

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

Muscoflex 2 mg/ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni fiala contiene:

Principio attivo: tiocolchicoside 4 mg.

Eccipienti con effetti noti: sodio cloruro, 16.8 mg pari a 6,66 mg di sodio di sodio (0,3mmol)

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

Muscoflex 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:

- nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- 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 di 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 post-marketing di epatite citolitica e colestatica sono stati riportati con tiocolchicoside.

I casi gravi (ad esempio epatite fulminante) sono stati osservati in pazienti che avevano assunto contemporaneamente FANS o paracetamolo. I pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi segno di tossicità epatica (vedere paragrafo 4.8).

Tiocolchicoside può far precipitare crisi epilettiche specialmente 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

Muscoflex contiene meno di 1 mmol (23mg), di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

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).

Muscoflex 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

La frequenza degli effetti indesiderati è definita utilizzando la seguente conversione:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni anafilattiche quali:

Non comune: prurito

Raro: orticaria

Molto raro: ipotensione

Non nota: angioedema e shock anafilattico dopo somministrazione intramuscolare.

Patologie del sistema nervoso

Comune: sonnolenza (vedere paragrafo 4.7)

Raro: agitazione e obnubilamento passeggero

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

Patologie gastrointestinali

Comune: diarrea, gastralgia

Non comune: nausea, vomito

Raro: pirosi

Patologie epatobiliari

Non nota: epatite citolitica e colestatica (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.

Codice 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 soprasspinale, 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).

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 soprasspinale.

Inoltre studi elettroencefalografici hanno dimostrato 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 glucuroconjugato 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 $t_{1/2}$ 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 $t_{1/2}$ apparente compreso tra 3,2 e 7 ore e il metabolita SL59.0955 ha un $t_{1/2}$ 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 glucuroconjugato 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

Nessuna nota. È possibile l'associazione estemporanea in siringa di Muscoflex fiale con specialità per somministrazione parenterale contenenti: tenoxicam, piroxicam, ketoprofene, ketorolac trometamina, diclofenac sodico, acetilsalicilato di lisina, betametasona disodico fosfato, cianocobalamina (vitamina B 12) e complessi vitaminici B 1 , B 6 e B 12 .

6.3 Periodo di validità

3 anni dalla data di produzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone contenente 6 fiale di vetro da 2 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Epifarma S.r.l.

Via San Rocco, 6

85033 Episcopia (Potenza)

8 Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

A.I.C. n.: 034914010

9 Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

07/12/2001

10 Data di revisione del testo

Determinazione AIFA del...