Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/55/maxthio-odt-8-mg-agizda-eriyen-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/M03BX05

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
MAXTHİO ODT 8 mg ağızda dağılan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Her bir tablette:
Etkin madde:
Tiyokolşikosid 8 mg

Yardımcı maddeler:
Sükraloz 1.40 mg
Sodyum bikarbonat 1.15 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Ağızda dağılan tablet.
Açık sarı renkli yuvarlak düz tablet.

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
Ağız yoluyla kullanım içindir.

Pozoloji
MAXTHİO ODT, yetişkinlerde günde maksimum 16 mg dozunda kullanılmaktadır.

Uygulama sıklığı ve süresi
Önerilen maksimum doz, 12 saatte bir 8 mg'dır (günde 16 mg). Tedavi süresi, 7 ardışık gün ile sınırlandırılmaktadır.

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

Uygulama şekli
Sadece ağızdan kullanım içindir.
Tabletler tok karnına alınmalıdır.

Ağız yolu ile uygulamayı takiben diyare gerçekleşirse, dozlama uygun bir şekilde azaltılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek/Karaciğer yetmezliği
MAXTHİO ODT'nin böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.
Pediyatrik popülasyon
MAXTHİO ODT güvenlilik endişeleri nedeniyle, çocuklarda ve 16 yaş altı adolesanlarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3).
Geriyatrik popülasyon
MAXTHİO ODT'nin yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar
Tiyokolşikosid aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:
- Gevşek paralizide; adale hipotonisinde,
- Tiyokolşikoside veya bölüm 6.1'de belirtilen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olan hastalarda,
- Tüm gebelik dönemi boyunca,
- Laktasyon süresince,
- Kontrasepsiyon kullanmayan, gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda,
- 16 yaş ve altındaki çocuklarda,
- Kanama problemleri olan ve antikoagülan kullanan hastalarda,

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Tiyokolşikosidin çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

MAXTHİO ODT sükraloz içerdiğinden, nadir kalıtımsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

MAXTHİO ODT maltitol ve sorbitol içerdiğinden, nadir kalıtımsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

MAXTHİO ODT her tabletinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

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

Oral uygulamayı takiben diyare görülmesi halinde doz uygun bir şekilde azaltılmalıdır.

Preklinik çalışmalar, günde iki kez oral uygulamada 8 mg dozlarında gözlenen insan maruziyetine yakın konsantrasyonlarda tiyokolşikosid metabolitlerinden birinin (SL59.0955) anöploidiyi (yani, bölünen hücrelerdeki eşit olmayan kromozom sayısı) indüklediğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Anöploidi, teratojenisite, embriyo/fetus toksisitesi, spontan

düşük ve bozulmuş erkek fertilitesi için bir risk faktörü ve kanser için potansiyel bir risk faktörü olarak görünmektedir. Tedbir amaçlı olarak, önerilen dozu aşan dozlarda ürün kullanımından veya uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Hastalar, potansiyel gebelik riski ve izlenecek olan etkili kontrasepsiyon önlemleri hakkında dikkatli bir şekilde bilgilendirilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yakın zamanlı klinik tecrübeler göz önüne alınarak, tiyokolşikosid, 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.

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.

MAXTHİO ODT 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.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda tiyokolşikosid kullanımına ilişkin sınırlı miktarda veri bulunmaktadır. Dolayısıyla, embriyo ve fetus için potansiyel tehlikeler bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar teratojenik etkiler göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

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

Laktasyon dönemi
Anne sütüne geçmesi nedeniyle, tiyokolşikosid kullanımı emzirme sürecinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite
Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen fertilite çalışmasında, 12 mg/kg'a kadar olan dozlarda -hiçbir klinik etki indüklemeyen 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 kullanma üzerindeki etkisine dair veri yoktur.
Klinik çalışmalar tiyokolşikosidin psikomotor performans üzerine etkisi olmadığında birleşmiştir. Ancak, nadir somnolans vakaları bildirilmiştir, araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

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 (≥ 1/1000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10000 ila < 1/1000); çok seyrek (< 1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

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

Sinir sistemi bozuklukları
Seyrek: Somnolans, vazovagal senkop, geçici bilinç bulanıklığı veya eksitasyon

Kardiyovasküler sistem bozuklukları
Seyrek: Hipotansiyon

Gastrointestinal bozukluklar
Seyrek: Diyare (bkz. Bölüm 4.4), gastralji, bulantı, kusma

Hepatobilier hastalıklar
Bilinmiyor: Sitolitik ve kolestatik hepatit (bkz. Bölüm 4.4).

Deri ve subkütan doku bozuklukları
Seyrek: Alerjik deri reaksiyonu

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
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 özellikleri
Farmakoterapötik grup: Santral etkili miyorelaksan

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. böiüm 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

Tiyokolşikosid, santral etkili miyorelaksan olup beyaz-sarı renkli kristal tozdur.

Emilim

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 tiyokoşikosid 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

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.

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.

Tekrarlanan uygulama sonrasında, tiyokolşikosid, oral yolla gastro-intestinal bozuklukları (enterit, kusma) ve intramüsküler yolla kusmayı indüklemiştir.

Karsinojenite

Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Genotoksisite

Tiyokolşikosidin kendisi, bakterilerde gen mutasyonu (Ames testi), *in vitro* kromozomal hasarı (insan lenfositlerinde kromozom aberasyon testi) ve *in vivo* kromozomal hasarı (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitonal mikronükleus testi) indüklememiştir.

Major glukuro-konjuge metaboliti SL18.0740, bakterilerde gen mutasyonunu (Ames testi) indüklememiştir, ancak *in vitro* kromozomal hasarı (insan lenfositleri üzerinde *in vitro* mikronükleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasarı (oral olarak uygulanan fare kemik iliğinde *in vivo* mikronükleus testi) indüklemiştir. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH sentromer boyamadan sonra sentromer pozitif mikronükleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerinin 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-demetiltiyokolşisin-SL59.0955), *in vitro* kromozomal hasarı (insan lenfositleri üzerinde *in vitro* mikronükleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasarı (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 testteki maruziyetlerde, oral olarak günde iki kez 8

mg'lık terapötik dozlarda insan plazmasında gözlemlenene yakın gözlemlenmiştir. Anöjenik etki, bölünen hücrelerde anöploid hücre oluşumuna sebep olabilir. Anöploidi, 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
Çok yüksek dozlarda teratojenik etki ve perinatal toksisite gösterilmiştir. Tiyokolşikosidin 3 mg/kg/gün dozlarına kadar teratojenik etkilerine dair bir kanıt gösterilememiştir.

Fertilite bozuklukları
Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen 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 fertilitesinin bozulması için bir risk faktörü olarak bilinmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Mannitol D-60
Sükraloz
Krospovidon XL 10
Pharmaburst 500[1]
Sitrik asit
Ecocool DT[2]
Magnezyum stearat

[1]*Pharmaburst 500 içeriği*
Mannitol
Sorbitol
Kopovidon
Maltitol
Krospovidon
Kolloidal silikon dioksit

[2] *Ecocool DT*
N-etil-p-mentan-3 karboksamit
Menthol
Sodyum bikarbonat
Portakal aroması

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

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Primer ambalaj malzemesi olarak, Alüminyum-Opa-Pvc Folyo ve Baskısız Alü Folyo ambalaj materyali kullanılmıştır. Blisterler karton kutular içerisinde paketlenir. Bir kutu içine 10 veya 20 tablet ve kullanma talimatı yerleştirilir.

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.

7. RUHSAT SAHİBİ
Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No: 1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI
2014/362

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 08.05.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