KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİXOLEKS Tedavi Paketi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir Mixoleks kutusunda bulunan

Tenoksikam flakonda:

Etkin madde:
Tenoksikam..... 20 mg

Yardımcı maddeler:
Sodyum metabisülfit..... 2.0 mg
Sodyum hidroksit..... 3.28 mg
Sodyum E.D.T.A..... 0.2 mg

Tiyokolşikosid ampulde:

Etkin madde:
Tiyokolşikosid..... 4.0 mg

Yardımcı maddeler:
Sodyum klorür ..... 16.8 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tenoksikam içeren flakon
Enjektabl Liyofilize Toz İçeren Flakon
Sarı liyofilize toz içeren flakon

Tiyokolşikosid içeren ampul
Ampul
Sarı, berrak sıvı içeren ampul

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MİXOLEKS Tedavi Paketi, kas spazmlarının eşlik ettiği ağrılı enflamatuvar ve dejeneratif olguların semptomatik tedavisinde endikedir.

www.ilac101.com

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:
İleri derecede böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
MİXOLEKS'in 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı uygun değildir.

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

4.3 Kontrendikasyonlar

- Gevşek paralizide; adale hipotonisinde,
- Tiyokolşikoside, tenoksikama ya da yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Kanama problemleri olan ve antikoagülan kullanan hastalarda,
- Gebelikte ve emzirme döneminde,
- Mide, duodenum ülseri, gastrointestinal kanama ve kronik gastrit öyküsü veren olgularda,
- İleri derecede böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BU TEDAVİ PAKETİNDE BULUNAN İLAÇLAR, ÖNERİLEN KULLANIM ŞEKLİ DIŞINDA KULLANILMAMALIDIR.

Tüm non-steroid antienflamatuar ilaçlar için gerekli uyarı ve önlemler tenoksikam için de geçerlidir. Aspirin ve diğer non-steroid antienflamatuar ajanların astım, rinit, ürtiker ve anjioödem oluşturduğu hastalara verilmemelidir. Antikoagülan ilaç ve oral antidiyabetik alan hastalar yakinen izlenmeli eğer izleme olasılığı yoksa, birlikte uygulanmamalıdır.

www.ilac101.com

Yaşlılar, böbrek hastalığı geçirmiş olanlar, diyabetik nefropati, ciddi karaciğer yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, hipovolemi, diüretik ve nefrotoksik ilaç kullanımı gibi böbrek yetmezliği riskini artıracak olgularda BUN, serum kreatinin, kilo alma ve periferal ödem oluşma durumları dikkatle izlenmelidir.

Tiyokolşikosid epilepsisi olan hastalarda ya da nöbet riski olan hastalarda nöbetleri hızlandırabilir.

Her bir tenoksikam flakon ve her bir tiyokolşikosid ampul 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

Tenoksikam flakon içeriğinde bulunan sodyum metabisülfite bağlı olarak, nadiren şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları ve bronşlarda daralmaya (bronkospazm) neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tenoksikam terapötik dozlarda antiasitler, simetidin, oral antidiyabetikler ve oral antikoagülanlar ile farmakokinetik bir etkileşme yapmaz; ancak kumarin gibi antikoagülan ilaçların etkisini artırabilir. Probenesid tenoksikamın eliminasyon hızını artırır. Kardiyotonik ve antihipertansif ilaçlarla bir etkileşme söz konusu olmamakla beraber potasyum tutucu diüretiklerle birlikte kullanılmamalıdır.

Yakın zamanlı klinik tecrübeler göz önüne alınarak, steroid olmayan antienflamatuvar ajanlar, fenilbutazon, analjezikler ve nörit tedavisinde kullanılan preparatlar, anabolik steroidler, sedatifler, barbituratlar ve süksinil kolin ile başarılı ve güvenli bir şekilde birlikte uygulanmaktadır.

Tiyokolşikosid'in 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.

Tiyokolşikosid antikoagülanlarla birlikte kullanılmamalıdır.

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.

www.ilac101.com

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MİXOLEKS gebelik döneminde kontrendikedir ("4.3 Kontrendikasyonlar" bölümüne bakınız). Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Tenoksikam ve Tiyokolşikosid ile hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3 "Klinik öncesi güvenilirlik verileri"). Gebelik sırasında kullanım güvenilirliğini değerlendirebilmek amacıyla yeterli klinik veri bulunmamaktadır. NSAİ ilaçlar, prostoglandin sentezi üzerinde inhibitör etki gösterir ve bu etki, ilaç gebeliğin son döneminde verildiğinde fetal ductus arteriosus'un kapanmasına ve doğumu uzatarak partürisyonu geciktirmeye neden olabilir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde tedavide tenoksikam uygulamasından kaçınılmalıdır.

