

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

21 Nisan 2008

Sayı : B.10.0.IEG.0.10.00.07-301.01

ANKARA

Konu:

027230

TÜRK ECZACILAR BİRLİĞİ MERKEZ HEYETİ
Willy Brandt Sok. NO:9
06690 Çankaya/ANKARA

19.01.2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği Doğrultusunda Bakanlığımızca ruhsatlandırılacak tüm Beşeri Tıbbi Ürünler ruhsatlandırıldığında, halen piyasada bulunana ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünler ise Bakanlığa onay son müracaat tarihi esas olmak üzere; ürün ambalajında yer almayıp sadece ruhsat sahibi firma tarafından sağlık personeli bilgilendirmeye yönelik hazırlanacak kısa ürün bilgileri (KÜB) ile, hastaya yönelik olarak hazırlanacak ve sadece ürün ambalajında yer alacak kullanma talimatı kullanılmaya başlanacaktır.

Ayrıca Bakanlığımız internet sitesinde Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünlerin tarafımızca onaylı güncel kısa ürün bilgileri ve kullanma talimatları da yayımlanacaktır.

Yukarıda belirtilen bilgiler doğrultusunda Bakanlığımızca Sanofi Aventis İlaçları Ltd. Şti. adına 17.04.2008-215/48 no ile imal ruhsatnamesi düzenlenen 8mg Tiyokolşikosid içeren "Muscoril 8mg Kapsül"e ait onaylı kısa ürün bilgileri yazımız ekinde gönderilmektedir.

Tarafınızca ilgili sağlık personelinin bilgilendirilmesi hususunda bilginizi rica ederim.

Dr. Saim KERMAN
Genel Müdür Yardımcısı

Eki:

7 sayfa Muscoril 8mg Kapsül'e ait KÜB

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MUSCORİL 8 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tiyokolşikosid 8 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 214.3 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Kırmızı baskılı kapsül, sarı kapak ve beyaz kapsül gövdesi, sarı parlak toz içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Tiyokolşikosid, ağrılı kas spazmlarının semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Ağız yoluyla kullanım içindir.

Pozoloji:

MUSCORİL, yetişkinlerde günde 16 mg dozunda kullanılmaktadır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor başka şekilde tavsiye etmedikçe ;

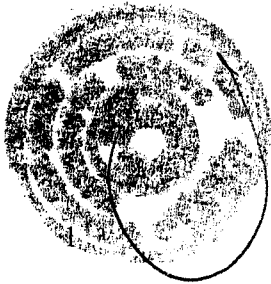
Yetişkinlerde : Günde 2 defa 1 kapsül (8 mg) yani bir günde en fazla 2 kapsül (16 mg)

Tedavi süresi 5-7 gündür.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Kapsüller tok karına su ile alınmalıdır.



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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: MUSCORİL'in böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: MUSCORİL'in 15 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon: MUSCORİL'in yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Gevşek paralizide; adale hipotonisinde,
- Tiyokolşikositide ya da yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Kanama problemleri olan ve antikoagülan kullanan hastalarda,
- Gebelik ve laktasyonda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6 "Gebelik ve Laktasyonda Kullanımı").

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tiyokolşikositin çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Her bir MUSCORİL'in 214.3 mg laktoz içerdiğinden nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yakın zamanlı klinik tecrübeler göz önüne alınarak, MUSCORİL, 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.

Tiyokolşikositin kas-iskelet sistemi üzerinde kas gevşetici etki gösteren diğer ilaçlarla birlikte alınması, birbirlerinin etkisini artıracaklarından 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.

MUSCORİL gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3-Kontrendikasyonlar)

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 üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3 "Klinik öncesi güvenilirlik verileri"). Gebelik sırasında kullanım güvenilirliğini değerlendirebilmek amacıyla yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, embriyo ve fetüs için oluşabilecek potansiyel zararlar bilinmemektedir. Sonuç olarak, tiyokolşikosid gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 "Kontrendikasyonlar")

Laktasyon dönemi

Tiyokolşikosid anne sütüne geçtiği için, emzirme döneminde MUSCORİL kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Bu bileşiğin metabolitinin anojenik aktivitesine rağmen fertilite üzerinde advers etkisi olmadığı görülmüştür.

