

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 (bkz. Bölüm 4.8. -Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması).

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KEYRELAKS 4 mg/2 ml IM enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tiyokolşikosid 4 mg
Birim dozunda (1 ml'de) 2 mg etkin madde bulunur.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür 16,80 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti
2 ml'lik renksiz, etiketli cam ampul içinde berrak 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 sıklığı ve süresi:

Önerilen ve maksimum doz, 12 saatte bir 4 mg'dır (günde 8 mg). Tedavi süresi, 5 ardışık gün ile sınırlandırılmaktadır.

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

Uygulama şekli:

Kas içine (IM) uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

KEYRELAKS'ın böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenlik ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

KEYRELAKS, güvenilirlik endişeleri nedeniyle, çocuklarda ve 16 yaş altı adolesanlarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3.).

Geriyatrik popülasyon:

KEYRELAKS'ın yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkililiği incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Gevşek paralizide; adale hipotonisinde,
- Tiyokolşikoside ya da bölüm 6.1'de belirtilen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlı olan hastalarda,
- 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.). Anöploid teratojenisite, embriyo/fetüs toksisitesi, spontan düşük ve bozulmuş erkek fertilitesi için bir risk faktörü ve kanser için potansiyel bir risk faktörü olarak görünmektedir. Bir önlem olarak, ürünün önerilen dozun üzerindeki dozlarda veya uzun süreli kullanımından 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 “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

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 popülasyonlar ile ilgili olarak hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon ile ilgili olarak hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

KEYRELAKS gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3.).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

KEYRELAKS gebelik süresince ve kontrasepsiyon kullanmayan, gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda tiyokolşikosid kullanımına ilişkin sınırlı miktarda veri bulunmaktadır. Dolayısıyla, embriyo ve fetüs için potansiyel tehlikeler bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar teratojenik etkiler göstermiştir (bkz. bölüm 5.3.). KEYRELAKS gebelik süresince ve kontrasepsiyon kullanmayan, gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Tiyokolşikosid anne sütüne geçtiği için, emzirme döneminde KEYRELAKS 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 konsantrasyon seviyelerinde anöjenik aktivite göstermektedir; bu durum, insan fertilitesinin bozulması için bir risk faktörüdür (bkz. Bölüm 5.3.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı 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 sıklık derecesine göre aşağıda listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ 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, 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

Hepatobiliyer hastalıklar

Bilinmiyor: Sitolitik ve kolestatik hepatit (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 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 grup: 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 intramüsküler 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 uygulamadan sonra, tiyokolşikosid maksimum plazma konsantrasyonu (Cmaks) 30 dakika içerisinde oluşur ve 4 mg doz sonrası 113 ng/ml ve 8 mg doz sonrası 175 ng/ml değerlerine ulaşır. İlgili eğri altında kalan EAA değerleri sırasıyla 283 ve 417 ng.saat/ml'dir.

Ayrıca, farmakolojik olarak aktif metabolit SL18.0740, doz sonrası 5 saat içerisinde meydana gelen 11,7 ng/ml Cmaks ve 83 ng.saat/ml EAA değerleri ile düşük konsantrasyonlarda gözlenmektedir.

İnaktif metabolit SL59.0955 için hiçbir veri mevcut değildir.

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

Farmakolojik olarak aktif metabolit 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.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:

Tiyokolşikosidin görünür dağılım hacmi, 8 mg IM uygulamadan sonra yaklaşık 42,7 L olarak hesaplanmaktadır. Her iki metabolit için hiçbir veri mevcut değildir.

Biyotransformasyon:

Oral uygulama sonrasında, tiyokolşikosid, önce aglikon 3-demetiltiyokolşisin veya SL59.0955'e metabolize olur. Bu basamak, temel olarak oral yolla uygulandığında, dolaşımda değişmemiş tiyokolşikosid yokluğunu açıklayan intestinal metabolizma ile meydana gelir.

Daha sonra, SL59.0955, tiyokolşikoside eşdeğer farmakolojik etkinliğe sahip olan SL18.074'e metabolize olur ve dolayısıyla, oral uygulamasından sonrasında tiyokolşikosidin farmakolojik etkinliğini destekler. Ayrıca, SL59.0955 didemetil-tiyokolşisin'e demetile edilir.

