

## 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 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİYOKSEN 550 mg/8 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde

Naproksen sodyum	550 mg
Tiyokolşikosid	8 mg

#### Yardımcı maddeler

Laktoz sprey dried	125.5 mg
--------------------	----------

Yardımcı maddeler için. bkz. Bölüm 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

TİYOKSEN, mavi oblong, bikonveks, çentiksiz baskısız film kaplı tablettir. 10 ve 14 tabletlik blister ambalajlarda sunulur.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Osteoartrit, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem dışı romatizma, ağrılı kas spazmlarının semptomatik tedavisinde, travma sonrası ve postoperatif ağrıda endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Ağız yoluyla kullanım içindir.

#### Pozoloji

TİYOKSEN, yetişkinlerde günde maksimum 1100 mg/16 mg dozunda kullanılmaktadır.

#### Uygulama sıklığı ve süresi

Önerilen başlangıç dozu 550 mg/4 mg (1 tablet) olup daha sonra 12 saatte bir 550 mg/8 mg ile devam edilir. Başlangıç günlük dozu 1100 mg/16 mg'ı aşmamalıdır. Önerilen tedavi süresi 5-7 gündür, toplam tedavi süresi ardışık 7 gün ile sınırlıdır.

#### Uygulama şekli:

Ağız yolundan yeterli miktarda su ile yutulmalıdır.

Yemeklerden sonra alınmalıdır.

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Naproksen sodyum, böbrek fonksiyon testleri bozulduğu takdirde kullanılmamalıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Karaciğer fonksiyon testlerinden bir veya daha çoğunun nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar ile yükseldiği bildirilmiştir.

Tiyokolşikosidin böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

**Pediyatrik popülasyon:**

TİYOKSEN güvenlik endişeleri nedeniyle 16 yaş ve altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3.).

**Geriyatrik popülasyon:**

NSAİ tedavisi sırasında gastrointestinal kanama riski açısından hastalar yakından izlenmelidir. Tiyokolşikosidin yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Naproksen sodyum, tiyokolşikosid veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda TİYOKSEN kontrendikedir.

Aspirin veya diğer NSAİ'lerin alımı sonucunda astım, ürtiker veya alerjik tipte reaksiyon görülen hastalara kullanılmamalıdır. Bu tür hastalarda NSAİ'ye bağlı şiddetli, nadiren ölümcül olan, anafilaksi benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (bakınız, Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

TİYOKSEN, koroner arter by-pass greft (KABG) cerrahisinde, peri-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (bakınız, Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

TİYOKSEN, daha önceki NSAİ ilaç tedavisi ile ilişkili olarak geçirilmiş veya halen aktif gastrointestinal kanama veya perforasyonu olan hastalarda, aktif veya geçirilmiş tekrarlayan peptik ülser/hemorajisi olan hastalarda (iki veya daha fazla kez, ayrı ayrı kanıtlanmış ülser veya kanama) kontrendikedir.

Şiddetli renal, hepatik yetmezlik ya da şiddetli kalp yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır.

**TİYOKSEN:**

- Gevşek paralizide; adale hipotonisinde,
- Tüm gebelik ve laktasyon sürecinde,
- 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****Kardiyovasküler (KV) risk**

- NSAİ'ler ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir. TİYOKSEN koroner arter by-pass cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

#### Gastrointestinal (GI) riskler

NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi GI advers etkilere yol açarlar. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler. Yaşlı hastalar ciddi GI etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

Alzheimer hastalığı riski olanlarda dikkatli kullanılması gerekmektedir.

#### Kardiyovasküler Trombotik Olaylar

Çeşitli COX-2 selektif ve non-selektif NSAİİ'lerin üç yıl kadar süren klinik çalışmaları, ölümcül olabilen ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinin arttığını göstermiştir. COX-2 selektif veya non-selektif tüm NSAİİ'ler benzer risklere sahip olabilir. KV hastalığı veya KV risk faktörleri olduğu bilinen hastalar, daha fazla risk altındadır. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel KV riskinin en aza indirilmesi için, en düşük etkili doz olası en kısa süreyle kullanılmalıdır. Hekimler ve hastalar daha önceden KV semptomlar olmasa dahi bu tür semptomlara karşı hazırlıklı olmalıdır. Hastalar ciddi KV belirti ve/veya bulgular ve bunlar ortaya çıktığı takdirde yapılacaklar hakkında bilgilendirilmelidirler.

Birlikte aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımı ile ilişkili ciddi KV trombotik olay riskindeki artışı azalttığına dair tutarlı kanıtlar yoktur. Aspirin ve NSAİİ'lerin birlikte kullanımı ciddi gastrointestinal (Gİ) olayların gelişme riskini artırmaktadır. (Bakınız, bölüm 4.4 Özel kullanım uyanları ve önlemleri)

COX-2 selektif NSAİİ'nin KABG cerrahisinden sonra ilk 10-14 gündeki ağrı tedavisine ait iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansının arttığı bulunmuştur, (bakınız, bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

#### Hipertansiyon

TIYOKSEN'in dahil olduğu NSAİİ'ler yeni hipertansiyon gelişimine veya var olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olurlar ve bu rahatsızlıkların her biri KV olay riskinin artmasına katkıda bulunabilmektedir. NSAİİ kullanırken, tiyazid veya loop diüretikleri kullanan hastalarda, bu terapötiklere karşı verilen yanıt bozulabilir. TIYOKSEN'in dahil olduğu NSAİİ'ler hipertansiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisine başlanırken ve tedavi süresince, kan basıncı (KB) yakından izlenmelidir.

