

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ADELEKS 4 mg таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанција: thiocolchicoside ----- 4mg

Екципиенси: лактоза монохидрат-----46mg

За целата листа на помошни супстанции погледнете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети.

Со светло-жолта боја, цилиндрични означени таблети.



4. КЛИНИЧКИ СВОЈСТВА

4.1 Терапевтски индикации

Индициран е како адјувантна терапија при болни мускулни спазми во акутна спинална патологија кај возрасни и адолесценти постари од 16 години.

4.2 Дозирање и начин на употреба

За перорална употреба.

Дозирање:

ADELEKS се употребува кај возрасни во дневна доза од максимум 16 mg.

Времетраење и честота на администрација:

Препорачаните и максималните дневни дози се 2 таблети (8mg) на секои 12 часа (2 пати дневно), односно најмногу 4 таблети дневно (16 mg thiocolchicoside/дневно).

Препорачаната должина на третманот е 5-7 дена; вкупната должина на третманот е лимитирана со 7 последователни дена.

Треба да се избегнува надминување на препорачаните дози или долготрајна употреба.

Начин на употреба:

Исклучително за перорална употреба.

Таблетите треба да се земаат со вода по јадење.

Доколку се појави дијареа по перорална употреба на таблетите, третманот треба да се прекине.

Посебни популации

Пациенти со ренално/ хепатално оштетување

Не се испитани безбедноста и ефикасноста кај пациенти со ренално/ хепатално оштетување.

Педијатриски пациенти

ADELEKS не треба да се употребува кај деца под 16 години од безбедносни причини (види дел 5.3)

Постари пациенти

Не се испитани безбедноста и ефикасноста кај постари пациенти.

4.3 Контраиндикации

- слаба парализа, мускулна хипотонија
- лица преосетливи на тиоколхикозид или на било која друга состојка од лекот
- за време на целата бременост и лактација
- деца од 16 години и помалку

- жени во репродуктивен период, кои не користат ефективна контрацепција (види дел 4.6)

4.4 Предупредување и мерки на претпазливост

Претклиничките испитувања покажуваат дека еден од метаболитите на тиоколхикозид (SL59.0955) индуцира анеуплоидија (т.е. нееднаков број на хромозомите во клетките кои се делат) во концентрации блиски на оние на кои е изложен човекот, забележани при дози од 8 mg два пати дневно, перорално (види дел 5.3). Анеуплоидија се смета за ризик фактор за тератогеност, ембрио/фето-токсичност, спонтан абортус и нарушена плодност кај мажите и потенцијален ризик фактор за карцином. Како мерка на претпазливост, треба да се избегнува надминување на препорачаната доза или долготрајна употреба (види дел 4.2).

При пост-маркетиншкото следење на тиоколхикозид, пријавени се случаи на цитолитички и холестатски хепатитис. Пријавени се тешки случаи (на пример фулминантен хепатитис) кај пациенти кои истовремено со овој лек користат НСАИЛ или парацетамол. Пациентите треба да бидат советувани да ги пријават можните симптоми поврзани со токсичност на црниот дроб (види дел 4.8).

Не се препорачува употреба на тиоколхикозид кај деца.

Секоја ADELEKS таблета содржи 46 mg лактоза монохидрат. Пациенти со ретка наследна интолеранција на галактоза, недостаток на Lapp лактаза, проблеми со глукоза-галактаза малапсорпција или недостиг на сукраза-изомалтаза, не треба да го користат овој лек.

Тиоколхикозид може да ги зачести нападите, особено кај пациенти со епилепсија или кај пациенти со ризик од напади (види дел 4.8).

Пациентите треба да бидат внимателно информирани за потенцијалниот ризик при можна бременост и со мерките за ефективна контрацепција, која треба да се примени.

Доколку пероралната примена е проследена со дијареа, третманот со тиоколхикозид треба да се прекине.

4.5.Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Според неодамнешните клинички искуства, ADELEKS успешно и безбедно е ко-администриран со нестероидни антиинфламаторни лекови, фенилбутазон, аналгетици и препарати кои се користат за третман на невритис, анаболни стероиди, седативи, барбитурати и сукцинилхолин.

