

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E L'AGENZIA
ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

7 febbraio 2014

MEDICINALI A BASE DI TIOLCHICOSIDE PER USO SISTEMICO
INFORMAZIONI IMPORTANTI SU INDICAZIONI, REGIME DI TRATTAMENTO,
CONTROINDICAZIONI E AVVERTENZE

Gentile Dott.ssa/Egregio Dottore,

L'Agenzia Europea dei Medicinali e l'AIFA in accordo con i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio desiderano informarla di importanti limitazioni relative all'uso dei medicinali a base di tiocolchicoside per uso sistemico, imposte a seguito dei risultati derivanti dalla revisione di nuovi dati preclinici che hanno sollevato dubbi sull'attività di un metabolita di tiocolchicoside sui cromosomi.

Riassunto

Nuovi dati preclinici indicano un potenziale rischio di genotossicità derivante dall'uso di tiocolchicoside per via orale e intramuscolare (IM).

- Tiocolchicoside per via sistemica deve essere usata solo come trattamento adiuvante delle contratture muscolari dolorose associate a patologie acute della colonna, negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 16 anni.
- Tiocolchicoside non deve essere usata per il trattamento a lungo termine di patologie croniche.
- Le seguenti posologie devono essere rispettate; le dosi e la durata raccomandate non devono essere superate:
 - Forme orali: la dose raccomandata, che non deve essere superata, è di 8 mg ogni 12 ore, ossia 16 mg/die. La durata del trattamento non deve superare i 7 giorni consecutivi.
 - Forma IM: la dose raccomandata, che non deve essere superata, è di 4 mg ogni 12 ore, ossia 8 mg/die. La durata del trattamento non deve superare i 5 giorni consecutivi.
- Tiocolchicoside non deve essere usata in gravidanza e durante l'allattamento, né in donne in età fertile che non adottano un adeguato metodo contraccettivo.

Ulteriori informazioni

Tiocolchicoside è un miorilassante disponibile in formulazione orale, iniettabile e topica. Studi preclinici hanno evidenziato che uno dei metaboliti della tiocolchicoside (SL59.0955, noto anche come M2 o 3-demetiltiocolchicina) induce aneuploidia (formazione di un numero anomalo di cromosomi durante la divisione cellulare) a concentrazioni vicine a quelle osservate nell'uomo con l'assunzione della dose orale massima raccomandata di 8 mg due volte al giorno. L'aneuploidia è stata evidenziata come fattore di rischio di teratogenicità, embriofetotossicità/aborto spontaneo, compromissione della fertilità maschile e come potenziale fattore di rischio di cancro. Il rischio è maggiore con l'esposizione a lungo termine.

Pertanto è necessario adottare misure precauzionali per ridurre l'esposizione al metabolita SL59.0955 delle formulazioni sistemiche (le formulazioni topiche non producono concentrazioni sistemiche significative del metabolita e non sono interessate da queste raccomandazioni).

INFORMAZIONI
DIREZIONE REGIONALE SANITARIA
DATA ARRIVO
11 FEB 2014
REDAZIONE
DEI 11/02/2014

Tiocolchicoside per via sistemica non deve essere usata per il trattamento a lungo termine di condizioni croniche e il trattamento deve essere limitato a 7 giorni, per le formulazioni orali, e a 5 giorni, per quelle iniettabili. Inoltre la posologia non deve superare la dose di 8 mg ogni 12 ore, per le formulazioni orali, e di 4 mg ogni 12 ore per quelle iniettabili.

Il beneficio delle formulazioni orali a base di tiocolchicoside è considerato superiore ai rischi solo se l'uso avviene secondo questi regimi terapeutici, come adiuvante nel trattamento delle contratture muscolari dolorose nelle patologie acute della colonna vertebrale, in pazienti adulti e adolescenti di età da 16 anni in su.

Per poter minimizzare e gestire il rischio per il feto, tiocolchicoside non deve essere usata in gravidanza e durante l'allattamento, né da donne in età fertile che non adottano un adeguato metodo contraccettivo.

I testi delle modifiche ed integrazioni al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e al foglio illustrativo (FI) dei farmaci a base di tiocolchicoside per uso sistemico sono allegati alla presente Nota.

Richiamo alla segnalazione

I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa associata a medicinali.

I medici e gli altri operatori sanitari devono, a norma di legge, trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda cartacea (reperibile sul sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf) o compilando online la scheda elettronica

(http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Scheda_elettronica_AIFA_operatore_sanitario_25.09.2013.doc) tempestivamente, al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o, qualora operanti in strutture sanitarie private, tramite la Direzione sanitaria, al responsabile di farmacovigilanza della ASL competente per territorio.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Questa Nota Informativa Importante è stata preparata, in collaborazione con AIFA, dalle aziende: Acarpia Servicos Farmaceuticos Lda; Angenerico S.p.A.; Farmaceutici Caber S.p.A.; Laboratorio Farmaceutico C.T. S.r.L.; DOC Generici S.r.L.; Dompé S.p.A.; EG S.p.A.; Epifarma S.r.L.; Germed Pharma S.p.A.; MDM S.p.A.; Mylan S.p.A.; Sandoz S.p.A.; Sanofi Aventis S.p.A.; SF Group Srl; SPA - Societa' Prodotti Antibiotici S.p.A.; Union Health S.r.L.; Wellington Street Development Pharma Ltd.; Zentiva Italia S.r.L.

Allegati

1. Testi delle modifiche al Riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. Testi delle modifiche al Foglio illustrativo per il paziente

FOGLIO ILLUSTRATIVO

[il testo sotto riportato deve essere inserito]

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

[...]