#### Konjestif Kalp Yetmezliği ve Ödem

NSAİİ'leri alan bazı hastalarda, sıvı tutulması ve ödem gözlenmiştir. TIYOKSEN, sıvı tutulması veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kalp yetmezliği, kalp fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyon da dahil olmak üzere sodyum kısıtlamasının söz konusu olduğu hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. 10 günden sonraki kullanımlarda bu risklerde artış olmaktadır.

#### Gastrointestinal Etkiler - Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski:

TIYOKSEN'in dahil olduğu NSAİİ'ler, ölümcül olabilen inflamasyon, kanama, ülserasyon, mide, ince ve kalın barsak perforasyonu gibi ciddi gastrointestinal (Gİ) advers olaylara neden olabilirler. Bu ciddi advers olaylar NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir uyarıcı semptom olmadan veya uyarıcı semptomla birlikte, herhangi bir zamanda gelişebilirler. NSAİİ tedavisi sırasında üst Gİ kanalda ciddi advers olay gelişen beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'lerin neden olduğu üst Gİ kanal ülserleri, yoğun kanama ve perforasyon

3 ila 6 ay tedavi uygulanan hastaların yaklaşık % l'inde ve 1 yıl tedavi olan hastalarda yaklaşık % 2-4'ünde ortaya çıkmaktadır. Bu eğilim uzun süreli kullanımda devam etmektedir ve tedavinin herhangi bir anında ciddi Gİ olay gelişme olasılığını artırmaktadır. Ancak kısa süreli tedavi bile risksiz değildir.

NSAİİ'ler, önceden ülser veya gastrointestinal kanama hikayesi olan hastalarda çok dikkatli reçetelenmelidir. Önceden peptik ülser ve/veya gastrointestinal kanama öyküsü olan ve NSAİİ kullanan hastalarda, Gİ kanama riski bu risk faktörleri olmayan hastalara göre 10 kat artmıştır. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, Gİ kanama riskini artıran diğer faktörler, beraberinde oral kortikosteroid veya anti-koagülan kullanılması, uzun süreli NSAİİ kullanımı, sigara içilmesi, alkol kullanımı, ileri yaş ve genel durum bozukluğudur. Ölümcül Gİ olaylara ait spontan bildirimlerinin çoğu, yaşlı veya genel sağlık durumu kötü hastalara aittir, dolayısıyla bu hasta gruplarının tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel GI olay riskinin en aza indirilmesi için en düşük etkili doz, olası en kısa sürede kullanılmalıdır. Doktorlar ve hastalar NSAİİ kullanımı sırasında gelişebilecek Gİ kanama ve ülserasyon belirti ve semptomlarına karşı hazırlıklı olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ advers olaydan şüphelenirler ise, derhal ek değerlendirmeye ve tedaviye başlanmalıdır. Bu yaklaşım ciddi Gİ advers olayın ortadan kalkmasına kadar NSAİİ'lerin kesilmesi olmalıdır. Yüksek riskli hastalar için NSAİİ içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir. GI toksisite geçmişi olan hastalarda, özellikle de yaşlılarda (özellikle bu hastaların tedavinin başlangıcı aşamasında olduğu durumlarda) tüm olağandışı abdominal semptomlar (özellikle GI kanama) bildirilmelidir.

Oral uygulamayı takiben diyare görülmesi halinde tiyokolşikosid tedavisi kesilmelidir.

#### Renal Etkiler

NSAİİ'lerin uzun süre kullanımı renal papiller nekroza ve diğer böbrek hasarlarına neden olur. Böbrek perfüzyonunun sağlanmasında prostaglandinlerin kompensatuar etkinliği olan hastalarda da renal toksisite gözlenmiştir. Bu hastalarda non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanımı, doza bağımlı olarak prostaglandinlerin yapımında azalmaya ve ikincil olarak böbrek kan akımını azaltarak böbrek dekompanseasyonunun açıkça hızlanmasına neden olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlarda, diüretik ve ADE inhibitörleri alanlarda ve yaşlı hastalarda bu reaksiyonun riski daha fazladır. NSAİİ tedavinin kesilmesiyle, genellikle tedavi öncesi duruma geri dönlür.

#### İlerlemiş Böbrek Hastalığı

TİYOKSEN'in ilerlemiş böbrek hastalığı olanlarda kullanımına dair herhangi bir kontrollü klinik çalışma verisi yoktur. Bu nedenle TİYOKSEN, ilerlemiş böbrek hastalığı olanlarda önerilmemektedir. Eğer TİYOKSEN mutlaka kullanılacaksa, hastaların böbrek fonksiyonlarının yakın takibi uygundur.

#### Böbrek Bozukluğu Olan Hastalarda Kullanım

Naprosken glomerüler filtrasyon yoluyla idrar atılımı ile büyük ölçüde (% 95) elimine edilir. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda büyük bir dikkatle kullanılmalıdır ve serum kreatinin ve / veya kreatinin klirensi izlenmesi tavsiye edilir ve hastalar yeterince hidrate edilmelidir. TİYOKSEN 30ml/dakikadan daha az bir temel kreatinin klirensi olan hastalarda kontrendikedir.

