

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Muscoril 4 mg tvrdé tobolky
Muscoril 4 mg/2 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Muscoril 4 mg tvrdé tobolky
Léčivá látka: Jedna tvrdá tobolka obsahuje thiocolchicosidum 4 mg.

Muscoril 4 mg/2 ml injekční roztok
Léčivá látka: Jedna ampule (2 ml) obsahuje thiocolchicosidum 4 mg.

Pomocné látky:
Muscoril 4 mg tvrdé tobolky: Jedna tvrdá tobolka obsahuje monohydrát laktosy (218 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka
Popis přípravku: bezbarvé, transparentní tvrdé želatinové tobolky s potiskem „Muscoril“, logem a jménem firmy „Inverni della Beffa“, obsahující světle žlutý prášek.

Injekční roztok
Popis přípravku: čirý, světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Adjuvantní léčba bolestivých svalových kontraktur provázejících akutní patologické stavy páteře u dospělých a dospívajících od 16 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

- *Perorální léková forma 4 mg:*
Doporučená a maximální dávka je 8 mg každých 12 hodin (tj. 16 mg denně). Trvání léčby je omezeno na 7 po sobě jdoucích dnů.
- *Intramuskulární léková forma:*
Doporučená a maximální dávka je 4 mg každých 12 hodin (tj. 8 mg denně). Trvání léčby je omezeno na 5 po sobě jdoucích dnů.

○ *Pokyny pro perorální i intramuskulární formu:*

Je třeba vyvarovat se podávání dávek přesahujících doporučenou dávku a dlouhodobé léčby (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Z bezpečnostních důvodů nemá být Muscoril podáván dětem a dospívajícím mladším 16 let (viz bod 5.3).

4.3 Kontraindikace

Thiokolchikosid se nesmí podávat v následujících případech:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- ochablá paralýza nebo nízký svalový tonus;
- těhotenství a kojení (viz bod 4.6);
- ženy ve fertilním věku, které během léčby a 1 měsíc po ukončení léčby přípravkem Muscoril nepoužívají účinnou antikoncepci (viz body 4.4 a 4.6);
- muži, kteří nejsou ochotni během léčby a 3 měsíce po ukončení léčby přípravkem Muscoril používat účinná antikoncepční opatření (viz body 4.4 a 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nedoporučuje se podávat thiokolchikosid dětem a dospívajícím mladším 16 let.

V případě průjmu je třeba ukončit léčbu thiokolchikosidem (viz bod 4.8).

Thiokolchikosid může vyvolat záchvaty zejména u pacientů s epilepsií nebo u pacientů s rizikem epileptických záchvatů (viz bod 4.8).

Muscoril injekční roztok: byly zaznamenány případy výskytu vasovagální synkopy, a proto má být pacient po podání injekce sledován (viz bod 4.8).

Reakce v místě injekce

Po intramuskulárním podání thiokolchikosidu byly hlášeny reakce v místě injekce, včetně nekrózy v místě injekce a embolia cutis medicamentosa, známé také jako Nicolauův syndrom a livedo podobné dermatitidy (livedo-like dermatitis) (viz bod 4.8). Během intramuskulárního podávání thiokolchikosidu je zapotřebí dodržovat vhodnou injekční techniku.

Potenciál genotoxicity

Předklinické studie ukázaly, že jeden z metabolitů thiokolchikosidu (SL59.0955) vyvolává při koncentracích blížících se expozici pozorované u lidí při dávkách 8 mg dvakrát denně podaných perorálně aneuploidii (tzn. nestejný počet chromozomů při dělení buněk) (viz bod 5.3). Aneuploidie je považována za rizikový faktor pro teratogenitu, embryu/fetotoxicitu, spontánní potrat, poruchu plodnosti u mužů a za potenciální rizikový faktor pro nádorová onemocnění. Z preventivních důvodů je proto třeba vyvarovat se použití přípravku v dávkách překračujících doporučenou dávku nebo jeho dlouhodobého užívání (viz bod 4.2).

Pacienty (muže i ženy) je třeba důkladně informovat o potenciálních rizicích v případě těhotenství a o nutnosti používat účinné antikoncepční metody (viz body 4.3 a 4.6).

V souvislosti s thiokolchikosidem bylo v rámci postmarketingových hlášení uvedeno poškození jater. Závažné případy (tj. fulminantní hepatitida) byly hlášeny u pacientů současně užívajících NSAID nebo paracetamol. Pacienti mají být upozorněni, že je nutné ukončit léčbu a kontaktovat svého lékaře, jakmile se objeví známý a příznaky poškození jater (viz bod 4.8).

Přípravek Muscoril tvrdé tobolky obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Muscoril injekční roztok obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampuli (2 ml), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nejsou známy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u žen a mužů

Přípravek Muscoril je kontraindikován u žen ve fertilním věku a u mužů, kteří nepoužívají účinnou antikoncepci (viz bod 4.3).

Vzhledem k aneugennímu potenciálu thiokolchikosidu a jeho metabolitů ženy ve fertilním věku mají během léčby a 1 měsíc po ukončení léčby thiokolchikosidem používat účinná antikoncepční opatření (viz bod 5.3).

Muži mají během podávání a 3 měsíce po ukončení léčby thiokolchikosidem používat účinná antikoncepční opatření a nemají zplodit dítě (viz bod 4.3).

Těhotenství

K dispozici jsou omezené údaje o podávání thiokolchikosidu těhotným ženám.

Studie u zvířat prokázaly teratogenní účinky (viz bod 5.3).

Přípravek Muscoril je kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Vzhledem k tomu že thiokolchikosid přechází do mateřského mléka je jeho použití během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Thiokolchikosid a jeho metabolity vykazují aneugenní aktivitu při různých koncentracích, což je rizikový faktor pro poruchu fertility u lidí (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nejsou dostupné údaje o vlivu léku na řízení motorových vozidel a obsluhu strojů.

Klinické studie ukázaly, že thiokolchikosid nemá vliv na psychomotoriku. Běžně se však může vyskytnout ospalost, což je třeba vzít do úvahy při řízení motorových vozidel a obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$; $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému:

Méně časté: kopřivka

Vzácné: angioneurotický edém, anafylaktický šok po intramuskulárním podání

Není známo: anafylaktická reakce

Poruchy kůže a podkožní tkáň:

Méně časté: erytém (i.m.)

Poruchy nervového systému:

Časté: ospalost

Není známo: vasovagální synkopa, obvykle se objevující během několika minut po intramuskulárním podání, křeče (viz bod 4.4).

Gastrointestinální poruchy:

Časté: průjem (viz bod 4.4), gastralgie

Méně časté: nauzea, zvracení.

Poruchy jater a žlučových cest:

Není známo: polékové poškození jater (viz bod 4.4)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Není známo: reakce v místě injekce včetně otoku, erytému, pruritu, bolesti okolo místa injekce a Nicolauova syndromu ("embolia cutis medicamentosa" a "livedo-like dermatitis") po intramuskulární injekci.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

U pacientů léčených thiokolchikosidem nebyly pozorovány příznaky předávkování. Pokud k předávkování dojde, doporučuje se lékařský dohled a symptomatická opatření (viz bod 5.3).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: centrálně působící myorelaxancia, ATC kód: M03BX05

Thiokolchikosid je semisyntetický sulfurovaný derivát kolchikosidu s myorelaxační farmakologickou účinností.

In vitro: v radioligandových vazebných studiích se thiokolchikosid váže pouze na GABA_A a strychnin-senzitivní glycinový receptor. V autoradiografických studiích vytěsňuje z vazby [³H]strychnin, přednostně v krysím mozgovém kmenu a v míše.

V elektrofyziologických studiích (patch clamp) na nativních nebo rekombinantních GABA_A receptorech nevykazuje samostatně podaný thiokolchikosid účinek, ale antagonizuje GABA-indukované chloridové kanály. Thiokolchikosid nemá signifikantní vliv na glycinem indukované kanály motoneuronů v míšních řezech mladých (10 denních) krys.

In vivo bylo prokázáno, že thiokolchikosid antagonizuje strychninem vyvolaný lingvo-mandibulární reflex u anestetizovaných králíčích samců. Tyto výsledky jsou v souladu s hypotézou o glycinergním mechanismu účinku.

