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 ARISTO 4 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene 4 mg di tiocolchicoside.

Eccipiente(i) con effetti noti: sodio cloruro 16,8 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1Indicazioni 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 Aristo 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

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Aprire le fiale lungo la linea tratteggiata. La soluzione di ogni fiala deve essere introdotta nella siringa e iniettata.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dopo somministrazione per via intramuscolare sono stati osservati episodi di sincope vasovagale, pertanto il paziente deve essere monitorato dopo l'iniezione (vedere paragrafo 4.8)
Casi di danno epatico sono stati riportati dopo la commercializzazione di tiocolchicoside inclusi casi di epatite citolitica e colestatica.
Casi gravi (cioè epatite fulminante) sono stati riportati in pazienti che assumevano in concomitanza FANS o paracetamolo. I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e contattare il proprio medico se sviluppano segni e sintomi di danno epatico (vedere paragrafo 4.8).
Tiocolchicoside può far precipitare crisi epilettiche in pazienti con epilessia o in quelli a rischio di convulsioni (vedere paragrafo 4.8).
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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
Tiocolchicoside Aristo 4 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 Aristo 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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.
Poiché la comparsa di sonnolenza è una evenienza comune, occorre tenerne conto quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono classificati secondo la convenzione MedDRA per sistemi e organi e in base alla frequenza come segue:
Molto comune (≥1/10)
Comune (≥1/100, <1/10)
Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Raro (≥1/10.000, <1/1.000)
Molto raro (<1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema immunitario
Reazioni di ipersensibilità quali:
Non comune: prurito,
Rara: orticaria,
Molto rara: ipotensione,
Non nota: angioedema, shock anafilattico e reazioni anafilattiche

Patologie del sistema nervoso
Comune: sonnolenza (vedere paragrafo 4.7).
Rara: agitazione e obnubilamento passeggero,

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non nota: malessere associato o meno a sincope vasovagale nei minuti successivi a somministrazione intramuscolare, convulsioni (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali
Comuni: diarrea, gastralgia
Non comuni: nausea, vomito
Rari: pirosi

Patologie epatobiliari
Non nota: danno epatico indotto dal medicinale (vedere paragrafo 4.4)

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

Non sono noti o sono stati riportati in letteratura casi di sovradosaggio.
In caso di sovradosaggio si raccomandano comunque una attenta sorveglianza medica e la messa in atto di misure sintomatiche (vedere paragrafo 5.3).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri miorilassanti ad azione centrale. ATC: M03BX05.
Tiocolchicoside è un derivato semisintetico solforato del colchicoside, dotato di attività farmacologica miorilassante.
In vitro tiocolchicoside si lega unicamente ai recettori gabaergici e glicinergici stricnino-sensibili. Dal momento che tiocolchicoside agisce quale antagonista del recettore gabaergico, il suo effetto miorilassante potrebbe esercitarsi a livello sopraspinale, attraverso un meccanismo di regolazione complesso, anche se il meccanismo d'azione glicinergico non può essere escluso. Le caratteristiche dell'interazione con i recettori gabaergici sono qualitativamente e quantitativamente condivise tra il tiocolchicoside e il suo metabolita principale in circolo, il derivato glucuronidato (vedere paragrafo 5.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In vivo le proprietà miorilassanti di tiocolchicoside e del suo metabolita principale sono state dimostrate in vari modelli predittivi nel ratto e nel coniglio. La mancanza di effetto miorilassante di tiocolchicoside nel ratto spinalizzato suggerisce una attività predominante sopraspinale.
Inoltre studi elettroencefalografici hanno dimostrato che tiocolchicoside e il suo metabolita principale sono privi di qualsiasi effetto sedativo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

- Dopo somministrazione per via intramuscolare, la Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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: Cmax 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- 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.
Thiocolchicoside 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

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Nessuna nota. È possibile l'associazione estemporanea in siringa di TIOCOLCHICOSIDE ARISTO fiale con specialità per somministrazione parenterale contenenti: tenoxicam, piroxicam, ketoprofene, ketorolac, trometamina, diclofenac sodico, acetilsalicilato di lisina, betametasone disodico fosfato, cianocobalamina (vitamina B 12) e complessi vitaminici B1 , B6 e B 12 .

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8 - 10
13435 Berlino
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 035826015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 marzo 2005
Data del rinnovo più recente: 16 giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).