

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MuscoRil 4 mg capsule rigide

MuscoRil 8 mg compresse orodispersibili

MuscoRil 4 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MuscoRil 4 mg capsule rigide

Una capsula contiene 4 mg di tiocolchicoside.

Eccipienti con effetti noti: lattosio.

MuscoRil 8mg compresse orodispersibili

una compressa contiene 8 mg di tiocolchicoside.

Eccipienti con effetti noti: aspartame (E951) 7,60 mg (vedere paragrafo 4.4)

MuscoRil 4 mg/2ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Una fiala contiene 4 mg di tiocolchicoside.

Eccipienti con effetti noti: sodio cloruro 16,8 mg pari a 6.66 mg di sodio (0,3 mmol).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide:

Capsule trasparenti contenenti il granulato da 4 mg.

Compresse orodispersibili:

Compresse piatte, rotonde, bisellate, leggermente gialle.

Soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

Fiale di vetro da 2 ml contenenti una soluzione limpida, di colore giallo.

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

- *Per la forma orale di 4 mg e 8 mg:*

La dose raccomandata e massima è di 8 mg ogni 12 ore (16 mg al giorno). La durata del trattamento è limitata a 7 giorni consecutivi.

- *Per la forma intramuscolare:*

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.

- *Per entrambe le forme orale e intramuscolare:*

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

Popolazione pediatrica

Muscoril 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

MuscoRil 8mg compresse orodispersibili:

Sciogliere la compressa orodispersibile in bocca con o senza assunzione di acqua.

4.3 Controindicazioni

Tiocolchicoside non deve essere utilizzato in caso di:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- paralisi flaccida o ipotonia muscolare;
- gravidanza e allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6);
- donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci durante il trattamento con MuscoRil e per un mese dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);
- uomini che non sono disponibili ad usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con MuscoRil e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La posologia va opportunamente ridotta in caso di comparsa di diarrea a seguito di somministrazione orale.

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. 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 specialmente in pazienti con epilessia o in quelli a rischio di convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

La dose orale massima giornaliera di 16 mg non deve essere superata e deve essere ripartita in due somministrazioni ad intervalli di 12 ore.

Nel caso si dimenticasse di assumere una dose passare alla successiva evitando di assumere dosi ravvicinate.

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.

Reazioni nel sito di iniezione

In seguito alla somministrazione di tiocolchicoside per via intramuscolare, sono state segnalate reazioni nel sito di iniezione, tra cui necrosi del sito di iniezione e embolia medicamentosa della cute, nota anche come sindrome di Nicolau e dermatite livedoide (vedere paragrafo 4.8). Durante la somministrazione intramuscolare di tiocolchicoside deve essere seguita una corretta tecnica di iniezione.

Potenziale genotossico

Studi preclinici hanno dimostrato che uno dei metaboliti di tiocolchicoside (SL59.0955), a concentrazioni prossime all'esposizione umana, induce aneuploidia (ovvero un numero disuguale di cromosomi nelle cellule in divisione) a dosi di 8 mg due volte al giorno per via orale (vedere paragrafo 5.3). L'aneuploidia è considerata un fattore di rischio di teratogenicità, tossicità embrio/fetale, aborto spontaneo e ridotta fertilità maschile ed un potenziale fattore di rischio tumorale.

Come misura precauzionale, deve essere evitato l'uso del prodotto a dosi superiori a quella raccomandata o l'uso a lungo termine (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti (di entrambi i sessi) devono essere attentamente informati sui potenziali rischi in caso di gravidanza e sulle misure contraccettive efficaci da seguire (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

MuscoRil 4 mg capsule rigide contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

MuscoRil 8mg compresse orodispersibili: questo medicinale contiene 7,60 mg di aspartame per compressa. Aspartame è una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso in pazienti affetti da fenilchetonuria.

MuscoRil 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 e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione nella donna e nell'uomo

MuscoRil è controindicato nelle donne in età fertile e negli uomini che non utilizzano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.3).

A causa del potenziale aneugenico di tiocolchicoside e dei suoi metaboliti, le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con

tiocolchicoside e per 1 mese dopo il completamento del trattamento (vedere paragrafo 5.3).

Gli uomini devono utilizzare misure contraccettive efficaci e non procreare durante il trattamento con tiocolchicoside e per i 3 mesi successivi al completamento del trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tiocolchicoside in donne in gravidanza sono limitati.

Gli studi su animali hanno mostrato effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3).

Muscoril è controindicato durante la gravidanza (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

Tiocolchicoside e i suoi metaboliti esercitano attività aneugenica a diversi livelli di concentrazione, ciò è da considerarsi come fattore di rischio di compromissione 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

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni anafilattiche quali:

Non comuni: prurito

Rari: orticaria

Molto rari: ipotensione

Non noti: angioedema e reazioni anafilattiche incluso lo shock anafilattico.

Patologie del sistema nervoso

Comuni: sonnolenza

Rari: agitazione e obnubilamento passeggero

Non noti: 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 noti: danno epatico indotto dal medicinale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: reazioni cutanee allergiche.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non noti: reazioni nel sito di iniezione, inclusi gonfiore, eritema, prurito, dolore attorno al sito di iniezione e sindrome di Nicolau (“embolia medicamentosa della cute” e “dermatite livedoide”) dopo l’iniezione intramuscolare.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 che tiocolchicoside e il suo metabolita principale sono privi di qualsiasi effetto sedativo.

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 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

MuscoRil 4 mg capsule rigide

lattosio monoidrato, amido di mais, magnesio stearato, eccipiente dell'involucro: gelatina (capsula trasparente).

MuscoRil 8 mg compresse orodispersibili:

Crospovidone, **aspartame**, mannitolo, magnesio stearato.

MuscoRil 4 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

sodio cloruro, acido cloridrico 1M, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

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

6.3 Periodo di Validità

MuscoRil 4 mg capsule rigide: 3 anni.

MuscoRil 8 mg compresse orodispersibili: 3 anni.

MuscoRil 4 mg/2ml soluzione iniettabile: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

MuscoRil 4 mg capsule rigide:

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

MuscoRil 8 mg compresse orodispersibili e MuscoRil 4mg/2ml soluzione iniettabile:

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

MuscoRil 4 mg capsule rigide:

Astuccio di cartone contenente 30 capsule in blister PVC/Alluminio.

MuscoRil 8 mg compresse orodispersibili:

Astuccio di cartone contenente 14 compresse in blister di Poliammide, alluminio, PVC /Alluminio.

MuscoRil 4 mg/2ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare:

Astuccio di cartone contenente 6 fiale di vetro bianco di tipo I da 2 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.

Sanofi S.r.l. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

015896107 – “4 mg capsule rigide” 30 capsule in blister PVC/Al

015896121 – 8 mg compresse orodispersibili” 14 compresse in blister PA-Al-PVC/Al

015896018 – “4 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare” 6 fiale in vetro da 2 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

MuscoRil 4 mg capsule rigide

Data della prima autorizzazione: 23.01.1960

Data del rinnovo più recente: 01.06.2010

MuscoRil 4 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare

Data della prima autorizzazione: 12.03.1959

Data del rinnovo più recente: 01.06.2010

MuscoRil 8 mg compresse orodispersibili

Data della prima autorizzazione: 27.05.2010

Data del rinnovo più recente: 27.05.2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: