

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. Bakınız Bölüm 4.8 şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KEYRELAKS 4 mg /2mL IM Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Ampul
Steril-Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Tiyokolşikosid 4 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 16,80 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ampul

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 ek tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

Önerilen ve maksimum doz, her 12 saatte bir (günde 2 kez) 4 mg'lık 1 ampul (8 mg tiyokolşikosid/gün)'dür.

Ampul formu ile önerilen tedavi süresi 3-5 gündür. Tedavi süresi ardışık 5 gün ile sınırlıdır.

Önerilen dozların aşılmasından veya uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır (bkz.Bölüm 4.4)

Fizik tedavi seanslarında hazırlık için; kas gevşetici etkinin elde edilmesi için gereken süre (IM enjeksiyondan sonra 30-40 dakika) göz önünde bulundurulmalıdır.

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 16 yaşın altındaki çocuklarda 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 yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- 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). Anöploidinin teratojenisite, embriyo/fetüs toksisitesi, 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).

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 nöbertleri 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 dozunda 1mmol (23mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "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)

Tiyokolşikosidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar teratojenik etkiler dahil olmak üzere üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). gebelik sırasında kullanım güvenliğini 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 etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

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 gösterilmemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz seviyelerinde anöjenik etkiye neden olur (bkz. Bölüm 5.3-Genotoksisite); bu durum insan fertilitésinin bozulması için bir risk faktörüdür (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 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 aşağıda listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), 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: Somnolas

Bilinmiyor: Genellikle intramüsküler enjeksiyon sonrasındaki ilk birkaç dakikada vazovagal senkop (bkz.Bölüm 4.4), konvülsiyonlar (bkz.Bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare (bkz.Bölüm 4.4), gastralji

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Hepatobilier 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr ; e-posta : tufam@titck.gov.tr; tel : 0800 314 00 08; fax: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler: Tiyokolşikosid ile tedavi edilen hastalarda aşırı dozun spesifik bir semptomu bildirilmiştir.

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 intramusküler 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

Emilim:

IM uygulama sonrasında tiyokolşikosidin maksimum plazma konsantrasyonları 30 dakika içinde ortaya çıkar ve 4 mg'lık dozun ardından 113 ng/mL, 8 mg'lık dozun ardından 175 ng/mL değerlerine ulaşır. Bunlara karşılık gelen EAA değerleri sırasıyla 283 ve 417 ng.saat/mL'dir.

Farmakolojik olarak aktif metaboliti SL18.0740 daha düşük konsantrasyonlarda da gözlenir. Doz sonrasında 5.saatte ulaşılan Cmax 11.7 ng/mL, EAA 83 ng.saat/mL'dir.

İnaktif mataboliti olan SL59.0955 ile ilgili veri yoktur.

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.

IM 8 mg'lık dozun ardından tiyokolşikosidin görünür dağılım hacmi ve sistemik klerensi, sırasıyla 42,7 litre/saat ve 19 litre/saattir. Her iki metaboliti ile ilgili veri yoktur.

Biyotransformasyon:

Oral uygulama sonrasında tiyokolşikosid önce aglikon 3-dimetiltiyokolşikosidine (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 uygulama sonrasında tiyokolşikosidin görünür eliminasyon yarı ömrü (t_{1/2}) 1,5 saat, plazma klerensi 19,2 L/saat'tir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

İntramusküler 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 rahatsızlıklara (enterit, kusma), intramüsküler yoldan uygulandığında ise kusmaya sebep olmuştur.

Karsinojenite:

Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Genotoksisite

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

Majör glukurokonjüge metaboliti SL 18.0740 bakterilerde gen mutasyonuna neden olmamıştır (Ames testi); buna karşılık *in vitro* kromozomal hasara (insan lenfositlerinde *in vitro* mikronukleus testi) neden olmuştur. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH sentromer boyaması sonrası sentromer pozitif mikronukleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin bir göstergesidir. SL 18.0740'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 ağıkron metaboliti (3 demetiltiyokolşisin-SL59.0955) *in vitro* kromozom hasarına (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. SL 59.0955'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 anöplid hücre oluşumuna neden olabilir. Anöplid, 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.

Teratojenite:

Sıçanlarda 12 mg/kg/gün tiyokolşikosid oral dozu, fetotoksosite 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 (süpernümerer diş, kemikleşmede gecikme) gözlenmiştir.

Fertilite bozuklukları:

Sıçanlarda gerçekleştirilen bir fertilite çalışmasında, 12 mg/kg/gün'e, yani klinik etki oluşturmayan doz düzeylerine kadar fertilitede bir bozulma gözlenmemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksosite); anöjenik etkinin insanlarda fertilitenin bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

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'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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 Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menta Pharma İlaç Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı Başer Sok. No:3
Ümraniye/İSTANBUL
Tel: 0 216 594 59 35
Faks: 0 216 594 59 38
e-posta: info@mentapharma.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2016/516

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.03.2011

Ruhsat yenileme tarihi: 30.06.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