoksisite/spontan düşük, bozulmuş fertilitesi için bir risk faktörü olarak ve somatik hücreleri etkilediğinde kanser için potansiyel bir risk faktörü olarak bilinen kromozom sayısında bir değişimdir ve heterozigosite kaybıdır. Intramüsküler uygulamadan

sonra aglikon metaboliti varlığı (3-demetiltiyokolşikosin-SL59.0955) değerlendirilmemiştir. Dolayısıyla, bu uygulama yolu ile oluşan metabolitin oluşumu göz ardı edilemez.

Teratojenite:
Sıçanlarda, 12 mg/kg/gün tiyokolşikosid oral dozu, fototoksisite ile birlikte major malformasyonlara neden olmuştur (büyüme geriliği, embriyo ölümü, cinsiyet dağılım oranının bozulması). Toksik etki içermeyen doz 3 mg/kg/gün'dür.

Tavşanlarda, tiyokolşikosid 24 mg/kg/gün'den başlayarak maternotoksisite göstermiştir. Ayrıca, minör anormallikler gözlenmiştir (süpernümere diş, osifikasyon geriliği).

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 fertilitesinin bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (bkz. Bölüm 4.4)..

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Laktoz monohidrat (sığır sütü)
Mısır nişastası
Magnezyum stearat
Titanyum dioksit
Sarı demir oksit
Jelatin (sığır jelatini)

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

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25ºC altındaki oda sıcaklığında ışıktan ve nemden koruyarak saklayınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği
10 ve 14 kapsül içeren, Al/PVC/PVDC blister ambalajda 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret 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
219/18

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.05.2009
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