

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MUSCOFLEX 4 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Tiyokolşikosid 4 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 219,4 mg

Jelatin (sığır kaynaklı) 54,976 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Şeffaf jelatin kapsül içinde sarı renkli granül.

### 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:

MUSCOFLEX, yetişkinlerde günde maksimum 16 mg dozunda kullanılmaktadır.

#### Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen ve günlük maksimum doz, her 12 saatte bir (günde 2 kez) 2 kapsül (8 mg) yani bir günde en fazla 4 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.

#### 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:**

MUSCOFLEX'in böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenilirlik ve etkililiği incelenmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

MUSCOFLEX, güvenilirlik endişeleri nedeniyle 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bk. Bölüm 5.3).

#### **Geriyatrik popülasyon:**

MUSCOFLEX'in yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkililiği incelenmemiştir.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

- Tiyokolşikositde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Gevşek paralizide; adale hipotonisinde,
- Tüm gebelik ve laktasyon süresince,
- 16 yaş ve altındaki çocuklarda,
- Çocuk doğurma potansiyeli olan ve etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda kontrendikedir (bk. Bölüm 4.6).

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Klinik öncesi çalışmalarda, tiyokolşikositin metabolitlerinden biri (SL59.0955), insanlarda oral yolla günde iki kez 8 mg'lık dozlarda gözlenen maruziyete yakın konsantrasyonlarda anöploidide (bölünen hücrelerde kromozom sayılarının birbirine eşit olmaması) neden olmuştur (bk. 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 (bk. Bölüm 4.2).

Tiyokolşikosit ile pazarlama sonrası karaciğer hasarı vakaları bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak NSAİİ veya parasetamol kullanan hastalarda ağır vakalar (ör. fulminan hepatit) bildirilmiştir. Karaciğer hasarı belirti ve semptomları ortaya çıkarsa hastalara tedaviyi bırakmaları ve doktorlarıyla iletişim kurmaları önerilmelidir (bk. Bölüm 4.8).

Tiyokolşikositin 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.

Tiyokolşikosit özellikle epilepsisi olan hastalarda ya da nöbet riski olan hastalarda nöbetleri hızlandırabilir (bk. Bölüm 4.8).

Hastalar olası bir gebeliğin potansiyel riski ve izlenmesi gereken etkili kontrasepsiyon yöntemleri hakkında özenle bilgilendirilmelidir.

Oral uygulamayı takiben diyare görülmesi halinde tiyokolşikosit dozu azaltılmalıdır.



Her bir MUSCOFLEX 219,4 mg laktoz monohidrat içerdiğinden nadir kalımsal 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, MUSCOFLEX, steroid olmayan antiinflatuvar 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 arttıracılarından 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

MUSCOFLEX gebelik döneminde kontrendikedir (bk. 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**

Hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda teratojenik etkiler dahil olmak üzere üreme toksisitesi görülmüştür (bk. 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 ve etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda kontrendikedir (bk. Bölüm 4.3).

#### **Laktasyon dönemi**

Tiyokolşikosid anne sütüne geçtiği için, emzirme döneminde MUSCOFLEX kullanılmamalıdır (bk. 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 (bk. Genotoksisite); anöjenik etkinin insanlarda erkek fertlitesinin bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (bk. Bölüm 4.4). Bir önlem olarak, ürünün önerilen dozun üzerindeki dozlarda veya uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır (bk. 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 olmadığına birleşmiştir. Bununla birlikte, yaygın olarak sersemlik hali ortaya çıkabildiğinden, 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 ( $\geq 1/10$ ); 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

Seyrek: Ajitasyon ve geçici bilinç bulanıklığı

Bilinmiyor: Vazovagal senkop (genellikle I.M. uygulamayı takip eden dakikalarda meydana gelir), geçici bilinç bulanıklığı veya eksitasyon, konvülsiyonlar

#### **Kardiyovasküler hastalıkları**

Seyrek: Hipotansiyon

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare (bk. Bölüm 4.4), gastralji

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Seyrek: Mide yanması

#### **Hepatobilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Sitolitik, kolestatik hepatit ve ilaca bağlı karaciğer hasarı (bk. 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

### **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. (bk. Bölüm 5.3).

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu : Kas gevşeticiler, diğer santral etkili ajanlar

ATC kodu : M03BX05

Tiyokolşikosid, kas gevşetici farmakolojik etkinliğe sahip, yarı-sentetik sülfürlenmiş bir kolşikosit türevidir.