Не е препорачлива употреба на тиоколхикозид со други лекови кои имаат мускулно-релаксирачко дејство на мускуло-скелетниот систем, бидејќи може да биде зголемен ефектот и на едниот и на другиот лек. Од тие причини, доколку се користи истовремено со лекови кои имаат дејство врз мазната мускулатура, треба да се биде претпазлив за можноста од зголемена инциденца на несакани дејства.

Дополнителни информации за посебни популации

Не се спроведени студии за интеракција за посебни популации.

Педијатриска популација

Не се спроведени студии за интеракција за педијатриска популација.

4.6. Бременост и лактација

Генерална препорака

ADELEKS е контраиндициран за време на бременост (види дел 4.3).

Жени во репродуктивен период/ Контролирано забременување (контрацепција)

Жените кои се во репродуктивен период, треба да користат ефективна терапија за време на третманот.

Бременост

Студиите кај животни покажуваат репродуктивна токсичност, вклучувајќи тератогени ефекти (види дел 5.3). Не постојат соодветни клинички податоци за евалуација на безбедноста од употреба за време на бременост. Затоа, потенцијалните ризици за ембрионот и фетусот се непознати. Следствено на тоа, тиоколхикозид е контраиндициран во бременост и кај жени во репродуктивен период кои не користат ефикасна контрацепција (види дел 4.3).



Доење

Бидејќи тиоколхикозид преминува во мајчиното млеко, ADELEKS не треба да се користи за време на лактација (види дел 4.3).

Репродуктивна способност/ Фертилност

Во студија за плодност изведена на стаорци, не е забележано нарушување на плодноста при дози до 12mg/kg, т.е. во дози на нивоа кои не предизвикуваат клинички ефект. Тиоколхикозид и неговите метаболити прикажаа анеугенична активност на различни нивоа на концентрација, што претставува ризик фактор за оштетување на плодноста кај луѓето (види дел 5.3). Како мерка на претпазливост, не се препорачува надминување на препорачаната доза или долготрајна употреба (види дел 4.2).

4.7.Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

Не постојат податоци за влијанието врз способноста за возење или управување со машини. Клиничките студии покажуваат дека тиоколхикозид нема влијание врз психомоторните способности. Сепак, пријавени се ретки случаи на сомноленција и затоа треба да се внимава при возење на моторно возило или ракување со машини.

4.8.Несакани ефекти

Несаканите дејства забележани во клинички студии и за време на примена на тиоколхикозид се следниве

Несаканите дејства од лекот се наведени според фреквенцијата на јавување како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$), не толку чести ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), многу ретки ($\leq 1/10000$), непознати (не можат да се проценат според достапните податоци).

Нарушувања во имуниот систем

Не толку чести: Чешање

Ретки: Уртикарија

Непознати: Ангионевротски едем, анафилактичен шок по интрамускулна апликација

Нарушувања во нервниот систем

Чести: Сомноленција

Ретки: Вазовагална синкопа (воглавно се јавува по интрамускулна администрација), транзиторна ментална конфузија или екситација, конвулзии

Нарушувања во кардиоваскуларниот систем

Ретко: Хипотензија

Нарушувања во гастро-интестиналниот систем

Чести: Дијареа (види дел 4.4), гастралгија

Не толку чести: Гадење, повраќање

Нарушувања во хепато-билијарниот систем

Непознати : Цитолитични и холестатски хепатитис (види дел 4.4)

Нарушувања во кожата и поткожните ткива

Невообичаено: Алергиска кожна реакција

Пријавување на несакани дејства

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9.Предозирање и третман

Не се пријавени специфични симптоми на предозирање кај пациенти третирани со тиоколхикозид.



Третман:

Во случај на предозирање, се препорачува медицински надзор и симптоматски мерки (види дел 5.3).

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Миорелаксант со централно дејство. АТС код: M03BX05

Тиоколхикозид е полусинтетски дериват на сулфуризиран колхикозид, со миорелаксанта фармаколошко дејство.

In-vitro, тиоколхикозид се врзува само за GABA- и стрихнин-сензитивните глицински рецептори. Тиоколхикозид дејствува како антагонист на GABA-A рецепторите, неговиот миорелаксантен ефект се манифестира на супраспинално ниво, преку комплексен регулаторен механизам, иако глицинергичниот механизам на дејство не може да биде исклучен. Карактеристиките од интеракција на тиоколхикозид со GABA-A рецепторите, квалитативно и квантитативно се сподедуваат преку неговиот главен циркулирачки метаболит - глукуронидниот дериват (види дел 5.2).