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

1. Che cos'è X e a cosa serve

[il testo attualmente autorizzato deve essere eliminato e sostituito con il seguente]

Questo medicinale è un rilassante muscolare. Viene utilizzato negli adulti e negli adolescenti da 16 anni in poi come trattamento adiuvante per le contratture muscolari dolorose. Deve essere utilizzato per condizioni acute legate alla colonna vertebrale.

2. Cosa deve sapere prima di prendere X

[il testo sotto riportato deve essere inserito]

Non prenda X se:

- è allergico a tiocolchicoside o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6)
- è in gravidanza, sospetta di esserlo o potrebbe andare incontro a gravidanza
- è una donna in età fertile che non usa contraccettivi
- sta allattando al seno

Avvertenze e precauzioni

[...]

Rispetti rigorosamente le dosi e la durata del trattamento riportati al paragrafo 3. Non deve usare questo medicinale a dosi più alte o per più di 7 giorni (*per le forme orali*) /5 giorni (*per le forme intramuscolari*). Questo perché una delle sostanze che si formano nel corpo quando prende tiocolchicoside a dosi elevate potrebbe causare danni ad alcune cellule (numero anomalo di cromosomi). Ciò è stato dimostrato in studi su animali e in studi di laboratorio. Negli esseri umani, questo tipo di danno cellulare è un fattore di rischio per il cancro, danneggia il nascituro, e altera la fertilità maschile. Si rivolga al medico se ha ulteriori domande.

Il medico la informerà su tutte le misure in materia di contraccezione efficace e sul rischio potenziale di una gravidanza .

Bambini e adolescenti

Non somministri questo medicinale a bambini e adolescenti sotto 16 anni a causa di problemi di sicurezza.

Gravidanza, allattamento e fertilità

[il testo attualmente autorizzato deve essere eliminato e sostituito con il seguente]

Non prenda questo medicinale se:

- è in gravidanza, sospetta di esserlo o potrebbe andare incontro a gravidanza
- è una donna in età fertile che non usa contraccettivi

Infatti questo medicinale può causare danni al nascituro.

Non assuma questo medicinale se sta allattando in quanto il medicinale passa nel latte materno.

Il medicinale può causare problemi alla fertilità maschile a causa di potenziali danni alle cellule spermatiche (numero anormale di cromosomi). Questo si basa su studi di laboratorio (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni").

3. Come prendere X

[il testo attualmente autorizzato deve essere eliminato e sostituito con il seguente]

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

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

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

- *Per entrambe le forme orale e intramuscolare:*

Non superare le dosi raccomandate e la durata del trattamento.

Questo medicinale non deve essere usato per trattamento a lungo termine (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni").

Uso nei bambini e negli adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti al di sotto di 16 anni di età a causa di problemi di sicurezza.

Se prende più X di quanto deve

Se accidentalmente prende più X di quanto deve, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se dimentica di prendere X

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

[il testo sotto riportato deve essere inserito]

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati: sebbene non tutte le persone li manifestino.

[...]

[il testo sotto riportato deve essere inserito]

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

[il testo sotto riportato deve essere inserito]

▼ 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.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

[le indicazioni attualmente autorizzate devono essere eliminate e sostituite con le seguenti]

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

[il testo attualmente autorizzato deve essere eliminato e sostituito con il seguente]

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

<Nome di fantasia> 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

[Completare con i dati nazionali]

4.3 Controindicazioni

[il testo sotto riportato deve essere inserito]

Tiocolchicoside non deve essere utilizzato

- nei pazienti con 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.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

[il testo sotto riportato deve essere inserito]

[...]

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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

[il testo attualmente autorizzato deve essere eliminato e sostituito con il seguente]

[...]

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).

<Nome di fantasia> 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).

4.8 Effetti indesiderati

[...]

[il testo sotto riportato deve essere inserito]

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".

[...]

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.2 Proprietà farmacocinetiche

[il testo attualmente autorizzato deve essere eliminato e sostituito con il seguente]

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 testo attualmente autorizzato deve essere eliminato e sostituito con il seguente]

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

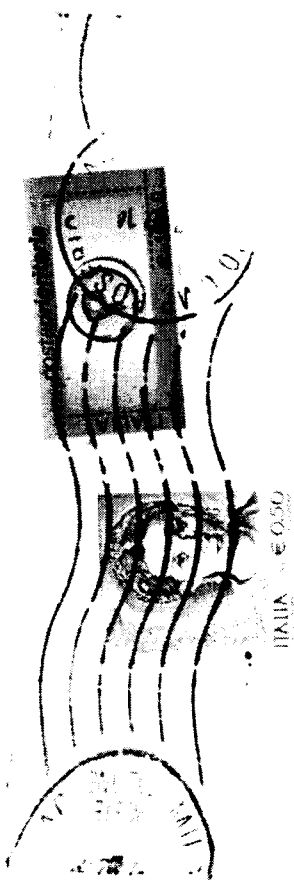
(micronuclei centromero positivi dopo colorazione FISH o CREST del centromero), suggerendo proprietà aneugeniche. L'effetto aneugenico di SL59.0955 è stato osservato a concentrazioni nei test *in vitro* e ad esposizioni nei test *in vivo* vicine a quelle osservate nel plasma umano a dosi terapeutiche 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.

Nei conigli, 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.



904

SPE T T L E
F O F I F E D E R A Z I O N E O R D I N I
F A R M A C I S T I I T A L I A N I
V I A P A L E S T R O , 7 5
0 0 1 8 5 R O M A R M