U zvířecího modelu snížily dvě intraperitoneální injekce thiokolchikosidu napídací reflex u spastických krys a po 10 mg/kg intraperitoneálně, 1 mg/kg intramuskulárně a 10 mg/kg perorálně

snížily o 60 % postsynaptický reflex u normálních kryš. V elektroencefalografických záznamech nevykazoval thiokolchikosid žádný sedativní účinek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

- Po intramuskulárním podání je C_{max} thiokolchikosidu dosažena za 30 minut a dosahuje hodnot 113 ng/ml po podání dávky 4 mg resp. 175 ng/ml po podání dávky 8 mg. Odpovídající hodnoty AUC činí 283 resp. 417 ng.h/ml.

Farmakologicky aktivní metabolit SL18.0740 je pozorován i při nižších koncentracích s hodnotou C_{max} 11,7 ng/ml v době 5 h po podání dávky a hodnotou AUC 83 ng.h/ml.

Pro neaktivní metabolit SL59.0955 nejsou k dispozici žádné údaje.

- Po perorálním podání není thiokolchikosid detekován v plazmě. Pozorovány jsou pouze dva jeho metabolity: farmakologicky aktivní metabolit SL18.0740 a inaktivní metabolit SL59.0955. U obou metabolitů je jejich maximální plazmatické koncentrace dosaženo 1 hodinu po podání thiokolchikosidu. Po jednorázovém perorálním podání dávky 8 mg thiokolchikosidu činí hodnota C_{max} metabolitu SL18.0740 přibližně 60 ng/ml a jeho AUC je přibližně 130 ng.h/ml. U metabolitu SL59.0955 jsou tyto hodnoty výrazně nižší: hodnota C_{max} činí cca 13 ng/ml a hodnota AUC se pohybuje od 15,5 ng.h/ml (do 3 h) do 39,7 ng.h/ml (do 24 h).

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem thiokolchikosidu je odhadován na cca 42,7 l po intramuskulárním podání dávky 8 mg. Pro jednotlivé metabolity nejsou k dispozici žádné údaje.

Biotransformace

Po perorálním podání je thiokolchikosid nejprve metabolizován na aglykon 3-demethylthiokolchicin neboli SL59.0955. Tento krok probíhá zejména během metabolismu ve střevech, což vysvětluje nepřítomnost cirkulujícího nezměněného thiokolchikosidu při této cestě podání.

Metabolit SL59.0955 je následně glukurokonjugován na SL18.0740, který má ekvipotentní farmakologickou aktivitu jako thiokolchikosid a tím podporuje farmakologickou aktivitu po perorálním podání thiokolchikosidu.

Metabolit SL59.0955 je rovněž demethylován na didemethyl-thiokolchicin.

Eliminace

- Po intramuskulárním podání je zdánlivý poločas thiokolchikosidu $t_{1/2}$ 1,5 h a plazmatická clearance 19,2 l/h.

- Po perorálním podání se celková dávka radioaktivity vylučuje zejména ve stolici (79 %), zatímco vylučování močí představuje pouze 20 %. Nezměněný thiokolchikosid není vylučován ani v moči ani ve stolici. Metabolity SL18.0740 a SL59.0955 se vylučují v moči i ve stolici, zatímco didemethyl-thiokolchicin byl detekován pouze ve stolici.

Po perorálním podání thiokolchikosidu je metabolit SL18.0740 eliminován se zdánlivým poločasem $t_{1/2}$ od 3,2 do 7 hodin a průměrný poločas metabolitu $t_{1/2}$ SL59.0955 je 0,8 h.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Profil thiokolchikosidu byl hodnocen *in vitro* a *in vivo* po parenterálním a perorálním podání.

Thiokolchikosid byl dobře tolerován po perorálním podávání po dobu až 6 měsíců jak u potkanů, tak i u nehumánních primátů při podání v opakovaných dávkách ≤ 2 mg/kg/den u potkanů a $\leq 2,5$ mg/kg/den u nehumánních primátů, a při intramuskulárním podání u primátů v opakovaných dávkách do 0,5 mg/kg/den po dobu 4 týdnů.

Při vysokých dávkách vyvolával thiokolchikosid zvracení u psů, průjem u potkanů a konvulze u hlodavců i nehlodavců po akutním perorálním podání.

Thiokolchikosid po opakovaném podání indukoval gastrointestinální poruchy (enteritidu, zvracení) při podání perorální cestou a zvracení při podání intramuskulární cestou.

Thiokolchikosid sám o sobě nevyvolával genové mutace u bakterií (Amesův test), poškození chromozomů *in vitro* (test chromozomálních aberací u lidských lymfocytů) ani poškození chromozomů *in vivo* (mikronukleový test na buňkách myši kostní dřeně *in vivo* po peritoneálním podání).

Hlavní glukurokonjugovaný metabolit SL18.0740 neindukoval genové mutace bakterií (Amesův test); vyvolal však poškození chromozomů *in vitro* (*in vitro* mikronukleový test na lidských lymfocytech) a poškození chromozomů *in vivo* (mikronukleový test na buňkách myši kostní dřeně *in vivo* po perorálním podání). Mikrojádra predominantně pocházela z poškozených chromozomů (mikrojádra pozitivní na centromery po stanovení centromery pomocí techniky FISH), což signalizuje aneugenní vlastnosti. Aneugenní účinek SL18.0740 byl pozorován v rámci *in vitro* testu a plazmatické expozice AUC v rámci *in vivo* testů při hodnotách koncentrace vyšších (více než 10násobek na základě AUC), než byly pozorovány v lidské plazmě po podání terapeutických dávek.

Metabolit aglykonu (3-demethylthiokolchicin-SL59.0955) vznikající především po perorálním podání indukoval poškození chromozomů *in vitro* (*in vitro* mikronukleový test na lidských lymfocytech) a *in vivo* (mikronukleový test na buňkách potkaní kostní dřeně *in vivo* po perorálním podání). Mikrojádra predominantně pocházela ze zbytků chromozomů (mikrojádra pozitivní na centromery po stanovení centromer metodou FISH nebo CREST), což signalizuje aneugenní vlastnosti. Aneugenní účinek SL59.0955 byl pozorován v rámci *in vitro* testu a expozice v rámci *in vivo* testů při hodnotách koncentrace blízkých se hodnotám pozorovaným v lidské plazmě po perorálním podání terapeutických dávek 8 mg dvakrát denně. Aneugenní účinek v dělicích se buňkách může vést ke vzniku aneuploidních buněk. Aneuploidie je změna počtu chromozomů a ztráta heterozygoty, která je považována za rizikový faktor pro teratogenitu, embryotoxicitu/spontánní potrat, zhoršení plodnosti u mužů při postižení zárodečných buněk a za potenciální rizikový faktor pro vznik nádoru při postižení somatických buněk. Přítomnost metabolitu aglykonu (3-demethylthiokolchicine-SL59.0955) po intramuskulárním podání nebyla nikdy zkoumána, proto jeho vznik při této cestě podání nelze vyloučit.

U potkanů způsobila dávka 12 mg/kg thiokolchikosidu závažné malformace společně s fetotoxicitou (zpomalený růst, úmrtí embrya, poruchy četnosti distribuce pohlaví). Dávka bez toxického účinku byla 3 mg/kg/den.

U králíků vykazoval thiokolchikosid maternální toxicitu od dávky 24 mg/kg/den. Navíc byly pozorovány i některé další menší abnormality (nadpočetné žebro, zpomalená osifikace).

Ve studii fertility u potkanů nebylo pozorováno zhoršení fertility při dávkách do 12 mg/kg/den, tj. při dávkové hladině nenavozující klinický účinek. Thiokolchikosid a jeho metabolity vykazují aneugenní aktivitu při různých koncentračních úrovních, což je považováno za rizikový faktor pro poruchy fertility u lidí.

Karcinogenní potenciál nebyl hodnocen.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tvrdé tobolky:

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, magnesium-stearát, želatina, červený oxid železitý (E172), dehydrovaný ethylalkohol, šelak přírodní a čištěná voda, izopropylalkohol, propylenglykol, butanol, roztok amoniaku 30%, hydroxid draselný.

Injekční roztok: chlorid sodný, kyselina chlorovodíková, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Muscoril 4 mg tvrdé tobolky: 3 roky

Muscoril 4 mg/2 ml injekční roztok: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Muscoril 4 mg tvrdé tobolky: 20, 30 tobolek pro dávku 4 mg.

Muscoril 4 mg/2 ml injekční roztok: 6 injekčních ampulí pro dávku na 4 mg/2 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, 16000 Praha 6, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Muscoril 4 mg tvrdé tobolky: 63/168/98-C

Muscoril 4 mg/2 ml injekční roztok: 63/167/98-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

12. 8. 1998 / 9. 1. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 1. 2024