

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tiocolchicoside Sandoz 2 mg/ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene 4 mg di tiocolchicoside.

Eccipiente con effetto noto: 16,8 mg di sodio cloruro pari a 6.66 mg di sodio (0,3 mmol).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento adiuvante di contratture muscolari dolorose nelle patologie acute della colonna vertebrale negli adulti e negli adolescenti dai 16 anni in poi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata e massima è di 4 mg ogni 12 ore (8 mg al giorno). La durata del trattamento è limitata a 5 giorni consecutivi.

Dosi superiori a quelle raccomandate o l'uso a lungo termine devono essere evitati (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Tiocolchicoside Sandoz non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti sotto 16 anni di età a causa di problematiche di sicurezza (vedere paragrafo 5.3).

Modo di somministrazione

Uso intramuscolare.

4.3 Controindicazioni

Tiocolchicoside non deve essere utilizzato:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- durante tutto il periodo di gravidanza
- durante l'allattamento
- nelle donne in età fertile che non usano contraccettivi
- paralisi flaccida, ipotonie muscolari

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La posologia va opportunamente ridotta in caso di comparsa di effetti collaterali. Tiocolchicoside può far precipitare crisi epilettiche in pazienti con epilessia o in quelli a rischio di convulsioni.

Studi preclinici hanno dimostrato che uno dei metaboliti della tiocolchicoside (SL59.0955) ha indotto aneuploidia (alterazione del numero dei cromosomi nelle cellule in divisione) a concentrazioni vicine all'esposizione umana osservata con dosi di 8 mg due volte al giorno per os (vedere paragrafo 5.3). L'aneuploidia viene considerata come un fattore di rischio per teratogenicità, tossicità dell'embrione/feto, aborto spontaneo, alterazione della fertilità maschile e un potenziale fattore di rischio per il cancro. Come misura precauzionale, l'uso del medicinale a dosi superiori alla dose raccomandata o l'uso a lungo termine devono essere evitati (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere accuratamente informati circa il potenziale rischio di una possibile gravidanza e sulle misure di contraccezione efficaci da seguire.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tiocolchicoside in donne in gravidanza sono limitati. Pertanto, i potenziali rischi per l'embrione e il feto sono sconosciuti.

Gli studi su animali hanno mostrato effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Tiocolchicoside Sandoz è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano contraccettivi (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

L'uso di tiocolchicoside è controindicato durante l'allattamento poiché è secreto nel latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

In uno studio sulla fertilità condotto sui ratti, nessuna alterazione della fertilità è stata osservata a dosi fino a 12 mg/kg, cioè a livelli di dose che non inducono alcun effetto clinico. Tiocolchicoside e i suoi metaboliti esercitano attività aneugenica a diversi livelli di concentrazione, il che è un fattore di rischio di alterazione della fertilità umana (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sebbene la comparsa di sonnolenza sia da considerarsi un'evenienza molto rara, è comunque necessario tenere conto di questa possibilità.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza è così definita: comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$), molto raro ($\leq 1/10.000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità quali:

Non comune: prurito

Raro: orticaria

Molto raro: ipotensione

Non nota: angioedema e shock anafilattico

Patologie del sistema nervoso

Comune: sonnolenza

Raro: agitazione e obnubilamento passeggero

Non nota: malessere associato o meno a sincope vasovagale nei minuti successivi a somministrazione intramuscolare, convulsioni

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, gastralgia

Non comune: nausea, vomito

Raro: pirosi

Patologie epatobiliari

Non nota: epatite citolitica e colestatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: reazioni cutanee allergiche

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi

reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Casi di sovradosaggio non sono noti o non sono stati riportati in letteratura.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri miorilassanti ad azione centrale.
Codice ATC: M03BX05

Il tiocolchicoside è un derivato semisintetico solforato del colchicoside, glicoside naturale del colchico, dotato di attività miorilassante e privo di effetti curarosimili. Alcuni lavori hanno evidenziato una attività selettiva di tipo agonista sui recettori GABAergici e glicinergici. Tali azioni possono spiegare l'effetto del tiocolchicoside sia nelle contratture di tipo riflesso, reumatiche e traumatiche, che in quelle spastiche di origine centrale. Il tiocolchicoside non altera la motilità volontaria, né interferisce con i muscoli respiratori. Risulta infine privo di effetti sul sistema cardiovascolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

- Dopo somministrazione per via intramuscolare, la C_{max} di Tiocolchicoside si verifica in 30 minuti e raggiunge i valori di 113 ng/ml dopo una dose di 4 mg, e di 175 ng/ml dopo una dose di 8 mg. I corrispondenti valori di AUC sono rispettivamente 283 e 417 ng.h/ml.

