

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEODEX PLUS %1.25 + %0.25 jel

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 gram jel, etkin madde olarak 12.5 mg deksketopropene eşdeğer 18.45 mg deksketopropen trometamol ve 2.5 mg tiyokolşikosid içerir.

Yardımcı maddeler:

Etanol (% 96) 100 mg/g
Sodyum hidroksit k.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Jel

Sarı renkli, aromatik kokulu, homojen jel.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LEODEX PLUS, aşağıdaki hastalıkların lokal tedavisinde analjezik ve antiinflamatuvar olarak etkilidir:

- Osteoartrit, romatoid artrit, periartrit, tendinit, tenosinovit ve bursit gibi romatizmal hastalıklar,
- Ezilme, burkulma gibi yumuşak doku travmaları,
- Ağrı, inflamasyon ve kas gerginliği ile kendini gösteren kas-iskelet sistemi hastalıkları.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmedikçe günde 2-3 defa uygulanır.

Tedavi süresi 7 gün ile sınırlandırılmalıdır.

Uygulama şekli:

LEODEX PLUS, topikal olarak uygulanır. Hafifçe ovularak jelin cilt tarafından tamamının emilmesi sağlanmalıdır.

Mukoza ve göze temasından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Deksketoprofen

Jel formunda sistemik etkilerin minimum olmasına rağmen, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) sistemik etkileri (sindirim sistemi ve böbrekler üzerine etkiler) transdermal geçişe, uygulanan jel miktarına, uygulanan yüzeye, derinin bütünlük derecesine, tedavinin süresine ve tıkaçıcı pansuman yapılıp yapılmadığına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle özellikle ciddi böbrek yetmezliği veya ciddi karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tiyokolşikosid

Tiyokolşikosidin böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

LEODEX PLUS'ın 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Deksketoprofen

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Tiyokolşikosid

Tiyokolşikosidin yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

LEODEX PLUS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Deksketoprofen, tiyokolşikosid, diğer nonstereoid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) veya üründeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Gevşek paralizi, adale hipotonisinde,
- Aspirin ya da diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı sonucu astım, alerjik rinit veya ürtiker gibi duyarlılık belirtileri gösteren hastalarda,
- Kanama problemi olan ve antikoagülan ilaç kullanan hastalarda,
- Bronşiyal astım öyküsü olan hastalarda,
- Tioprofenik asit, fenofibrat veya kozmetiklere bağlı deri alerjisi öyküsü olan hastalarda,
- Eksüdatif dermatoz, egzama, lezyonunun türü ne olursa olsun lezyona uğramış deri, yanık, yara, mukoza, göz, anal ya da genital bölgeye uygulanmamalıdır.
- Gebelik ve laktasyonda kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.6. “Gebelik ve laktasyon”).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Açık yaralara veya sürekli mevcut cilt lezyonlarına ekzematöz ve iltihaplı deri bölgelerine uygulanmamalıdır.
- Mukozaya, göz ve anal ya da genital bölgeye uygulanmamalıdır.
- LEODEX PLUS, tıkaçıcı veya kapayıcı pansumanla uygulanmamalıdır.
- LEODEX PLUS kullanımından sonra eller iyice yıkanmalıdır.
- LEODEX PLUS'ın uygulama sonrasında ve/veya özellikle uzun süreli kullanımda aşırı duyarlılık gelişebilir. Deride bir reaksiyon ortaya çıktığı takdirde, tedaviye son verilmelidir.

Deksketoprofen ile ilişkili;

Topikal olarak, özellikle uzun süre kullanılan ürünler hassasiyet ve lokal tahrişe neden olabilir. Olabilecek ışık hassasiyeti veya aşırı hassasiyet olayının önlenmesi için tedavi sırasında ve tedavinin üzerinden iki hafta geçinceye kadar direkt güneş ışığına, UVA'ya, solaryuma maruz kalmamalıdır.

Tiyokolşikosid ile ilişkili;

Tiyokolşikosidin çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Deksketoprofen ile ilişkili;

Deksketoprofen, topikal uygulama sonucu sistemik dolaşıma çok az miktarlarda geçtiği için, ilaç ve diğer etkileşimler hemen hemen hiç görülmez.

