

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ADELEKS 8 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tiyokolşikosid 8 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen) 92 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Açık sarı renkli, tabletin iki eşit parçaya bölünmesini kolaylaştırmak için bir yüzü çentikli, yuvarlak tabletler.

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:

ADELEKS, yetişkinlerde günde maksimum 16 mg dozunda kullanılmaktadır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen ve günlük maksimum doz, her 12 saatte bir (günde 2 kez) 1 tablet (8 mg) yani bir günde en fazla 2 tablet (16 mg tiyokolşikosid/gün)'tir.

Önerilen tedavi süresi 5–7 gündür, toplam tedavi süresi ardışık 7 gün ile sınırlıdır.

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

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Tabletler tok karnına su ile alınmalıdır.

Ağız yolu ile uygulamayı takiben diyare ortaya çıkarsa tedaviye son verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

ADELEKS'in böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

ADELEKS, güvenlik endişeleri nedeniyle 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

Geriatrik popülasyon:

ADELEKS'in yaşlı hastalardaki güvenlilik ve etkililiği incelenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Tiyokolşikoside ya da yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Gevşek paralizide; adale hipotonisinde,
- 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 anöploidide (bölünen hücrelerde kromozom sayılarının birbirine eşit olmaması) neden olmuştur (bkz. Bölüm 5.3). Anöploidinin teratojenisite, embriyofetotoksiste/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).

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

Tiyokolşikosidin çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

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

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

Oral uygulamayı takiben diyare görülmesi halinde tiyokolşikosid tedavisi kesilmelidir.

Günlük maksimum oral dozu 16 mg olup bu doz aşılmamalıdır ve 12 saat ara ile 2 doza ayrılmış şekilde alınmalıdır. Eğer bir doz atlanmışsa, bir sonraki doz, dozların yakın zamanlarda alınmasını önlemek adına her zamanki saatinde alınmalıdır.

Her bir ADELEKS tablet 92 mg laktoz monohidrat 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

Yakın zamanlı klinik tecrübeler göz önüne alınarak, ADELEKS, 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 artırabileceklerinden dolayı önerilmemektedir. Aynı sebepten ötürü, düz kaslar üzerine etkili olan bir diğer ilaçla birlikte kullanılması durumunda, istenmeyen etkilerin görülme sıklığının artması ihtimaline karşı, daha dikkatli olunmalı ve hastanın gözlemlenmesi gerekmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

ADELEKS gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

Tiyokolşikosid anne sütüne geçtiği için, emzirme döneminde ADELEKS 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 göstermemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksisite); anöjenik etkinin insanlarda erkek fertilesinin bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (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 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 $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); 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 sistem hastalıkları

Seyrek: Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Diyare (bkz. Bölüm 4.4), gastralji,

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Seyrek: Mide yanması

Hepatobilier hastalıklar

Bilinmiyor: Sitolitik ve kolestatik hepatit ve ilaca bağlı karaciğer hasarı (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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: 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 (bkz. Bölüm 5.3).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kas gevşeticiler, diğer santral etkili ajanlar

ATC Kodu: M03BX05

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

Ayrıca, farmako-EEG çalışmalarında, tiyokolşikosidin ve ana metabolitinin hiç bir sedatif etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Tiyokolşikozid, santral etkili miyorelaksan olup beyaz – sarı renkli kristal tozdur. ADELEKS açık sarı renkli, bir yüzü çentikli, yuvarlak tabletler halindedir.

Emilim:

Oral uygulama sonrasında plazmada tiyokolşikoside rastlanmaz, yalnızca iki metabolitine 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'ın Cmaks ve EAA değerleri sırasıyla 60 ng/mL ve 130 ng.saat/mL'dir. SL59.0955 için bu değerler çok daha düşüktür: Cmaks yaklaşık 13 ng/mL'dir; EAA ise 15,5 ng.saat/mL (3 saate kadar) – 39,7 ng.saat/mL (24 saate kadar) arasında değişir.