Eliminasyon:

IM uygulamadan sonra, görünür tiyokolşikosid $t_{1/2}$ değeri 1,5 saattir ve plazma klerensi 19,2 L/saattir.

Oral uygulamadan sonra, toplam radyoaktivite temel olarak feçesle atılırken (%79) üriner boşaltım yalnızca %20'dir. Değişmemiş tiyokolşikosid, idrar veya feçes yoluyla atılmaz. SL18.0740 ve SL59.0955, idrar ve feçeste bulunurken, didemetil-tiyokolşisin yalnızca feçeste görülür.

Tiyokolşikosidin oral uygulamasından sonra, SL18.0740 metaboliti, 3,2-7 saat aralığındaki görünür $t_{1/2}$ ile ve SL59.0955 metaboliti ortalama 0,8 saatlik $t_{1/2}$ ile elimine edilir.

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 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 $\leq 2,5$ 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 konvülsiyonları indüklemiştir.

Tiyokolşikosid, tekrarlayan uygulamalarda, oral yoldan uygulandığında gastrointestinal hastalıkları (enterit, kusma), intramüsküler yoldan uygulandığında ise kusmayı indüklemiştir.

Karsinojenite:

Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Genotoksisite:

Tiyokolşikosidin kendisi, bakterilerde gen mutasyonuna (Ames testi), *in vitro* kromozomal hasara (insan lenfositlerinde kromozom aberasyon testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronukleus testi) neden olmamıştır.

Major glukuro-konjuge metaboliti SL18.0740, bakterilerde gen mutasyonunu (Ames testi) indüklememiştir; buna karşılık *in vitro* kromozomal hasarı (insan lenfositlerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasarı (oral olarak uygulanan fare kemik iliğinde *in vivo* mikronukleus testi) indüklemiştir. 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 vivo* testte, tedavi dozlarında insan plazmasında gözlenenden daha yüksek (EAA'ya göre 10 kat daha yüksek) EAA plazma maruziyetinde gözlenmiştir.

Temel olarak oral uygulamadan sonra oluşan ağıkron metaboliti (3 demetiltiyokolşisin-SL59.0955) *in vitro* kromozomal hasarı (insan lenfositlerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasarı (oral olarak uygulanan sıçan kemik iliğinde *in vivo* oral mikronukleus testi) indüklemiştir. 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 vivo* testteki maruziyetlerde, oral olarak günde iki kez 8 mg'lık tedavi dozlarında insan plazmasında gözlemlenene yakın gözlenmiştir.

Anöjenik etki bölünen hücrelerde anöploid hücre oluşumuna neden olabilir. Anöploid, germ hücrelerini etkilediğinde, teratojenisite, embriyotoksisite/spontan düşük, bozulmuş erkek 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.

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

Sıçanlarda, 12 mg/kg/gün tiyokolşikosid oral dozu, fötotoksisite ile birlikte majör 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 (süpernümerer diş, osifikasyon geriliği).

Teratojenite:

Sıçanlarda 12 mg/kg/gün tiyokolşikosid oral dozu, fetotoksisite ile birlikte majör malformasyonlara (gelişme geriliği, embriyo ölümü, cinsiyet dağılım oranında bozulma) 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, süpernümerer diş, kemikleşmede gecikme) gözlenmiştir.

Fertilite bozuklukları:

Sıçanlarda gerçekleştirilen bir fertilite çalışmasında, 12 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda, yani hiçbir klinik etki oluşturmayan doz seviyelerinde, fertilite bozulması gözlenmemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı konsantrasyon seviyelerinde anöjenik aktivite göstermektedir; bu durum, insan fertilitésinin bozulması için bir risk faktörü olarak bilinmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.

Ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra KEYRELAKS'ı kullanmayınız.

Eğer üründe ve/veya ambalajında bozukluklar fark ederseniz, KEYRELAKS'ı kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Tip I, renksiz, tek kullanımlık 2 ml’lik otopul cam ampul (6 adet), PVC blister ambalajlarda ve karton kutudadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menta Pharma İlaç Sanayi ve Ticaret Limited Őirketi

Orta Mah. Üniversite Cad. No:35/1

Tuzla/İSTANBUL

Tel: 0 216 594 59 36

Faks: 0 216 594 59 35

e-posta: info@mentapharma.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2016/516

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.01.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