Yan etki riski artabileceğinden, diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Tiyokolşikosid ile ilişkili;

Herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

LEODEX PLUS gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3. “Kontrendikasyonlar”). Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Deksketoprofen ile ilişkili;

DeneySEL hayvan çalışmaları ve epidemiyolojik veriler deksetoprofenin embriyo üzerinde toksik bir etkisi olmadığını göstermesine rağmen, non-steroidal antiinflatuvar ilaçların olası toksik etkileri nedeniyle, deksetoprofenin de gebelikte kullanımı önerilmez.

Tiyokolşikosid ile ilişkili;

Hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3. “Klinik öncesi güvenlik verileri”). Gebelik sırasında kullanım güvenilirliğini değerlendirebilmek amacıyla yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, embriyo ve fetüs için oluşabilecek potansiyel zararlar bilinmemektedir.

Sonuç olarak, LEODEX PLUS gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3. “Kontrendikasyonlar”).

Laktasyon dönemi

Deksetoprofenin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Tiyokolşikosid anne sütüne geçer. Bu nedenle LEODEX PLUS emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Deksetoprofen trometamol ile yürütülen hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gözlenmemiştir. Tiyokolşikosid metabolitinin anojenik aktivitesine rağmen fertilite üzerinde advers etkisi olmadığı görülmüştür.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı 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 deksetoprofenin ve tiyokolşikosidin ayrı ayrı kullanımına bağlı olarak rapor edilen advers etkiler aşağıda listelenmiştir:

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).

Deksketoprofen ile ilişkili;

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Dermatit (eritem, prurit, inflamasyon)

Çok seyrek: Sistemik hipersensitivite reaksiyonları (ürtiker, bronkospazm)

Bilinmiyor: Fotosensitivite reaksiyonları (eritem, inflamasyon ve bazı durumlarda haifif vezikülyasyon)

Tiyokolşikosid ile ilişkili,

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Kaşınıtı, ürtiker, anjiyönötik ödem gibi anafilaktik reaksiyonlar

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Alerjik deri reaksiyonu

Tiyokolşikoside bağlı olarak deri belirtileri görülebilir.

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

Deksketoprofen

Topikal uygulamaya bağlı doz aşımı görülmez. Kazayla yutulması halinde yutulan miktara bağlı olarak sistemik etkilere yol açabilir. Bu durumda destekleyici ve belirtilere yönelik tedavi ve gastrik lavaj uygulanmalıdır. Deksketoprofen trometamol vücuttan diyaliz ile uzaklaştırılabilir.

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. Klinik öncesi güvenilirlik verileri).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Topikal kullanılan non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve santral etkili kas gevşetici ilaçlar

ATC Kodu: M02AA96 (deksketoprofen) M03BX05 (tiyokolşikosid)

Deksketoprofen trometamol

Deksketoprofen trometamol S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propiyonik asidin trometamin tuzu, non-steroidal antiinflamatuvar ilaç grubuna dahil analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik bir ilaçtır.

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizması, siklooksijenaz yolağının inhibisyonuyla prostaglandin sentezinin azaltılmasıyla ilgilidir. Özellikle prostaglandinler PGE₁, PGE₂, PGE_{2a} ve PGD₂ ve aynı zamanda prostasiklin (PGI₂) ve tromboksanlar (TXA₂ ve TXB₂) oluşturan araşidonik asidin siklik endoperoksitlere, PGG₂ ve PGH₂ dönüşümünün inhibisyonu ile gerçekleşir. Ayrıca prostaglandin sentezinin inhibisyonu, kininler gibi diğer inflamasyon mediyatörlerini de etkileyerek, direkt etkiye ilaveten indirekt bir etkiye neden olur. Deksketoprofen prostaglandin sentezini merkezi ve periferik olarak inhibe etmektedir.

Deney hayvanları ve insanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda deksketoprofenin COX-1 ve COX-2 aktivitelerinin bir inhibitörü olduğu ispatlanmıştır.

Çeşitli ağrı modellerinde yapılan klinik çalışmalar, deksketoprofen trometamolün etkin analjezik etkisi olduğunu göstermiştir. Bazı çalışmalarda analjezik etki deksketoprofen uygulandıktan sonra 30 dakika içinde başlamıştır. Analjezik etki 4-6 saat sürmektedir.

Tiyokolşikosid

Tiyokolşikosid, doğal bir glikozid olan kolşikosidin kükürtle yarı sentetik hale getirilmiş bir türevidir.

Tiyokolşikosid farmakolojik olarak miyorelaksan (kas gevşetici) etkilidir. Santral sinir sistemi kaynaklı kasılmaları azaltır veya ortadan kaldırır. Miyorelaksan etkisi viseral kaslarda da görülür.