Tiyokolşikosid kullanımı ile embriyo ve fetüs için oluşabilecek potansiyel zararlar bilinmemektedir. Sonuç olarak, tiyokolşikosidin gebelikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 "Kontrendikasyonlar").

Laktasyon dönemi

Tenoksikam ile tek doz uygulama sonuçları, çok düşük miktarda tenoksikamın (yaklaşık % 0.2) anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Bugüne kadar tenoksikam uygulanan annelerin çocuklarında hiç bir advers etki bildirilmemiştir. Bununla birlikte olası bir advers etki göz ardı edilmemeli ve şüphelenilen durumda bebeğin emzirilmesi veya ilacın uygulanması durdurulmalıdır.

Tiyokolşikosid anne sütüne geçtiği için, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Tenoksikam ile klasik üreme çalışmalarında araştırılan dozların herhangi biri ile (2,4,8,12 mg/kg/gün oral), günde 8 ve 12 mg/kg dozlarda gebe hayvanlar üzerinde açık toksik etkiler (GI lezyonlar, uterus kanaması) bulunmasına rağmen, sıçan fetüsleri ya da neonatal sıçanlar üzerinde veya F. jenerasyonun çiftleşme ya da üreme performansları üzerinde hiçbir toksik ya da teratojenik etki kanıtı yoktu.

Perinatal sürede günde 0.25, 0.5, 1 ve 2 mg/kg oral dozlarda uygulama doğumun gecikmesi ve uzamasına neden olmuş ve düşük doz grubu dışındaki tüm dozlar, diğer NSAI ilaçlar ile kaydedildiği gibi, neonatal hayvanların yaşamasını olumsuz şekilde etkilemiştir. Bunun, büyük bir olasılıkla, prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür.

Bir fertilite çalışmasında sıçanlara tenoksikam (günde 2, 4 ve 8 mg/kg oral) uygulanmıştır. Gebe hayvan başına ortalama korpus luteum, emplantasyon ve canlı fetüs (sayısı) yüksek doz grubunda azalmıştır. İlaç ile ilgili başka etkiler belirtilmemiştir.

Tavşanlarda herhangi bir dozda (2-32 mg/kg/gün) teratojenik etki kaydedilmemiştir fakat 16 ve 32 mg/kg/gün'de hamile hayvanların kilo almasında ve 32 mg/kg/gün'de de canlı fetüs sayısında düşüş görülmüştür.

www.ilac101.com

Tenoksikamın standart Ames testi ya da diğer in vitro sitojenik taramalarda (S. Cerevisia "treat and plate" test, Çin Kobay hücreleri, insan lenfositleri) hiçbir mutajenik potensi bulunmadığı görülmüştür.

Tiyokolşikosidin metabolitinin anojenik aktivitesine rağmen fertilite üzerinde advers etkisi olmadığı görülmüştür.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tenoksikamın istenmeyen etkileri arasında baş dönmesi olduğundan araç ve makina kullanımı gibi dikkat gerektiren durumlarda bu etkisi göz önüne alınmalıdır. Klinik çalışmalar tiyokolşikosidin psikomotor performans üzerine etkisi olmadığında birleşmiştir. Ancak, nadir somnolans vakaları bildirilmiştir.
MİXOLEKS uygulandıktan sonra araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

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 (≥ 1/10000 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 bozuklukları:
Çok seyrek: Hemoglobin azalması, granülositopeni, anemi, agranülositoz, lökopeni, trombositopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Çok seyrek: Dispne, astım, anafilaksi, anjiyoödem.

Sinir sistemi bozuklukları
Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi.
Yaygın olmayan: Yorgunluk, uyku bozukluğu, iştah kaybı, ağız kuruluğu, vertigo.
Çok seyrek: Görme bozuklukları.

Kardiyak hastalıkları
Yaygın olmayan: Çarpıntı.

Vasküler hastalıkları:
Çok seyrek: Özellikle kardiyovasküler ilaç tedavisi gören hastalarda kan basıncında artış.

www.ilac101.com

Gastrointestinal hastalıkları:
Yaygın: Gastrik, epigastrik ve abdominal rahatsızlık, dispepsi, yanma, bulantı.
Yaygın olmayan: Konstipasyon, diyare, stomatit, gastrit, ülser, hematemez, ve melena dahil mide-barsak kanaması.
Çok seyrek: Mide-barsak perforasyonu.