Il metabolita farmacologicamente attivo SL18.0740 si osserva anche a concentrazioni più basse, con una C_{max} di 11,7 ng/ml che si ottiene 5 ore dopo la dose e una AUC di 83 ng.h/ml. Non sono disponibili dati per il metabolita inattivo SL59.0955.

- Dopo somministrazione orale, tiocolchicoside non viene rilevato nel plasma. Si osservano solo due metaboliti: il metabolita farmacologicamente attivo SL18.0740 e un metabolita inattivo SL59.0955. Per entrambi i metaboliti, le concentrazioni plasmatiche massime si verificano 1 ora dopo la somministrazione di tiocolchicoside. Dopo una singola dose orale di 8 mg di tiocolchicoside la C_{max} e l'AUC di SL18.0740 sono rispettivamente circa 60 ng/ml e 130 ng.h/ml. Per SL59.0955 questi valori sono molto più bassi: C_{max} circa 13 ng/ml e i valori di AUC sono compresi tra 15,5 ng.h/ml (fino a 3h) e 39,7 ng.h/ml (fino a 24h).

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione di tiocolchicoside è stimato intorno a 42,7 L dopo somministrazione intramuscolare di 8 mg. Non sono disponibili dati per entrambi i metaboliti.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, tiocolchicoside viene prima metabolizzato in aglicone 3-demetiltiocolchicina o SL59.0955. Questa trasformazione avviene principalmente mediante metabolismo intestinale e spiega la mancanza di tiocolchicoside circolante immodificata con questa via di somministrazione.

Il metabolita SL59.0955 viene poi glucuroconiugato in SL18.0740 che ha attività farmacologica equipotente a tiocolchicoside e supporta quindi l'attività farmacologica dopo somministrazione orale di tiocolchicoside.

Il metabolita SL59.0955 è inoltre demetilato a didemetil-tiocolchicina.

Eliminazione

- Dopo somministrazione intramuscolare il t1/2 apparente di tiocolchicoside è 1,5 ore e la clearance plasmatica 19,2 l/h.

- Dopo somministrazione orale, la radioattività totale viene escreta principalmente nelle feci (79%), mentre l'escrezione urinaria rappresenta solo il 20%. Tiocolchicoside immodificato non viene escreto né nelle urine né nelle feci. I metaboliti SL18.0740 e SL59.0955 si trovano nelle urine e nelle feci, mentre il didemetil-tiocolchicina viene recuperato solo nelle feci. Dopo somministrazione orale di tiocolchicoside, il metabolita SL18.0740 viene eliminato con un t1/2 apparente compreso tra 3,2 e 7 ore e il metabolita SL59.0955 ha un t1/2 medio di 0.8 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo di tiocolchicoside è stato valutato in vitro e in vivo dopo somministrazione parenterale ed orale. Tiocolchicoside è stato ben tollerato dopo somministrazione orale per periodi fino a 6 mesi sia nel ratto che nel primate non umano quando somministrato a dosi ripetute inferiori o uguali a 2 mg/kg/die nel ratto e inferiori o uguale a 2,5 mg/kg/die nel primate non umano, e per via intramuscolare nel primate a dosi ripetute fino a 0,5 mg/kg/die per 4 settimane.

A dosi elevate, dopo somministrazione acuta per via orale, tiocolchicoside ha indotto emesi nel cane, diarrea nel ratto e convulsioni sia nei roditori che nei non roditori.

Dopo somministrazioni ripetute, tiocolchicoside ha indotto disturbi gastro-intestinali (enteriti, emesi) per via orale ed emesi per via intramuscolare.