Dağılım:

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 t1/2'si 1,5 saat ve plazma klerensi 19,2 L/ saat'dir.

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 güvenlik verileri

Akut toksisite:

Tiyokolşikosid, yüksek dozlarda, oral yoldan akut uygulamayı takiben köpeklerde şiddetli kusmaya, sıçanlarda diyareye ve hem rodentlerde hem de rodent-olmayanlarda konvülsiyonlara sebep olmuştur.

Kronik toksisite:

Tiyokolşikosid profili, parenteral ve oral uygulamayı takiben *in vitro* ve *in vivo* olarak değerlendirilmiştir.

Hem sıçanlarda ≤ 2 mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda hem de insan-olmayan primatlarda ≤ 2.5 mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda, 6 aylık dönemlere kadar oral yoldan uygulanan tiyokolşikosid ile, primatlarda 0.5 mg/kg/güne kadar tekrarlayan dozlarda 4 hafta süreyle intramüsküler yoldan uygulanan tiyokolşikosid iyi tolere edilmiştir. Yüksek dozlarda, oral yolla akut uygulama sonrasında tiyokolşikosid köpeklerde kusmayı, sıçanlarda diyareyi ve hem kemirgenler hem de kemirgen olmayanlarda 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.

Major glukurokonjüge metaboliti SL18.0740 bakterilerde gen mutasyonuna (Ames testi) indüklememiştir.; ancak *in vitro* kromozomal hasarı (insan lenfositlerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (oral olarak uygulanan fare kemik iliğinde *in vivo* mikronukleus testi) indüklemiştir. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH sentromer boyamadan sonra sentromer pozitif mikronukleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin 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-demetiltiyokolşisin-SL59.0955), *in vitro* kromozomal hasarına (insan lenfositleri üzerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (oral olarak uygulanan sıçan kemik iliğinde *in vivo* oral mikronukleus testi) indüklemiştir. Mikronukleusların çoğunlukla, kromozom kaybı (FISH veya CREST sentromer boyamadan sonra sentromer pozitif mikronukleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerinin bir göstergesidir. SL59.0955'in anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vivo* testteki maruziyetlerde, oral olarak günde iki kez 8 mg'lık terapötik dozlarda insan plazmasında gözlemlenene yakın gözlemlenmiştir. Anöjenik etki bölünen hücrelerde anöploid hücre oluşumuna sebep olabilir. Anöploidi, germ hücrelerini etkilediğinde, teratojenisite, embriyotoksisite/spontan düşük, bozulmuş 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. Intramüsküler 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, fototoksosite ile birlikte major malformasyonlara neden olmuştur (Büyüme geriliği, embriyo ölümü, cinsiyet dağılım oranının bozulması). Toksik etki içermeyen doz 3 mg/kg/gün'dür.

Tavşanlarda, tiyokoloşikosid 24 mg/kg/gün'den başlayarak maternotoksosite göstermiştir. Ayrıca, minör anormallikler gözlenmiştir (süpernümere diş, osifikasyon geriği).

Fertilite bozuklukları:

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen fertilite çalışmasında, 12 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda, yani klinik etki oluşturmeyen doz seviyelerinde, fertilite bozulması gözlenmemiştir.

Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı konsantrasyon seviyelerinde anöjenik aktivite göstermektedir; bu durum, insan fertilitésinin bozulması için bir risk olarak bilinmektedir

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Prejelatinize nişasta
Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen)
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 veya 14 tablet içeren, PVC/PE/PVDC/Al Folyo blister ambalajda, karton kutuda.

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

Gensenta İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok. No: 10 Kule: 2 Kat: 24
4. Levent, Beşiktaş, İstanbul
Tel: 0212 337 38 00

8. RUHSAT NUMARASI

237/57

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.11.2011
Ruhsat yenileme tarihi: 12.04.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-