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. 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ilâ $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ilâ $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ilâ $\leq 1/1000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$); 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 "Kullanım için özel uyarılar ve önlemler"), gastralji, bulantı, kusma

Deri ve subkütan doku bozuklukları

Seyrek: Allerjik 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 "Klinik öncesi güvenilirlik verileri").

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grub:

ATC Kodu: M03BX05 Santral etkili miyorelaksan

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 deneylerle 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. MUSCORİL, sarı kapak ve beyaz kapsül gövdesi üzerine kırmızı baskılı kapsüldür ve sarı parlak toz içerir.

Emilim:

Tiyokolşikosid, oral uygulamayı takiben hızla emilir: üç metaboliti vardır. Dolaşımda bulunan iki ana formu, tiyokolşikosid aglikon ile aktif metaboliti olan tiyokolşikosidin glukuronid türevidir. Tiyokolşikosidin aktif glukuronid türevidir, intramüsküler uygulamadan sonra da gözlenmektedir.

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 oral uygulama sonrası tiyokolşikosid bu halde tespit edilmemiştir.

Aktif glukuronid metaboliti, 1 saatlik ortalama T_{maks} ile plazmada hızla görülür. Oral yoldan tek doz 8 mg tiyokolşikosid uygulamasından sonra, tiyokolşikosidin ve aktif glukuronid metabolitinin aktif bileşenlere maruz kalma durumunu yansıtan ortalama eğri altındaki alanı (EAA) yaklaşık 500 ng.saat/ml'dir.

Oral yoldan tek doz 8 mg tiyokolşikosid uygulamasından sonra, aktif glukuronid metabolitinin aktif bileşenlere maruz kalma durumunu yansıtan ortalama eğri altındaki alanı (EAA) yaklaşık 126 ng.saat/ml'dir.

Tiyokolşikosidin görünür dağılım hacmi ve sistemik klerensi yaklaşık olarak sırasıyla 43 L/saat ve 19 L/saatir.

Biyotransformasyon:

Kan dolaşımındaki iki temel şekli, tiyokolşikosid aglikon ve aktif glukuronid türevidir. Aktif glukuronid türevidir, intramüsküler uygulama sonrasında da görülmüştür.

Sağlıklı gönüllülerde oral uygulama sonrası tiyokolşikosid bu halde tespit edilmemiştir.

Aktif glukuronid metabolidi plazmada hızlıca görülür.

Eliminasyon:

Sağlık gönüllülerde, oral yoldan uygulamayı takiben, tiyokolşikosid yaklaşık 7 saatlik ortalama final yarı ömür ile elimine edilir.

C^{14} radyoaktif tiyokolşikosidin oral uygulamasını takiben, uygulanan dozun %79'una dışkıda, %20'sine idrarda rastlanır.

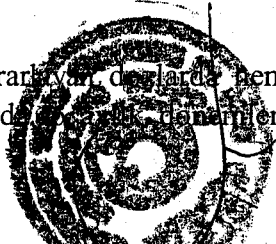
5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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:

Hem sıçanlarda ≤ 2 mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda hem de insan-olmayan primatlarda ≤ 2.5 mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda, 13 haftaya 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.

Karsinogenite:

Karsinogenik 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.

Fertilite bozuklukları:

Bu bileşik metabolitinin anojenik aktivitesine rağmen fertilite üzerinde advers etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mısır nişastası
Magnezyum stearat

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 kapsül içeren, PVC/Al blister ambalajlar

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**
Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere cad. No: 209 4. Levent
34394- İSTANBUL
Tel: +90 (212) 339 10 00
Faks: +90 (212) 357 03 46

8. **RUHSAT NUMARASI**

215/48

9. **İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 17.04.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. **KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**



Musc0KUB0802
SB başvuru tarihi: Mart 2008