Hepatobilier hastalıkları:
Yaygın olmayan: SGOT, SGPT, gama GT ve bilirubin yükselmeleri.
Çok seyrek: Hepatit.

Deri ve deri altı doku bozuklukları:
Yaygın olmayan: Kaşıntı, eritem, ekzantem, döküntü, ürtiker.

Çok seyrek: Fotodermatoz, Stevens-Johnson sendromu, Lyell sendromu, fotosensitivite reaksiyonları, vaskülit.

Böbrek ve idrar bozuklukları:
Yaygın olmayan: BUN ve serum kreatinin yükselmeleri, ödem.

Tedavi süresince yaygın psikiyatrik ve metabolik bozukluklara dair yan etkiler de izlenebilir.

Tiyokolşikosid:

Klinik çalışmalarda gözlemlenen ve tiyokolşikosid alımına bağlı olan advers etkiler aşağıda listelenmiştir:

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Seyrek: Kaşıntı, ürtiker, anjiyonörotik ödem gibi anaflaktik reaksiyonlar
Çok seyrek:Anaflaktik şok

Sinir sistemi bozuklukları:
Seyrek: Somnolans, vazovagal senkop, geçici bilinç bulanıklığı veya eksitasyon, ajitasyon ve uykuya eğilim

Kardiyovasküler sistem bozuklukları:
Seyrek: Hipotansiyon

Gastrointestinal bozukluklar:
Seyrek: Diyare, gastralji, bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku bozuklukları:
Seyrek: Allerjik deri reaksiyonu

www.ilac101.com

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Tenoksikamın doz aşımında destekleyici semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Tiyokolşikosid ile tedavi edilen hastalarda aşırı dozun spesifik bir semptomu bildirilmemiştir.

Doz aşımı olduğunda, tıbbi gözlem ve semptomatik tedbirler önerilmektedir. (bkz. Bölüm 5.3 "Klinik öncesi güvenlilik verileri").

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Tenoksikam:

Farmakoterapötik grup: Kas-iskelet sistemi ilaçları-Non-selektif COX inhibitörleri
ATC Kodu: M01AC02

Oksikam grubundan bir tienotiazin türevi olan tenoksikam non-steroid antienflamatuar bir maddedir. Antienflamatuar, analjezik ve antipiretik etkisi yanında trombosit agregasyonunu da önlemektedir. Tenoksikam, araşidonik asit metabolizmasında siklooksijenaz enzimini ve dolayısıyla prostoglandin oluşumunu inhibe ederek antienflamatuar etkisini gösterir; lipo-oksijenaz enzimi üzerine tedavi edici düzeyde etkili değildir. Fagositoz ve histamin salınımı dahil çeşitli lökosit fonksiyonlarını önleyerek ve enflamasyon bölgesindeki aktif oksijen radikallerini ortadan kaldırarak antienflamatuar aktiviteye katkıda bulunur.

Tiyokolşikosid:

Farmakoterapötik grup: Kas-iskelet sistemi ilaçları-Santral etkili kas gevşetici ilaçlar
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. "Farmakokinetik özellikleri").
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 hiç bir sedatif etkisinin olmadığını göstermiştir.

www.ilac101.com

5.2 Farmakokinetik özellikler

Tenoksikam:

Emilim:
Tenoksikamın parenteral uygulamalardan sonraki farmakokinetik verileri oral uygulamalardan sonra elde edilen verilerden farklı olmadığı saptanmıştır; yalnız parenteral uygulamadan sonraki ilk iki saat içinde daha yüksek plazma konsantrasyonu oluşmuştur. Tenoksikamın biyoyararlılığı %100'dür.

Dağılım:
Önerilen standart doz olan günde tek doz 20 mg tenoksikam uygulamasını takiben beklenmedik bir birikme olmaksızın 10-15 gün içerisinde kararlı hal plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Kan proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %99'dur.

Biyotransformasyon: Tenoksikam vücuttan, tamamen inaktif metabolitlerine dönüştükten sonra atılır.

Eliminasyon:
Ortalama eliminasyon yarı ömrü 72 saattir (42-100 saat). Uygulanan dozun 2/3 ü idrarla ve 1/3 ü feçesle atılır.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:
Tenoksikamın farmakokinetiği araştırmalarda 10-100 mg arasındaki dozlarda lineer özellik göstermiştir (dozdan bağımsızdır).

Tiyokolşikosid:

Genel özellikler
Tiyokolşikosid, santral etkili miyorelaksan olup sarı renkli kristal tozdur.

Emilim:
Tiyokolşikosid intramüsküler yoldan uygulandıktan sonra iyi bir şekilde absorbe edilir ve uygulamayı takiben 0.25-0.75 saat arasında doruk kan konsantrasyonuna ulaşır. İntramüsküler yoldan uygulanan 4 mg tek doz 172 ng x saat/ml'lik bir EAA değeri oluşturur. Etki süresi 24 saat devam eder ve tedavinin devamlılığı kümülatif etki oluşturur; ilaç kesilse bile etki bir sure daha devam eder. Sağlam gönüllülere uygulanan 8 mg oral doz ortalama % 24 oranında bir biyoyararlanım oluşturmuştur.

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.
Sağlıklı gönüllülerde intramüsküler uygulama sonrası hem tiyokolşikosid hem de aktif glukuronid metaboliti mevcuttur. Doruk plazma düzeylerine tiyokolşikosid için yaklaşık yarım saatte, aktif glukuronid metabolit için ise yaklaşık 5 saatte ulaşılır.

www.ilac101.com

Biyotransformasyon:
Kan dolaşımındaki iki temel şekli, tiyokolşikosid aglikon ve aktif glukronid türevidir. Aktif glukronid türevi, intramüsküler uygulama sonrasında da görülmüştür.

Eliminasyon:
Eliminasyon yarılanma süresi 2.5-5 saat arasında değişmektedir.

Atılım, böbrek yoluyla %20 oranında, değişmeden ve metabolitleri ile birlikte oluşmaktadır. Feçes ile atılım ise %75-81 oranındadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tenoksikam:

Klinik Öncesi Emniyet Değerlendirmesi:
Akut, subakut ve kronik toksisite değerlendirmesi ve reprodüktif toksikoloji ve karsinojenisite araştırmaları için tenoksikam kemiricilere (fare ve sıçan) ve diğer hayvanlara (tavşan, köpek ve maymun) uygulanmıştır.

Akut toksisite:
Akut toksisite çalışmalarının sonuçları tenoksikamın (diğer oksikamlar gibi) oldukça güvenli bir ilaç olduğunu göstermektedir (Tablo-I).

		mg/kg olarak LD 50	(% 95 güven aralığı)
		Uygulamadan 24 saat sonra	Uygulamadan 10 gün son
Fare	p.o.	771 (717- 829)	460 (373- 567)
	i.v.	340 (314- 368)	340 (314- 368)
	i.p.	523 (478- 571)	523 (478- 571)
Sıçan	p.o.	1019 (856- 1214)	586 (507- 677)
	i.v.	325 (302- 349)	325 (302- 349)
	i.p.	401 (347- 465)	401 (347- 465)

Subkronik ve kronik toksisite:
Aşağıdaki subkronik ve kronik toksisite çalışmaları yapıldı:

- köpekte 4 hafta;
- sıçanda 13+80 hafta;
- maymunda 13+52 hafta.

Tüm çalışmalarda tenoksikam ile görülen yan etkiler, NSAI ilaçlardan çok iyi bilinen yan etkilerdi (gastrointestinal erozyonlar, mükoz membranların ülserasyonu ve renal papiller nekroz). Bu etkiler en fazla kemiricilerde görülmüştür. Karşılaştırma çalışmalarında tenoksikam'ın toksisitesinin piroksikam ile aynı olduğu fakat test edilen diğer NSAI ilaçlara

www.ilac101.com

(indometasin, diklofenak sodyum) oranla daha iyi tolere edildiği kaydedilmiştir. Tüm yan etkiler doz ile bağlantılı bulunmuştur ve ilaç uygulaması durdurulunca kaybolmuştur.

Köpekler ve kemiriciler, yaygın enteroterapötik dolaşım ile başlıca biliyer itrah nedeniyle tenoksikama özellikle duyarlıdır. Bu 2 tür hayvanın aksine maymunlarda tenoksikam, insanlarda olduğu gibi, başlıca böbreklerden itrah edilir.

Üreme çalışmaları:
Klasik üreme çalışmalarında araştırılan dozların herhangi biri ile (2,4,8,12 mg/kg/gün oral), günde 8 ve 12 mg/kg dozlarda gebe hayvanlar üzerinde açık toksik etkiler (GI lezyonlar, uterus kanaması) bulunmasına rağmen, sıçan fetüsleri ya da neonatal sıçanlar üzerinde veya F. jenerasyonun çiftleşme ya da üreme performansları üzerinde hiçbir toksik ya da teratojenik etki kanıtı görülmemiştir.

Perinatal sürede günde 0.25, 0.5, 1 ve 2 mg/kg oral dozlarda uygulama doğumun gecikmesi ve uzamasına neden oldu ve düşük doz grubu dışındaki tüm dozlar, diğer NSAI ilaçlar ile kaydedildiği gibi, neonatal hayvanların yaşamasını olumsuz şekilde etkilenmiştir. Bunun, büyük bir olasılıkla, prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

Bir fertilite çalışmasında sıçanlara tenoksikam (günde 2, 4 ve 8 mg/kg oral) uygulanmıştır. Gebe hayvan başına ortalama korpus luteum, emplantasyon ve canlı fetüs (sayısı) yüksek doz grubunda azalmıştır. İlaç ile ilgili başka etkiler görülmemiştir.

Tavşanlarda herhangi bir dozda (2-32 mg/kg/gün) teratojenik etki kaydedilmemiş fakat 16 ve 32 mg/kg/gün de hamile hayvanların kilo almasında ve 32 mg/kg/gün de de canlı fetüs sayısında düşüş görülmüştür.

Tenoksikam'ın standart Ames testi ya da diğer in vitro sitojenik taramalarda (S. Cerevisia "treat and plate" test, Çin Kobay hücreleri, insan lenfositleri) hiçbir mutajenik potansı bulunmadığı görülmüştür.

Gastrointestinal tolerebilite:
Bir nonsteroid antienflamatuar ilacın tolerebilitesi ve özellikle gastrointestinal tolerebilitesi, uygun hayvanlardaki enflamasyon ve analjezi modellerinde ilacın akut toksisitesi ile potansı arasındaki bağlantıdan elde edilebilir.

Sıçanlara tenoksikam'ın çeşitli oral dozlarının uygulanmasından sonra toplanan mide, duodenum ve jejunumda ülser, hemoraji ve erozyon araştırılmıştır. Medyan ülseratif doz (UD_{50}) değerine göre tenoksikam'ın ülserojenik aktivitesi indometasin'den zayıf ve naproksen ve diklofenak sodyum ile aynı bulunmuştur (Tablo-II). Bu son 2 ilaç rümen bölgesinde ilave ülser formasyonuna neden olmuştur.

www.ilac101.com

Tablo-II. Sıçanlara aç karnına tek doz tenoksikam ve diğer nonsteroid antienflamatuar ilaçların uygulanmasından sonra ülser formasyon insidansı.

Bileşik	mg/kg^{-1} oral de UD 50 (% 90 emniyet sınırları) Gastrik glandüler bölge
Tenoksikam	53 (38 ≅ 87)
Piroksikam	38 (21 ≅ 89)
Naproksen	55 (36 ≅ 113)
Diklofenak sodyum	51 (35 ≅ 87)
İndometasin	17 (12 ≅ 26)*

Sıçanlar 48 saat aç bırakıldıktan sonra % 1 CMC solüsyonu içine karıştırılmış ilaçlar oral yoldan verildi ve 18 saat daha aç bırakıldıktan sonra hayvanlar öldürülmüştür. Her grupta 3-5 hayvan kullanıldı.
* tenoksikam'dan anlamlı şekilde farklı, $p < 0.05$.

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

Karsinojenite:
Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Mutajenite:
Majör metaboliti anojenik olmasına rağmen, tiyokolşikosidin terapötik dozda kullanıldığında mutajenik potansiyeli olmadığı gösterilmiştir.

Teratojenite:
Çok yüksek dozlarda teratojenik etki ve perinatal toksisite gösterilmiştir. Tiyokolşikosidin 3 mg/kg/gün dozlarına kadar teratojenik etkilerine dair bir kanıt gösterilememiştir.

www.ilac101.com

Fertilite bozuklukları:
Bu bileşik metabolitinin anojenik aktivitesine rağmen fertilite üzerinde advers etki göstermemiştir

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

MİXOLEKS'i oluşturan ürünlerdeki yardımcı maddeler:

Tenoksikam flakon:
Sodyum metabisülfit
Sodyum hidroksit
Sodyum E.D.T.A.
Trometamol
Mannitol

Tiyokolşikosid ampul:
Sodyum klorür
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

Mixoleks Tedavi Paketi 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

Sulandırılarak hazırlandıktan sonraki 24 saat boyunca çözelti stabil kalmasına rağmen, hemen kullanılmadığı takdirde atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

2 ml'lik tip I, renksiz cam ampuller ve tip I, renksiz cam flakon/ karton kutu.

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.

www.ilac101.com

7. RUHSAT SAHİBİ

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.
Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok., Pak İş Merkezi No: 5/1
34349 Gayrettepe/İstanbul
Tel: 0212 337 38 00
Faks: 0212 337 38 01

8. RUHSAT NUMARASI

233/2

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.06.2011
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

www.ilac101.com