Yüksek oranda protein bağlanması sebebiyle hemodiyaliz, naproskenin plazma konsantrasyonunu azaltmaz.

Belirli hastaların, özellikle böbreğe gelen kan miktarını tehlikeye atan hücre-dışı sıvı kaybı, karaciğer sirozu, sodyum kısıtlaması, konjestif kalp yetmezliği ve önceden var olan böbrek hastalığı gibi durumlarda, TİYOKSEN tedavisi öncesinde ve tedavi boyunca böbrek fonksiyonları belirlenmelidir. Bozulmuş renal fonksiyonun beklenebileceği bazı yaşlı hastalar, diüretik kullanan hastaların yanısıra aynı zamanda bu kategori içinde bulunabilir. Günlük dozda bir azalma, bu hastalarda naproksen metabolitlerinin aşın birikiminin önüne geçmek için göz önünde bulundurulmalıdır.

Tiyokolşikosid için güvenilirlik ve etkililiği incelenmemiştir.

#### Anafilaktoid Reaksiyonlar

Diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi, TİYOKSEN'e karşı daha önceden maruz kaldığı bilinmeyen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar oluşabilir. TİYOKSEN, aspirin triyadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak nazal polipi olan veya olmayan, rinit geçiren astım hastalarında veya aspirin veya diğer NSAİİ alımı somasında potansiyel olarak ölümcül, ciddi bronkospazm sergileyen hastalarda gelişir, (bakınız, KONTRENDİKASYONLAR ve ÖNLEMLER - önceden mevcut astım). Anafilaktoid reaksiyon gelişen vakalarda acil müdahale düşünülmelidir.

#### Oküler etkiler

Çalışmalarda, naproksen uygulamasına dayandırılacak oküler değişiklikler gösterilmemiştir. Nadir olgularda, papillit, retrobulbar optik nörit ve papilödem gibi istenmeyen oküler bozukluklar, naproksen dahil olmak üzere NSAİİ ilaç kullananlar tarafından bildirilmiştir, ancak nedensel ve etki ilişkisi saptanmamıştır; dolayısıyla naproksen tedavisi sırasında görme bozukluğu gelişen hastalara oftalmolojik muayene yapılmalıdır.

#### Deri Reaksiyonları

TİYOKSEN de dahil olmak üzere, NSAİİ'ler ölümcül olabilen eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroz (TEN) gibi ciddi advers cilt olaylarına neden olabilir. Bu ciddi olaylar, uyarı olmadan oluşabilir. Hastalar ciddi deri rahatsızlığı belirti ve bulgularına karşı uyarılmalıdırlar ve deri döküntüsü veya diğer aşırı duyarlık belirtilerinden birisi oluştuğunda ilaç kullanımını kesilmelidir.

#### Hamilelik

Hamileliğin son döneminde diğer NSAİİ'ler gibi TİYOKSEN de ductus arteriosus'un erken kapanmasına neden olabileceği için kullanımından kaçınılmalıdır. Ürün tiyokolşikosid içerdiği için gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

#### Genel

TİYOKSEN, kortikosteroidlerin yerine veya kortikosteroid yetersizliğinin tedavisi için kullanılmaz. Kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Uzun süre kortikosteroid tedavisi almakta olan hastalarda kortikosteroid tedavisi sonlandırılmak istenirse tedavi yavaşça azaltılmalıdır.

TİYOKSEN'in ateş ve inflamasyonun azaltılmasına yönelik farmakolojik aktivitesi, enfeksiyöz olmayan, ağrılı olduğu öngörülen komplikasyonların belirlenmesine ait tanısal bulguların kullanılabilirliğini azaltabilir.

#### Hepatik Etkiler

TİYOKSEN dahil olmak üzere, NSAİİ'leri alan hastaların % 15 kadarında, karaciğer testlerinin bir veya birden fazlasında sınırdan artışlar olabilir. Bu laboratuvar anormallikleri tedavi

müddetince ilerleyebilir, değişmeyebilir veya geçici olabilir. NSAİİ'lere ait klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık % l'inde ALT ve AST'de belirgin yükselmeler (normal değerın üst sınırının üç veya daha fazla katı) bildirilmiştir. Ayrıca nadiren sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliğini içeren (bazıları fatal sonuçlanan) nadir ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

TİYOKSEN ile tedavi sırasında, bir hastada karaciğer disfonksiyonu geliştiğine dair belirti ve/veya bulgular ortaya çıktığında veya anormal karaciğer testleri olanlarda, daha ciddi karaciğer reaksiyonlarının gelişimine ait kanıtlar incelenmelidir. Karaciğer hastalığı ile ilişkili klinik belirti veya bulgular ya da sistemik belirtiler (ör; eozinofili, deri döküntüsü, vs.) ortaya çıkar ise, TİYOKSEN tedavisi kesilmelidir.

Hastalar, karaciğer toksisitesiyle ilgili olabilecek belirtileri hemen bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

#### Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu Olan Hastalarda Kullanım

Kronik alkolik karaciğer hastalığı ve sirozun olası diğer formları naproksenin toplam plazma konsantrasyonunu azaltır, ancak serbest naproksenin plazma konsantrasyonu artırır. Naproksen sodyum dozlaması için bu bulgunun anlamı bilinmemektedir ancak etkili en düşük doz kullanımı için uygundur.

Tiyokolşikosidin karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyimde tiyokolşikosidle sitolitik ve kolestatik hepatit bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak NSAİİ veya parasetamol kullanan hastalarda ağır vakalar (örn. Fulminan hepatit) bildirilmiştir. Hastalar karaciğer toksisitesi ilgili olabilecek belirtileri hemen bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8.).

#### Hematolojik Etkiler

TİYOKSEN dahil olmak üzere, NSAİİ alan hastalarda bazen anemi gözlenebilir. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya aşikar Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanmamış etkilerdir. TİYOKSEN dahil olmak üzere, uzun süreli NSAİİ alan hastalarda, herhangi bir anemi belirti veya bulgusu gözlenirse hemoglobın ve hematokrit değerleri kontrol edilmelidir.

NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe eder ve bazı hastalarda kanama zamanının uzadığı gösterilmiştir. Aspirinden farklı olarak, trombosit fonksiyonları üzerindeki etkileri kantitatif olarak daha az, kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Pıhtılaşma bozuklukları olan veya anti-koagulan alan hastalarda olduğu gibi, trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden olumsuz şekilde etkilenen ve TİYOKSEN alan hastalar, dikkatlice takip edilmelidir.

#### Önceden mevcut astım

Astımı olan hastalarda, aspirine duyarlı astım olabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, ölümcül olabilen ciddi bronkospazm ile ilişkilendirilmiştir. Bu tür aspirine duyarlı hastalarda, aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar arasında, bronkospazm dahil, çapraz reaksiyon bildirilmiş olduğundan, bu hastalarda TİYOKSEN uygulanmamalı ve önceden beri astımı bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

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

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

### **Laboratuvar testleri**

Herhangi bir uyarı semptomu olmadan ciddi Gİ kanal ülserasyonu ve kanaması oluşabileceğinden, hekimler Gİ kanama semptom ve bulgularını yakından izlemelidir. NSAİ ilaçlarla uzun süreli tedavide olan hastalarda tam kan sayımı ve kimyasal profil düzenli olarak takip edilmelidir. Karaciğer veya böbrek hastalığı ile uyumlu klinik semptom ve bulgular gelişirse, sistemik belirtiler oluşursa (eozinofili, döküntü vb.) veya anormal karaciğer testleri devam eder veya kötüleşirse, TİYOKSEN tedavisi kesilmelidir.

TİYOKSEN'in içeriğindeki etkin maddelerden tiyokolşikosidin 16 yaş altı çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

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, embriyofetotoksitesite/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).

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

Tiyokolşikosid, epilepsisi olan hastalarda ya da nöbet riski olan hastalarda nöbetleri hızlandırabilir (bkz. Bölüm 4.8.).

Hipotoni durumunda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Her bir TİYOKSEN tablet 129.5 mg laktoz sprey dried içerdiğinden nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

NSAİ ilaçlar ile ilişkili ciddi advers olayların tetiklenmesine ait kümülatif risk nedeniyle, TİYOKSEN ve diğer NSAİ ilaçların birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Antiasid veya kolestiramin ile birlikte uygulanması naproksen sodyumun emilimini geciktirebilir, ancak emilim miktarını etkilemez.

Naproksen sodyum plazma albuminine yüksek oranda bağlanmaktadır: dolayısıyla kumarin tipi antikoagülanlar, sülfonilüreler, hidantoinler, diğer NSAİ ilaçlar ve aspirin gibi albumine bağlanan diğer ilaçlar ile teorik olarak etkileşme potansiyeli vardır. TİYOKSEN ile birlikte bir hidantoin, sülfonamid veya sülfonilüre alan hastalar, gerektiğinde doz ayarlaması için gözlenmelidir.

Klinik çalışmalarda naproksen sodyum ve kumarin tipi antikoagülanlar arasında anlamlı bir etkileşimin gözlenmemesine rağmen, NSAİ ilaçlar varfarin gibi antikoagülanların etkilerini güçlendirebilmektedir. Naproksen sodyum trombosit agregasyonunu azaltmaktadır ve kanama zamanım uzatmaktadır. Kanama zamanı belirlenirken, bu etki unutulmamalıdır.

Bitkisel ekstratlar: Ginkgo biloba (Japon eriği) NSAİİ'lerle kullanıldığında kanama riskini artırabilir.

#### Probenesid

Probenesid ile birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır, zira naproksen sodyumun plazma konsantrasyonlarını artırmaktadır ve bu kombinasyon ile naproksenin yarı ömründe bir artış bildirilmiştir.

#### Siklosporin

Tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, siklosporinle birlikte kullanıldığında, artmış nefrotoksisite riskinden dolayı dikkatli olunması gerekir.

#### Mifepriston

NSAİİ'ler mifepristonun etkisini azaltabileceğinden, mifepriston uygulamasından sonra 8-12 gün boyunca NSAİİ'ler kullanılmamalıdır.

#### Beta-blokörler

TİYOKSEN, beta-blokörlerin anti-hipertansif etkilerini azaltabilir.

#### Kardiyak glikozitler

NSAİİ'ler kardiyak glikozitlerle birlikte uygulandığında, kardiyak yetmezliği şiddetlendirebilir, glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir ve plazma kardiyak glikozit seviyelerini artırabilir.

#### Takrolimus

NSAİİ'ler takrolimus ile birlikte verildiğinde, muhtemel nefrotoksisite riski mevcuttur.

#### Zidavudin

NSAİİ'ler zidavudin ile birlikte verildiğinde, hematolojik toksisite riski artabilir. Zidavudin ve ibuprofenle eş zamanlı tedavi gören HIV (+) hemofili hastalarında, hemartroz ve hematom riskinin arttığına dair bulgular mevcuttur.

#### SSRI'lar

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ile NSAİİ'lar kombine edildiklerinde, gastrointestinal kanama riski artmaktadır.

#### Steroidler

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi kortikosteroidlerle birlikte uygulandığında, artmış gastrointestinal ülserasyon ya da kanama riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır. Tedavi sırasında steroid dozajı azaltılacak veya kesilecek ise, steroid dozajı yavaşça azaltılmalıdır ve hastalar, adrenal yetmezlik ve artrit semptomlarında alevlenme gibi advers etkilerin görülmesi açısından yakından gözlenmelidir.

#### Kinolonlar

Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, NSAİİ'lerin kinolon antibiyotikleri ile ilişkili konvülsiyon riskini artırabileceğini göstermiştir. Kinolon kullanan hastalar konvülsiyon gelişmesi ile ilgili artmış risk altında olabilir.

#### ADE-Inhibitörleri

NSAİİ'lerinin ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkinliğini azaltabildikleri bildirilmiştir. NSAİİ ile birlikte ADE-inhibitörleri alan hastalarda bu etkileşime dikkat edilmelidir.

### Kortikosteroidler

Tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi kortikosteroidlerle birlikte kullanımın GI kanama veya ülserasyon riskinde artışa neden olmasından dolayı dikkat edilmelidir.

### Aspirin

TİYOKSEN, aspirin ile beraber uygulandığında, proteine bağlanması azalır, ancak serbest TİYOKSEN'in klerensi değişmez. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir; ancak, diğer NSAİİ'ler gibi aspirin ile naproksen sodyum'un birlikte kullanımı, advers olay potansiyeli artışı nedeniyle tavsiye edilmemektedir.

### Furosemid

Pazarlama sonrası çalışmalarda olduğu gibi, klinik çalışmalarda TİYOKSEN'in bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiği gösterilmiştir. Bu yanıt, böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. NSAİİ'ler ile beraber tedavide, diüretik etkinin sağlanmasının yanında, hastalar böbrek yetmezliği bulgularına karşı yakından takip edilmelidirler (bakınız bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

### Lityum

NSAİİ'ler plazma lityum seviyesinde yükselme ve böbrek lityum klerensinde azalmaya neden olmuştur. Ortalama lityum konsantrasyonu %15 artmıştır ve renal klerens yaklaşık %20 azalmıştır. Bu etkiler NSAİİ'lerin böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle NSAİİ'ler ve lityum beraber kullanıldığında, hastalar lityum toksisitesi belirtileri yönünden dikkatlice takip edilmelidir.

### Metotreksat

Tavşan böbrek kesitlerinde NSAİİ'lerin metotreksatın birikimini yarışmalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle metotreksatın toksisitesini arttırabilirler. NSAİİ'ler metotreksat ile beraber kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

### Varfarin

Varfarin ve NSAİİ'lerin GI kanama üzerindeki etkileri sinerjistikdir. Bundan dolayı bu ilaçları beraber kullananların, ayrı ayrı kullananlara göre ciddi GI kanama riski daha fazladır.

Adrenal fonksiyon testleri yapılmadan 48 saat önce, geçici olarak TİYOKSEN tedavisinin kesilmesi önerilmektedir, çünkü naproksen sodyum 17-ketojenik steroidlere ait bazı testleri hatalı olarak etkileyebilmektedir. Benzer şekilde, TİYOKSEN tedavisi idrarda 5-hidroksi indolasetik asit (5HIAA) tayinini etkileyebilmektedir.

TİYOKSEN tabletin besinler ile birlikte uygulanması, naproksen sodyumun emilimini geciktirebilir, ancak emilim miktarını etkilemez.

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.

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

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Tiyokolşikosidin gebelik kategorisi: X'dir.

Tiyokolşikosid gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

##### **Gebelik dönemi**

TİYOKSEN'in gebelik döneminde kullanımı kontrendikedir.

Naproksen sodyum için gebeliğin 1. ve 2 trimesterinde, gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Naproksen sodyum için gebeliğin 3. trimesterinde gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Bu tip diğer ilaçlar ile olduğu gibi, naproksen hayvanlarda doğumda bir gecikme oluşturmaktadır ve ayrıca insan fetüsü kardiyovasküler sistemini etkilemektedir (ductus arteriosus kapanması).

TİYOKSEN doğum sırasında önerilmemektedir, çünkü prostaglandin sentezi inhibisyonu etkileri yoluyla, fötüs kan dolaşımını istenmeyen bir şekilde etkileyebilirler ve uterus kasılmalarını inhibe edebilirler, böylece uterus kanama riskini artırır.

Tiyokolşikosidin hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalarında üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Gebelik sırasında kullanım güvenilirliğini değerlendirebilmek amacıyla yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, embriyo ve fetus için oluşabilecek potansiyel zararlar bilinmemektedir. Sonuç olarak, tiyokolşikosid gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

##### **Laktasyon dönemi**

Naproksen sodyum ve tiyokolşikosid içeren TİYOKSEN anne sütüne geçmesi nedeniyle emzirme süresince kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

##### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen herhangi bir ilaç ile olduğu gibi, naproksen sodyum kullanımı fertilitayı bozabilir ve hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır. Gebe kalma gücü olan veya kısırlık incelemeleri yapılan kadınlarda, naproksen sodyumun kesilmesi düşünülmelidir.

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen fertilité çalışmasında, 12 mg/kg'a kadar olan dozlarda –hiçbir klinik etki indüklemeyen doz seviyelerinde- hiçbir fertilité bozulması göstermemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı konsantrasyon seviyelerinde anöjenik aktivite göstermektedir; bu durum, insan fertilitésinin bozulması için bir risk faktörüdür (bkz. Bölüm 5.3).

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Naproksen sodyumun kullanımı ile birlikte bazı hastalarda sersemlik, baş dönmesi, vertigo, insomnia ya da depresyon olabilir. Hastalarda bu ve benzeri istenmeyen etkiler görülür ise, dikkat gerektiren aktiviteleri yaparken dikkatli olmalıdırlar.

Tiyokolşikosidin 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**

Naproksen sodyum ve tiyokolşikosid ile gözlenen yan etkiler, vücut sistemlerinde aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır, çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

### **NAPROKSEN SODYUM**

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan: Aseptik menenjit

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Hemolitik anemi

Yaygın olmayan: Aplastik anemi, lökopeni, trombositopeni agranülositoz, eozinofili

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anafloktoid reaksiyonlar

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hiperkalemi

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Depresyon, uyku bozukluğu, uykusuzluk, konfüzyon, halüsinasyon

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi, rehavet hali, başağrısı, ışığa hassasiyet, retrobulbar optik nevrit, konsantrasyon bozukluğu

Yaygın olmayan: Konvülsiyonlar, zihinsel disfonksiyon

#### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Görmede bulanıklık, komeal bulanıklık

Yaygın olmayan: Papillit, papilla ödemi

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Duyma bozukluğu, duymada zorluk, kulak çınlaması, vertigo

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Palpitasyon, ödem, konjestif kalp yetmezliği, sodyum retansiyonu

**Vasküler rahatsızlıklar**

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, vaskülit

Çok seyrek: Miyokard enfarktüsü, inme

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Pulmoner ödem, astım, eozinofilik pnömoni

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Peptik ülser, perforasyon, ileri yaştaki hastalarda fatal olma ihtimali bulunan kanama, mide yanması, mide bulantısı, özofajit, kusma, diyare, midede şişkinlik, konstipasyon, dispepsi, karın ağrısı

Yaygın olmayan: Nonpeptik gastrointestinal ülserasyon, melana, hematemez, stomatit, ülseratif stomatit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığında şiddetlenme, pankretit, gastrit

**Hepato-bilier hastalıklar**

Seyrek: Fatal hepatit, sarılık, anormal karaciğer fonksiyonları

**Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın: Kaşıntı, deri döküntüsü, ciltte lekelenme, purpura, deri raşları, ekimoz

Yaygın olmayan: Terleme, saç dökülmesi ve toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromuna bağlı olarak bülloz reaksiyonlar, eritema nodozum, liken planus, püstüler reaksiyonlar, foliküler ürtiker, fotoalerjik duyarlılık reaksiyonları, anjiyonörotik ödem

**Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Miyalji, kas zayıflığı

**Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın: Böbrek rahatsızlıkları

Yaygın olmayan: Hematüri, intertisyel nefrit, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği, renal papiller nekroz

**Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Kadında kısırlık

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Ödem, susuzluk hissi

Yaygın olmayan: Pireksi (üşüme hissi ve ateşlenme), keyifsizlik, yorgunluk

**Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, serum kreatinin düzeyinde artış

## **TİYOKOLSİKOSİD**

### **Bağıışıklık sistemi bozuklukları**

Yaygın olmayan: Kaşıntı

Seyrek: Ürtiker

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, I.M. uygulamayı takiben anaflaktik şok

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Yaygın: Somnolans

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

### **Kardiyovasküler sistem bozuklukları**

Seyrek: Hipotansiyon

### **Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın: Diyare (bkz. Bölüm 4.4), gastralji

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

### **Hepatobilier hastalıklar**

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

### **Deri ve subkütan doku bozuklukları**

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](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**

### **Naproksen sodyum**

#### *Semptomlar*

Baş ağrısı, konvülsiyon, koma, pirozis, bulantı, kusma, epigastrik ağrı, Gİ kanama, nadiren diyare, dezoryantasyon, eksitasyon, uyuşukluk, sersemlik, kulak çınlaması, baygınlık. Önemli zehirlenme vakalarında, akut böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı oluşması mümkündür.

Nonsteroidal antiinflamatuar ilaç alımı sonrası solunum depresyonu ve koma görülebilir ancak bu durum nadir olarak görülür.