Tiyokolşikosid, *in-vitro* ortamda yalnızca GABAerjik ve striknine-duyarlı glisinerjik reseptörlerine 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 GABA-A reseptörleriyle etkileşim özellikleri, dolaşımdaki ana metaboliti olan glukuronid türeviyle kalitatif ve kantitatif olarak ortaktır (bk. 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 gösterilmiştir.

### **5.2 Farmakokinetik özellikler**

#### **Genel özellikler**

Tiyokolşikosid, santral etkili miyorelaksan olup beyaz-sarı renkli kristal tozdur. MUSCOFLEX, şeffaf jelatin kapsül içinde sarı renkli granül içerir.

#### Emilim:

Oral uygulama sonrasında plazmada tiyokolşikoside rastlanmaz, yalnızca iki metabolite 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'm  $C_{maks}$  ve EAA değerleri sırasıyla 60 ng/mL ve 130 ng.sa/mL'dir. SL59.0955 için bu değerler çok daha



düşüktür:  $C_{maks}$  yaklaşık 13 ng/mL'dir; EAA ise 15,5 ng.sa/mL (3 saate kadar) – 39,7 ng.sa/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 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 SL18.0740'a metabolize olur ve oral uygulama sonrasında tiyokolşikosidin farmakolojik etkinliğini destekler.

SL59.0955, didemetil-tiyokolşikisine de demetile olur.

#### Eliminasyon:

IM uygulamasından sonra tiyokolşikosidin görünür  $t_{1/2}$ 'si 1,5 saat ve plazma klirensi 19,2 L/sa'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-tiyokolşikisine 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  $\leq 2$  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 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 hasara (insan lenfositlerinde kromozom aberasyon testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronukleus testi) neden olmamıştır.

Major glukuronid konjugatı 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 (oral olarak uygulanan fare kemik iliğinde *in vivo* mikronukleus testi) neden olmuştur. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH sentromer boyaması sonrası sentromer pozitif mikronukleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin bir göstergesidir. SL18.0740'nın 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 aglikon metaboliti (3 demetiltiyokolşisin-SL59.0955) *in vitro* kromozomal hasara (insan lenfositlerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (oral olarak uygulanan sıçan kemik iliğinde *in vivo* oral mikronukleus testi) neden olmuştur. 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 gözlemlenmiştir.

Anöjenik etki bölünen hücrelerde anöploid hücre oluşumuna neden olabilir. Anöploidi, germ hücrelerini etkilediğinde, teratojenisite, embriyotoksisite/spontan düşük ve fertilité için bir risk faktörü olarak değerlendirilirken; somatik hücreleri etkilediğinde kanser için bir risk faktörü olarak kabul edilen bir kromozom sayısı değişikliği ve heterozigosite kaybıdır. İntramüsküler 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, fetotoksisite ile birlikte majör malformasyonlara neden olmuştur (gelişme geriliği, embriyo ölümü, cinsiyet dağılım oranında bozulma). Toksik etki göstermeyen doz 3 mg/kg/gün'dür. Tavşanlarda tiyokolşikosid 24 mg/kg/gün dozdan başlayarak maternal toksisite göstermiştir. Ayrıca minör anormallikler (süpernümere diş, kemikleşmede gecikme) gözlenmiştir.

#### Fertilité bozuklukları:

Sıçanlarda gerçekleştirilen bir fertilité çalışmasında, 12 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda, yani klinik etki oluşturmayan doz seviyelerinde fertilitéde bozulma gözlenmemiştir. Tiyokolşikosid



ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur; bu durum, insan fertilitésinin bozulması için bir risk olarak bilinmektedir

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Mısır nişastası

Magnezyum stearat

Jelatin (sığır kaynaklı)

Sodyum lauril sülfat

Saflaştırılmış su

### **6.2 Geçimsizlikler**

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

### **6.3 Raf ömrü**

48 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklıyoruz.

### **6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

Kutuda, 20 ve 28 kapsül içeren PVC/Al folyo blister ambalajlarda ve kullanma talimatı ile 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**

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.

Beyođlu-İSTANBUL

## **8. RUHSAT NUMARASI**

205/22

## **9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 14.01.2005

Ruhsat yenileme tarihi: 31.05.2016

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