In-vivo, миорелаксантните својства на тиоколхикозидот и неговиот главен метаболит, се забележани во различни модели кај стаорци и зајаци. Недостигот од миорелаксирани ефект на тиоколхикозид кај спинализирани стаорци, сугерира на предоминантно супраспинално дејство на ова соединение.

Дополнително, во фармако EEG студиите, покажано е дека тиоколхикозид и неговиот главен метаболит, немаат никаков седативен ефект.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Општи карактеристики

Тиоколхикозид претставува миорелаксант со централно дејство и е во облик на кристализиран прав со бело-жолта боја. ADELEKS е во форма на светло-жолти, цилиндрични означени таблети.

Абсорпција

По перорална апликација, не се детектира тиоколхикозид во плазмата. Забележани се само два метаболита: фармаколошки активниот метаболит SL18.0170 и неактивниот метаболит SL59.0955. Обата метаболита го достигнуваат максимумот на концентрација во плазмата 1 час по администрација на тиоколхикозид. По единечна перорална доза од 8mg на тиоколхикозид, C_{max} и AUC на SL18.0740 се околу 60 ng/mL и 130 ng.h/mL соодветно. За SL59.0955 овие вредности се многу пониски: C_{max} околу 13 ng/mL и AUC кој се движи од 15.5 ng.h/mL (до 3 часа) до 39.7 ng.h/mL (до 24 часа).

Дистрибуција

Кај луѓе, тиоколхикозид се врзува со серумските протеини во мал процент (13%) и ова врзување е независно од терапевтската концентрација на тиоколхикозид; Воглавно во серумското врзување за протеини, вклучени се серумските албумини.

Волуменот на дистрибуција и систематскиот клиренс се околу 43 L/h и 19 L/h, соодветно.

Биотрансформација

По перорална администрација, тиоколхикозид најпрво се метаболизира во агликон 3-деметилтиоколхицин (SL59.0955). Овој чекор воглавно се одвива во цревниот метаболизам, објаснувајќи го недостигот на циркулирачки непроменет тиоколхикозид преку овој начин на администрација. SL59.0955 понатаму се конјугира со глукуронска киселина во SL18.0740 кој има еквипотентно фармаколошко дејство со тиоколхикозид и на тој начин е поддржано фармаколошкото дејство по перорална апликација на тиоколхикозид. SL59.0955 се деметира во дидеметил-тиоколхицин.

Елиминација:

Следејќи го радиоактивно обележаниот тиоколхикозид по перорална администрација, пронајдени се 79% од администрираната доза во фецесот и 20% во урината. Нема излучување на непроменет



тиоколхикозид ниту во урината ниту во фецесот. SL18.0740 и SL59.0955 се најдени во урината и фецесот, додека дидеметил-тиоколхицин единствено во фецесот. По перорална администрација на тиоколхикозид, метаболитот SL18.0740 се елиминира со полувреме на елиминација $t_{1/2}$ кое се движи од 3,2 до 7 часа и метаболитот SL59.0955 има $t_{1/2}$ во просек 0.8 часа.

5.3.Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Акутна токсичност:

Во високи дози, тиоколхикозид предизвикува тешко повраќање кај кучиња, дијареа кај стаорци и конвулзии кај глодари и кај не-глодари, по акутна перорална администрација.

Хронична токсичност:

Профилот на тиоколхикозид е проценет *in vitro* и *in vivo*, по парентерална и перорална администрација.

Тиоколхикозид добро се поднесувал по перорална администрација во период до 6 месеци и кај стаорци и кај не-човечки примати, кога се администрира во повторени дози на помалку или еднакво на 2 mg/kg/ден кај стаорци и помалку или еднакво на 2.5 mg/kg/ден кај не-човечки примати и преку интрамускулна апликација кај примати во повторени дози до 0.5 mg/kg/ден во период од 4 недели. Во високи дози, тиоколхикозид предизвикува повраќање кај кучиња, дијареа кај стаорци и конвулзии кај глодари и не-глодари по акутна перорална администрација.

По повторувани администрации, тиоколхикозид администриран перорално предизвикува гастроинтестинални нарушувања (ентеритис, повраќање) и повраќање кога е администриран интрамускулно.

