

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тиозид 4 mg таблетки

Tiyozyd 4 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 4 mg тиоколхикозид (thiocolchicoside).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат 48,24 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Жълти, кръгли изпъкнали таблетки с гравирен надпис „4“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Адювантно лечение на болезнени мускулни контрактури при остра гръбначно-мозъчна патология при възрастни и юноши на 16 години и по-големи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната и максимална доза е 8 mg на всеки 12 часа (т.е 16 mg на ден). Продължителността на лечението е ограничена до 7 последователни дни.

Не се препоръчва за по-дългосрочно лечение на хронични заболявания. Дози, надвишаващи препоръчителните дози, или продължителна употреба трябва да се избягват (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20200027
Разрешение №	BG/MMP-7975
Одобрение №	25-02-2020



Тиозид не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 16 години поради съображения за безопасност (вж. точка 5.3).

Начин на приложение

Перорално

4.3 Противопоказания

Тиоколхикозид не трябва да се прилага:

- При пациенти със свръхчувствителност към тиоколхикозид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.;
- През целия период на бременност;
- По време на лактация;
- При жени с детероден потенциал, които не прилагат противозачатъчни мерки.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тиоколхикозид не се препоръчва при деца и юноши под 16-годишна възраст.

В случай на гадене, дозата трябва да бъде намалена.

Тиоколхикозид може да предизвика гърчове при пациенти с епилепсия или при пациенти с риск от гърчове.

Предклиничните проучвания показват, че един от метаболитите на тиоколхикозид (SL59.0955) причинява анеуплоидия (т.е. неравен брой хромозоми в делящи се клетки) в концентрации, близки до експозицията при хора, наблюдавани при дози 8 mg два пъти дневно перорално (вж. точка 5.3). Анеуплоидията се счита за рисков фактор за тератогенност, ембрионална/фетална токсичност, спонтанен аборт и нарушен фертилитет при мъже, както и потенциален рисков фактор за рак. Като предпазна мярка, употребата на продукта в дози, надвишаващи препоръчителните дози, или продължителна употреба трябва да се избягват (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат внимателно информирани за потенциалния риск при възможна бременност и за ефективните противозачатъчни мерки, които трябва да се вземат.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактозен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Има съобщения за чернодробно увреждане при употреба на тиоколхикозид в постмаркетинговия период. Съобщени са тежки случаи (т.е. фулминантен хепатит) при пациенти, които са на съпътстващо лечение с НСПВС или парацетамол. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат лечението и да се свържат със своя лекар, ако се развият признаци и симптоми на чернодробно увреждане (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Не са провеждани проучвания за взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни за употребата на тиоколхикозид при бременни жени. Поради това потенциалните рискове за ембриона и плода не са известни. Проучванията при животни показват тератогенни ефекти (вж. точка 5.3).

Тиозид е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не прилагат противозачатъчни мерки (вж. точка 4.3).

Кърмене

Тъй като тиоколхикозид преминава в кърмата на майката, употребата му е противопоказана по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

При проучване на фертилитета при плъхове, не се наблюдава нарушение на фертилитета при дози до 12 mg/kg, т.е. при нива на дозите, които не индуцират клиничен ефект. Тиоколхикозид и неговите метаболити притежават анеугенно действие при различни нива на концентрация, което е рисков фактор за увреждане на фертилитета при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма налична информация за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Клиничните проучвания не показват ефект на тиоколхикозид върху психомоторните функции. Въпреки това, при прием на тиоколхикозид са съобщавани редки случаи на сънливост по отношение на способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честота на нежеланите лекарствени реакции според конвенцията на MedDRA

Много чести $\geq 1/10$;

Чести $\geq 1/100 < 1/10$

Нечести $\geq 1/1000 < 1/100$

Редки $\geq 1/10\,000 < 1/1000$

Много редки $< 1/10\,000$

С неизвестна честота: не могат да бъдат оценени от наличните данни

Нарушения на имунната система:

Много редки: анафилактични реакции, хипотония, ангиоедем, анафилактичен шок вследствие от интрамускулно приложение.

Редки: уртикария



Нарушения на кожата и подкожните тъкани:

Много редки: еритема

Нарушения на нервната система

Чести: сомнолентност / сънливост

С неизвестна честота: вазовагален синкоп, срещащ се обикновено в рамките на няколко минути след приема, гърчове (вж. точка 4.4)

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: диария, гастралгия

Нечести: повръщане, гадене

Хепатобиларни нарушения

С неизвестна честота: лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане (вж. точка 4.4)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. Нежеланите реакции може да бъдат съобщени директно на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

БЪЛГАРИЯ, София 1303, ул. Дамян Груев 8

Тел. +359 2 8903555

ел. поща: bda@bda.bg

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

До сега не са съобщавани симптоми на предозиране при пациенти, лекувани с тиоколхикозид. При предозиране се препоръчва медицинско наблюдение и симптоматично лечение (вж. точка 5.3).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакологични свойства

Фармакотерапевтична група: Други препарати с централно действие

АТС код: M03BX05

Тиоколхикозид е полусинтетичен сулфуриран колхикозид, производно с фармакологично действие на мускулен релаксант.

In vitro, тиоколхикозид се свързва само към GABA-A и стрихнин чувствителни ионни рецептори. Тиоколхикозид се проявява като GABA-A рецепторен антагонист.



В електрофизиологично изследване (*patch clamp*), нормалните или рекомбинирани GABA-A рецептори не индикират ефектите при еднократно използване на тиоколхикозид. При млади плъхове (10 дни), тиоколхикозид не оказва значителен ефект на двигателните неврони, индуцирани от глициновите канали.

In vivo, тиоколхикозид антагонизира лингво-мандибуларните рефлекс при млади плъхове (10 дни). Тези резултати доказват хипотезите за въздействието на глициновия (RG) механизъм. При проучвания с животни, се намалява стреч рефлекс в резултат на инжектирането на двойна доза тиоколхикозид на спастични плъхове; постсинаптичният рефлекс се понижава с 60% след интраперитонеално приложение на тиоколхикозид от 10 mg/kg и интрамускулно приложение от 1mg/kg и перорално приложение на тиоколхикозид с дози от 10 mg/kg. Също така, електроенцефалографичните записи показват, че след прилагане на тиоколхикозид не се наблюдава седативен ефект.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение в плазмата не се открива тиоколхикозид. Наблюдават се само два метаболита:

Фармакологично активният метаболит SL18.0740 и неактивният метаболит SL59.0955. И при двата метаболита максималната плазмена концентрация се получава 1 час след приложението на тиоколхикозид. След единична перорална доза от 8 mg тиоколхикозид C_{max} и AUC на SL18.0740 са съответно около 60 ng/ml и 130 ng.h/ml. За SL59.0955 тези стойности са много по-ниски: C_{max} около 13 ng/ml и AUC в диапазона от 15,5 ng.h/ml (до 3 ч.) до 39,7 ng.h/ml (до 24 ч.).

Разпределение

Привидният обем на разпределение на тиоколхикозид се определя на около 42,7 l след интрамускулното приложение на 8 mg. Липсват данни и за двата метаболита.

Биотрансформация

След перорално приложение тиоколхикозид първо се метаболизира в агликон 3-деметилтиоколхицин или SL59.0955. Тази стъпка се реализира основно чрез чревния метаболизъм, което обяснява липсата на циркулиращ непроменен тиоколхикозид при този път на приложение.

След това SL59.0955 се глюкуронира в SL18.0740, който притежава еквивалентна фармакологична активност с тиоколхикозид и така поддържа фармакологичната активност след перорално приложение на тиоколхикозид. SL59.0955 се и деметила в дидеметилтиоколхикозид.

Елиминиране

След перорално приложение, общата радиоактивност се ескретира основно във фекалиите (79%), докато екскрецията в урината представлява само 20%. И в урината, и във фекалиите не се ескретира непроменен тиоколхикозид. SL18.0740 и SL59.0955 се откриват в урината и фекалиите, докато дидеметил-тиоколхицин се открива само във фекалиите.

След перорално приложение на тиоколхикозид, метаболитът SL18.0740 се елиминира с привиден $t_{1/2}$ в диапазона от 3,2 до 7 часа, а метаболитът SL59.0955 има $t_{1/2}$ средно 0,8 ч.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Профилът на тиоколхикозид е оценен *in vitro* и *in vivo* след парентерално и перорално приложение. Тиоколхикозид се понася добре след перорално приложение за периоди до 6 месеца както при плъхове, така и при нечовекоподобни маймуни, когато се прилага в многократни дози по-малки или равни на 2 mg/kg/ден при плъхове и по-малки или равни на 2,5 mg/kg/ден при нечовекоподобни маймуни, и по интрамускулно приложение при маймуни в многократни дози до 0,5 mg/kg/ден за 4 седмици.

Във високи дози, тиоколхикозид предизвиква повръщане при кучета, диария при плъхове и конвулсии едновременно при гризачи и негризачи след остро приложение по перорален път.

След многократно приложение, тиоколхикозид индуцира стомашно-чревни нарушения (ентерит, повръщане) при перорален път на приложение и повръщане при интрамускулен път.

Самият тиоколхикозид не предизвиква генна мутация в бактерии (тест на Ames), *in vitro* хромозомно увреждане (тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити) и *in vivo* хромозомно увреждане (*in vivo* микроядра в миши костен мозък, приложен интраперитонеално).

Основният глюкуро-конюгиран метаболит SL18.0740 не индуцира генна мутация в бактерии (Ames тест); той, обаче индуцира *in vitro* хромозомно увреждане (*in vitro* микроядрен тест с човешки лимфоцити) и *in vivo* хромозомно увреждане (*in vivo* микроядрен тест в миши костен мозък, приложен перорално). Микроядрата са предимно резултат на хромозомна загуба (положителни за центромер микроядра след центромерно оцветяване по FISH), което предполага анеугенни свойства. Анеугенното действие на SL18.0740 се наблюдава при концентрации в теста *in vitro* и при AUC плазмена експозиция при *in vivo* теста по-високи (повече от 10 пъти на базата на AUC), отколкото наблюдаваните в човешка плазма в терапевтични дози.

Агликон метаболитът (3-деметилтиоколхицин – SL59.0955), формиран основно след перорално приложение, индуцира *in vitro* хромозомно увреждане (*in vitro* микроядрен тест с човешки лимфоцити) и *in vivo* хромозомно увреждане (*in vivo* перорален микроядрен тест в миши костен мозък, приложен перорално). Микроядрата са предимно резултат на хромозомна загуба (положителни за центромер микроядра след центромерно оцветяване по FISH или CREST), което предполага анеугенни свойства. Анеугенният ефект на SL59.0955 се наблюдава при концентрации в теста *in vitro* и при експозиция при *in vivo* теста близки до наблюдаваните в човешка плазма в терапевтични дози 8 mg два пъти дневно перорално. Анеугенният ефект при делящи се клетки може да доведе до анеуплоидни клетки. Анеуплоидността представлява промяна в броя на хромозомите и загуба на хетерозиготност, което се приема за рисков фактор за тератогенност, ембриотоксичност/спонтанен аборт, нарушен мъжки фертилитет, когато се засягат зародишни клетки, и потенциален рисков фактор за рак, когато се засягат стоматични клетки. Наличието на агликом метаболит (3-деметилтиоколхицин-SL59.0955) след интрамускулно приложение никога не е било оценявано, поради което формирането му при използване на този път на приложение не може да бъде изключено.

При плъхове, перорална доза 12 mg/kg/ден тиоколхикозид причинява съществени малформации заедно с фетотоксичност (забавен растеж, смърт на ембриона, увреждане на честотата на разпределението по полове). Дозата без токсичен ефект е 3 mg/kg/ден.

При зайци, тиоколхикозид показва токсичност за майката, започваща от 24 mg/kg/ден. Освен това се наблюдават и малки аномалии (допълнителни ребра, забавена осификация).



При проучване на фертилитета при плъхове, не се наблюдава нарушение на фертилитета при дози до 12 mg/kg/ден, т.е при дозови нива, които не индуцират клиничен ефект. Тиоколхикозид и неговите метаболити притежават анеугенна активност при различни нива на концентрация, което е рисков фактор за увреждане на фертилитета при хора.

Карциногенният потенциал не е оценяван.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Коповидон

Лактоза монохидрат

Прежелатинизирано нишсте

Микрокристалинна целулоза РН 102

Колоиден силициев диоксид

Натриев стеарил фумарат

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C в оригиналната опаковка.

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Тиозид 4 mg таблетки са опаковани в блистери от бяло непрозрачно PVC/PE/PVDC – Алуминиево фолио.

Всяка опаковка съдържа 20 таблетки/ 2 блистера/ 10 таблетки/ 1 блистер

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД

Околовръстен път № 36

София 1415, България

тел.: +359 2 962 62 80

факс: +359 2 962 90 36



ел.поща: info@nobelpharma.bg

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 01/2020