Bir naproksen sodyum doz aşımı vakasında, hipotrombinemiye bağlı protrombin zamanında geçici uzama K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin selektif inhibisyonuna bağlı olabilir. Birkaç hastada nöbetler görülmüştür ancak bunların naproksen ile ilgili olup olmadığı net değildir. Naproksen sodyumun hangi dozunun hayatı tehdit edici nitelikte olduğu bilinmemektedir.

### *Tedavi*

Hastalar gerekirse semptomatik olarak tedavi edilmelidir. Toksik olabilecek miktarda dozlar alındıktan somaki 1 saat içinde aktif kömür düşünölmelidir. Alternatif olarak yetişkinlerde hayatı tehdit edici miktarda aşım dozlar alındıktan sonraki 1 saat içinde gastrik lavaj göz önünde bulundurulmalıdır.

İyi idrar çıkışı garanti edilmelidir.

Böbrek ve karaciğer fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

Toksik olabilecek miktarda dozlar alındıktan sonra, hastalar en az dört saat boyunca gözlemlenmelidir.

Sık sık olan ya da uzun süreli konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir. Diğer önlemler hastanın klinik durumuna göre alınmalıdır.

Naproksen sodyum proteinlere yüksek oranda bağlandığından, hemodiyaliz plazma naproksen sodyum konsantrasyonlarını düşürmez. Ancak naproksen almış olan ve renal yetmezliği bulunan bir hastada hemodiyaliz yine de uygun olabilir.

### **Tiyokolşikosid**

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: Kas İskelet Sistemi İlaçları ile Kombine Antiinflatuvarlar ve Antiromatik Ürünler

ATC Kodu: M01BX

### **Naproksen Sodyum**

Naproksen sodyum antiinflatuvar ve analjezik aktiviteye sahip nonsteroidal bir antiinflatuvardır. Diğer nonsteroidal analjezik antiinflatuvar ilaçlar gibi Naproksen prostaglandinlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerini dolayısıyla prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösterir.

Naproksen sodyum bir santral sinir sistemi depresanı değildir ve metabolizma enzimlerini aktive etmez.

### **Tiyokolşikosid**

Tiyokolşikosid, kas gevşetici farmakolojik etkinliğe sahip, yan-sentetik sülfürlenmiş bir kolşikosid türevidir.

Tiyokolşikosid, *in-vitro* ortamda yalnızca GABAerjik ve striknine-duyarlı glisinerjik reseptörlere bağlanır. Bir GABAerjik reseptör agonisti 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 türeyle kantitatif ve kantilatif olarak ortakır (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**

### **NAPROKSEN SODYUM**

#### **Emilim:**

Naproksen Sodyum suda kolay erir ve oral olarak alındıktan sonra gastrointestinal kanaldan süratli ve tam olarak emilir. Bu hızlı ve tam emilim sonucu ağrının giderilmesi alındıktan 20 dakika sonra belirgin bir şekilde başlar. Doruk plazma düzeyine 1-2 saatte ulaşır ve normalde 4-5 dozdan sonra bu doruk düzeyi sabit hale gelir.

#### **Dağılım:**

Ortalama plazma yarı ömrü yaklaşık 13 saattir ve tedavi dozlarında % 99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır.

#### **Biyotransformasyon:**

Naproksen karaciğerde yaygın biçimde 6-0 dezmetil Naproksen'e metabolize olur.

#### **Eliminasyon:**

Verilen dozun yaklaşık %95'i Naproksen, 6-0 dezmetil Naproksen veya konjugatları şeklinde idrarla atılır. Atılım oranı, ilacın plazmadan kaybolma oranına aynen uymaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### **Yaş ve cinsiyet**

Naproksen sodyum ile herhangi bir pediyatrik çalışma gerçekleştirilmediğinden çocuklarda naproksen sodyumun güvenilirliği gösterilmemiştir. Ancak sadece juvenil romatoid artrit'te 5 yaşından büyük çocuklarda kullanılmalıdır.

#### **Böbrek yetmezliği**

Naproksen sodyum farmakokinetiği böbrek yetmezliği hastalarda gösterilmemiştir. Naproksenin metabolize olup metabolitlerinin böbreklerle atıldığı bilgisine dayanarak naproksen metabolitlerinin böbrek yetmezliği varlığında birikme potansiyeli söz konusudur. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda naproksenin eliminasyonu azalır. Naproksen içeren ürünler orta-ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir (kreatinin klerensi < 30 ml/dak)

## **TİYOKOLŞİKOSİD**

### **Genel Özellikler**

Tiyokolşikosid, santral etkili miyorelaksan olup beyaz - sarı renkli kristal tozudur. TİYOKSEN mavi oblong, bikonveks, çentiksiz baskısız film kaplı tabletler halindedir.

### **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 C<sub>max</sub> ve EAA değerleri sırasıyla, yaklaşık 60 ng/mL ve 130 ng.saate/mL'dir. SL59.0955 için bu değerler çok daha düşüktür; C<sub>max</sub> yaklaşık 13 ng/mL'dir; EAA ise 15 ng.saate/mL (3 saate kadar) – 39.7 ng.saate/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.

Sağlıklı gönüllülerde oral uygulama sonrası tiyokolşikosid bu halde tespit edilmemiştir.

Aktif glukuronid metaboliti, 1 saatlik ortalama T<sub>maks</sub> 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.saate/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.saate/ml'dir.

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

### **Biyotransformasyon:**

Oral uygulama sonrasında tiyokolşikosid, önce aglikon 3-demetiltiyokolşikosin 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 SL18.0740'e metabolize olur ve dolayısıyla oral uygulamasından sonra tiyokolşikosidin farmakolojik etkinliğini destekler. Ayrıca SL59.0955 didemetil-tiyokolşikosin'e demetile edilir.

### **Eliminasyon:**

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

Tiyokolşikosidin oral uygulamasından sonra SL18.0740 metaboliti, 3.2 - 7 saat aralığındaki görülür t<sub>1/2</sub> ile SL59.0955 metaboliti ortalama 0.8 saatlik t<sub>1/2</sub> ile elimine edilir.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

#### Karsinojenisite:

Naproksen, ratlarda yemeklerle birlikte 8, 16 ve 24 mg/kg/gün'lük dozlarda 24 ay boyunca verilmiştir. Karsinojenisite görülmemiştir.

Tiyokolşikosidin karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

#### Mutajenite:

Naproksenin Salmonella typhimurium, Sachharomyces cerevisisae ve fare lemfoma testlerinde mutajenite gözlenmemiştir.

#### Genotoksisite:

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

Majör 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) indüklememiştir. Mikronükleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH sentomer boyamadan sonra sentomer pozitif mikronükleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerinin bir göstergesidir. SL18.0740'nın 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-demetiltiyokolşikosin-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 sentomer boyamadan sonra sentomer pozitif mikronükleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerinin bir göstergesidir. SL59.0955'in önöjenik 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, embriyofetotoksisite/spontan düşük, bozulmuş erkek fertilitesi için bir risk faktörü olarak ve somatik hücreleri etkilediğinde kanser için kanser için potansiyel bir risk faktörü olarak bilinen kromozom sayısında bir değişimdir ve heterozigosite kaybıdır. Intramüsküler uygulamadan sonra aglikon metaboliti varlığı (3-demetiltiyokolşikosin-SL59.0955) değerlendirilmemiştir. Dolayısıyla, bu uygulama ile oluşan metabolitin oluşumu göz ardı edilemez.

Sıçanlarda 12 mg/kg/gün tiyokolşikosid oral dozu, fetotoksisite ile birlikte majör malformasyona 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 (supernumerer diş, ossifikasyon geriliği).

#### Fertilite:

Naproksen erkek ratlarda 30 mg/kg/gün, dişi ratlarda 20 mg/kg/gün oral dozlarında uygulandığında fertilitiyi etkilememiştir.

Sıçanlarda gerçekleştirilen bir fertilité çalışmasında, 12 mg/kg'a, yani klinik etki oluşturmeyen doz düzeylerine kadar fertilitéde bir bozulma gözlenmemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksisite); anöjenik etkinin insanlarda erkek fertilitésin in bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

#### Teratojenite:

Naproksen, rat ve tavşanlarda organogenezis döneminde 20 mg/kg/gün oral dozlarında uygulandığında teratojenite görülmemiştir.

Tiyokolşikosid çok yüksek dozlarda teratojenik etki ve perinatal toksisite gösterilmiştir. Tiyokolşikosidin 3 mg/kg/gün dozlarına kadar teratojenik etkilerine dair bir kanıt gösterilememiştir.

#### Perinatal/Postnatal Üreme:

Naproksen, hamile ratlarda 3. trimester süresince 2, 10 ve 20 mg/kg/gün dozlarında oral verildiğinde zor doğuma sebep olmuştur. Bunlar, bu sınıf bileşiklerin bilinen etkilerindedir ve hamile ratlarda asetil salisik asit ve indometazin ile de gösterilmiştir.

Akut oral toksisite LD50: 248 mg/kg (ratlarda)

Oral LD50 :500 mg/kg (ratlarda)

Oral LD50 :1200 mg/kg (farelerde)

Oral LD50 :4000 mg/kg (hamster)

Oral LD50 > 1000 mg/kg (köpeklerde)

Tiyokolşikosid akut toksisitesi 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  $\leq 2$  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.

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, 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 (bkz. Bölüm 4.2).

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz PH 101  
Mikrokristalin selüloz PH 102  
Povidon  
Krospovidon Tip A  
Talk  
Magnezyum Stearat  
Laktoz sprey dried  
Prejelatinize nişasta  
Magnezyum Stearat  
Opadry Blue 03B205011\*

\* Opadry Blue 03B205011 içeriği: HPMC 2910/ Hipromelloz, titanyum dioksit, macrogol/peg Fd&c Blue #2/İndigo Carmine Alüminyum Lake, sarı demir oksit

### 6.2. Geçimsizlikler

Naproksen sodyumun geçimsizliği bildirilmemesine rağmen tiyokolşikosidin geçimlilik araştırmaları bulunmadığından, TİYOKSEN diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, nemden ışıktan koruyarak saklayınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 ve 20 tabletlik opak PVC/PVDC ve alüminyum folyodan oluşan blister, karton kutu ambalaj.

### 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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Pharmactive İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Mahmutbey Mah. Dilmenler Caddesi No:19/3 Bağcılar-İstanbul  
Tel: 444 72 92

## 8. RUHSAT NUMARASI

2016/141

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.04.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