Канцерогеност

Не е проценет канцерогениот потенцијал на тиоколхикозид.

Генотоксичност

Самиот тиоколхикозид не предизвикува генска мутација кај бактерии (Ames test), *in vitro* хромозомски оштетувања (хромозомски тест на аберација во човечки лимфоцити) и *in vivo* хромозомски оштетувања (*in vivo* микронуклеус тест на коскена срцевина од глувци кога е администриран интраперитонеално),

Главниот глукуро-конјугиран метаболит SL18.0740 не предизвикува генска мутација кај бактерии (Ames test); Сепак, *in vitro* предизвикува хромозомски оштетувања (*in vitro* микронуклеус тест на човечки лимфоцити) и *in vivo* хромозомски оштетувања (*in vivo* микронуклеус тест во коскена срцевина на глувци администриран перорално). Микронуклеусите предоминантно резултираат преку губиток на хромозоми (центромерни позитивни нуклеуси по FISH боење на центромери), укажувајќи на анеугенични својства. Анеугеничното дејство на SL18.0740 е забележано во концентрации во *in vitro* тест и при AUC плазма изложеност во *in vivo* тест повисок (повеќе од 10 пати базирано на AUC) од оние кои биле забележани во плазмата на луѓето во терапевтски дози.

Агликонскиот метаболитот (3-деметилтиоколхицин - SL59.0955) кој настанува воглавно по перорална апликација, предизвикува *in vitro* хромозомско оштетување (*in vitro* микронуклеус тест на човечки лимфоцити) и *in vivo* хромозомски оштетувања (*in vivo* микронуклеус тест во коскена срцевина на стаорци администриран перорално). Микронуклеусите предоминантно резултираат преку губиток на хромозоми (центромерни позитивни нуклеуси по FISH или CREST боење на центромери), укажувајќи на анеугенични својства. Анеугеничното дејство на SL59.0955 е забележано при концентрации во *in vitro* тест и изложеност во *in vivo* тест блиска до онаа која е забележана во човечката плазма при терапевтски дози од 8 mg два пати дневно, перорално аплициран.

Анеугеничното дејство врз делбата на клетките може да резултира со анеуплоидни клетки. Анеуплоидија е модификација во бројот на хромозомите и губење на хетерозиготноста, што е препознаено како ризик фактор за тератогеност, ембриотоксичност/ спонтани абортуси, оштетена плодност кај мажите, кога се влијае врз герминативните клетки и потенцијален ризик фактор за карцином, кога се влијае врз соматските клетки.

Тератогеност

Кај стаорци, перорална доза на тиоколхикозид од 12 mg/kg/ден, предизвикува големи малформации придружени со фетотоксичност (заостанат раст, смрт на ембрионот, нарушена стапка на



дистрибуција на полот). Дозата која нема токсичен ефект е доза од 3 mg/kg/ден. Кај зајаци, тиоколхикозидот покажува матернотоксичност започнувајќи од доза 24 mg/kg/ден. Исто така, забележани се мали абнормалности (прекумерен број на ребра, заостанување во осификацијата).

Нарушувања во плодноста

Во студии за плодност изведени кај стаорци, не е забележано оштетување на плодноста во дози до 12 mg/kg/ден, т.е. во дози во нивоа кои не предизвикуваат клинички ефект. Тиоколхикозид и неговите метаболити ја манифестираат својата анеугенична активност на различни концентрациски нивоа (види дел Генотоксичност), што е порепознаено како ризик фактор за оштетување на плодноста кај човекот (види дел 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Екципиенси

- микрокристална целулоза
- прежелатиниран скроб
- лактоза монохидрат
- магнезиум стеарат

6.2 Инкомпатибилност

Поради недостиг на студии за инкомпатибилност, овој медицински производ не треба да се комбинира со други медицински производи.

6.3 Рок на употреба

36 месеци

6.4 Начин на чување

Да се чува на собна температура под 25°C и во оригинално пакување.

6.5 Пакување

Блистер пакувањето (PVC/PE/PVDC/Al foil) содржи 20 таблети, вметнати во печатена картонска кутија. Големина на пакување: 20 таблети.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување

Неупотребената количина од лекот треба да се уништи во согласност со важечките прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

РИФАМ, ул. „Мара Угриноска“ бр.144, Гостивар, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

16.02.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2020