Nöromusküler bloker etkisi yoktur. Santral sinir sistemi aracılığıyla etki yapar ve motor plak paralizisi yapmaz. Birçok çalışma tiyokolşikosidin GABA reseptörlerine antagonist tipte selektif afinitesi ve glisinerjik agonist özellikleri olduğunu kanıtlamıştır. Ek olarak glisinomimetik etkileri sayesinde tiyokolşikosidin etkisi sinir sisteminin değişik seviyelerinde görülür. Bu da refleks romatizmal veya travmatik spazmlarda olduğu kadar merkezi kaynaklı spastik kasılmalarındaki etkisini de açıklar. İstemli hareketleri etkilemez, paralizisi oluşturmaz ve solunumla ilgili problem görülmez. Ayrıca tiyokolşikosidin kardiyovasküler sisteme etkisi yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Topikal uygulanan deksketoprofen, çok az miktarlarda perkütanöz absorpsiyon gösterir. Düşük sistemik biyoyararlanım nedeniyle sistemik etki beklenmez.

Topikal uygulanan tiyokolşikosidin sistemik Emilimi çok düşüktür ve serumda analitik sistemlerin duyarlılığından daha düşük seviyelerde bulunur. Radyoaktif işaretli tiyokolşikosid çalışmalarında topikal uygulamadan sonra radyoaktivitenin %70'inin ilacın uygulandığı bölgede lokalize olduğu görülmüştür.

Dağılım:

Oral yoldan uygulanıldığında deksketoprofen trometamolün dağılım yarılanma-ömrü 0.35 saattir. Plazma proteinlerine yüksek bağlanma (% 99) gösteren diğer ilaçlarda olduğu gibi dağılım hacminin ortalama değeri 0.25 L/kg'dan düşüktür.

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 uygulam sonrası tiyokolşikosid bu halde tespit edilmemiştir. Aktif glukuronid metaboliti, 1 saatlik ortalama T_{maks} ile plazmada hızla görülür ve yaklaşık 7 saatlik ortalama terminal yarı ömür ile elimine edilir.

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.

Biyotransformasyon:

Deksketoprofen trometamolün oral yoldan uygulanmasından sonra idrarda sadece S-(+) enantiomerin elde edilmesi, insanlarda R-(-) enantiomere dönüşüm olmadığını göstermektedir. Çok dozlu farmakokinetik çalışmalarında, son uygulamadan sonraki EAA (Eğri altında kalan alan)'nın tek doz uygulamadan sonra elde edilenden farklı olmadığını gözlenmesi, ilaç birikiminin oluşmadığına işaret etmektedir.

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

Sağlıklı gönüllülerde oral uygulama sonrası tiyokolşikosid bu halde tespit edilmemiştir. Aktif glukuronid metaboliti plazmada hızlıca görülür.

Eliminasyon:

Oral yoldan uygulandığında deksketoprofen trometamolün eliminasyon yarı-ömrü değeri 1.65 saattir. Deksketoprofenin başlıca eliminasyon yolu glukuronid konjugasyonunu izleyen renal atımdır.

Sağlıklı 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.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Deksketoprofen trometamol, oral dozu takiben sistemik maruziyet sırasında doza bağlı bir artış ile doğrusal farmakokinetik göstermiştir.

Tiyokolşikosid ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Deksketoprofen

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Tiyokolşikosid:

Akut toksisite:

Tiyokolşikosid, yüksek dozlarda, oral yoldan akut uygulamayı takiben köpeklerde kusmaya, sıçanlarda diyareye ve hem kemirgen hem de kemirgen olmayan hayvanlarda 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, 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. Tiyokolşikosid, tekrarlayan uygulamalarda, oral yoldan uygulandığında gastrointestinal rahatsızlıklara (enterit, kusma), intramüsküler yoldan uygulandığında ise kusmaya sebep olmuştur.

Karsinojenite:

Karsinojenik 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 gösterilmemiştir.

Fertilite bozuklukları:

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Karbomer 980 NF
Etanol (% 96)
Lavanta esansı CA 22
Mentol kristali
Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı)
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

LEODEX PLUS'ın bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ıstıdan korunarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, HDPE burgulu kapaklı, laklı alüminyum tüpte, 30 g ve 60 g

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğere özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad. No:184
34440 Beyoğlu-İSTANBUL
Tel: +90 (212) 365 15 00
Faks: +90 (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

2015/449

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.05.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