Tiocolchicoside non ha indotto di per sé mutazione genica nei batteri (Ames test), danno cromosomico in vitro (test di aberrazione cromosomica nei linfociti umani) e danno cromosomico in vivo (test del micronucleo nel midollo osseo del topo dopo somministrazione intraperitoneale). Il principale metabolita glucuroconiugato SL18.0740 non ha indotto mutazione genica nei batteri (Ames test), tuttavia ha indotto un danno cromosomico in vitro (test del micronucleo sui linfociti umani) e un danno cromosomico in vivo (test del micronucleo nel midollo osseo del topo dopo somministrazione orale). I micronuclei provenivano prevalentemente dalla perdita cromosomica (micronuclei centromero positivi dopo colorazione FISH del centromero), suggerendo proprietà aneugeniche. L'effetto aneugenico del metabolita SL18.0740 è stato osservato a concentrazioni nel test in vitro e a esposizioni plasmatiche (AUC) nel

test in vivo, più elevate (maggiori di 10 volte in base alla AUC) rispetto a quelle osservati nel plasma umano a dosi terapeutiche.

Il metabolita aglicone (3-demetilthiocolchicina-SL59.0955), che si forma principalmente dopo somministrazione orale, ha indotto un danno cromosomico in vitro (test del micronucleo sui linfociti umani) e un danno cromosomico in vivo (test del micronucleo nel midollo osseo del ratto dopo somministrazione orale). I micronuclei provenivano prevalentemente dalla perdita cromosomica (micronuclei centromero positivi dopo colorazione FISH o CREST del centromero), suggerendo proprietà aneugeniche. L'effetto aneugenico di SL59.0955 è stato osservato a concentrazioni nel test in vitro e ad esposizioni nel test in vivo vicine a quelle osservate nel plasma umano a dosi terapeutiche di 8 mg due volte al giorno per os. L'effetto aneugenico nelle cellule in divisione può causare cellule aneuploidi. L'aneuploidia è una alterazione nel numero dei cromosomi e perdita della eterozigosi, che è riconosciuta come un fattore di rischio per teratogenicità, tossicità dell'embrione/aborto spontaneo, alterata fertilità maschile, quando riguarda le cellule germinali, e un potenziale fattore di rischio per il tumore quando riguarda le cellule somatiche. La presenza del metabolita aglicone (3-demetilthiocolchicina-SL59.0955) dopo somministrazione intramuscolare non è mai stata valutata, quindi la sua formazione attraverso questa via di somministrazione non può essere esclusa.

Nel ratto, una dose orale di 12 mg/kg/giorno di tiocolchicoside ha provocato malformazioni maggiori insieme a tossicità fetale (ritardo nella crescita, morte dell'embrione, alterazione del tasso di distribuzione del sesso). La dose senza effetto tossico è stata di 3 mg/kg/giorno.

Nel coniglio, tiocolchicoside ha mostrato tossicità materna a partire da 24 mg/kg/giorno. Inoltre, sono state osservate anomalie minori (costole soprannumerarie, ossificazione ritardata).

In uno studio sulla fertilità condotto sui ratti, nessuna alterazione della fertilità è stata osservata a dosi fino a 12 mg/kg/giorno, cioè livelli di dose che non inducono alcun effetto clinico. Tiocolchicoside e i suoi metaboliti esercitano attività aneugenica a diversi livelli di concentrazione, ciò è riconosciuto come fattore di rischio di alterazione della fertilità umana.

Il potenziale cancerogeno non è stato valutato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

È possibile l'associazione estemporanea in siringa di Tiocolchicoside Sandoz soluzione iniettabile con specialità per somministrazione parenterale contenenti: tenoxicam, piroxicam, ketoprofene, ketorolac trometamina, diclofenac sodico, acetilsalicilato di lisina, betametasona disodico fosfato, cianocobalamina (vitamina B12) e complessi vitaminici B1, B6 e B12 .

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro e correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione iniettabile: Fiale di vetro contenenti 2 ml. 6 fiale in astuccio litografato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (Va)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 035758010 2 mg/ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare, 6 fiale da 2 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15 dicembre 2003

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO