

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼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/ 2 ml инжекционен разтвор
Tiyozyd 4 mg / 2 ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 2 ml инжекционен разтвор съдържа 4 mg тиоколхикозид (thiocolchicoside).

Помощно вещество с известно действие: натриев хлорид 16,8 mg/2ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор
Жълт прозрачен разтвор без видими частици.

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 4 mg на всеки 12 часа (т.е. 8 mg на ден). Продължителността на лечението е ограничена до 5 последователни дни.

Дози надвишаващи препоръчителните дози или продължителна употреба трябва да се избягват (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2220 0218
Разрешение №	86/1474/6-52352
Одобрение №	09.11.2000



Педиатрична популация

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

Тиозид ампули се прилагат като интрамускулна инжекция.

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.

При интрамускулно приложение на Тиозид може да се появят реакции на кръвоносните съдове. Препоръчва се проследяване на пациента след поставяне на инжекцията.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.



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, сърбеж, уртикария, ангиоедем, анафилактичен шок вследствие от интрамускулно приложение.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани:

Редки: Алергични реакции на кожата

Нарушения на нервната система

Редки: сомнолентност / сънливост



Стомашно-чревни нарушения:

Редки: диария, гастралгия, повръщане, гадене

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 чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. Дамян Груев 8

София 1303,

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 глицинови рецептори. Тиоколхикозид се проявява като GABA-A рецепторен антагонист.

В електрофизиологично изследване (*patch clamp*), нормалните или рекомбинирани GABA-A рецептори не индират 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 тиokolхикозид не се наблюдава седативен ефект.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интрамускулно приложение, C_{max} на тиokolхикозид се получава след 30 min и достига стойности 113 ng/ml след доза от 4 mg и 175 ng/ml след доза от 8 mg. Стойностите на AUC за тези дози са съответно 283 и 417 ng.h/ml.

Фармакологично активният метаболит SL18.0740 се наблюдава и при по-ниски концентрации с C_{max} от 11,7 ng/ml 5 ч след приема и AUC от 83 ng.h/ml.

Липсват данни за неактивния метаболит SL59.0955.

Разпределение

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

Биотрансформация

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

След това SL59.0955 се глюкуронира в SL18.0740, който притежава еквипотентна фармакологична активност с тиokolхикозид и така поддържа фармакологичната активност след перорално приложение на тиokolхикозид. SL59.0955 се и деметилира в дидеметилтиokolхикозид.

Елиминиране

След интрамускулно приложение привидният $t_{1/2}$ на тиokolхикозид е 1,5 ч, а плазменият клирънс 19,2 l/ч.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Профилът на тиokolхикозид е оценен *in vitro* и *in vivo* след парентерално и перорално приложение. Тиokolхикозид 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 интрамускулен път на приложение при маймуни в многократни дози до 0,5 mg/kg/ден за 4 седмици.

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

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

Самият тиokolхикозид 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 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

Натриев хлорид

Вода за инжекции



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, на защитено от светлина място.

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни стъклени ампули (тип I, 2ml), по 6 ампули в блистер, поставени в картонена кутия 1 кутия

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД

Околовръстен път № 36

София 1415, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2020

