

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Мускомед, инъекцияға арналған ерітінді, 4 мг/2 мл, 2 мл

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Тиоколхикозид

2.2 Сапалық және сандық құрамы

1 ампуланың ішінде

белсенді зат - тиоколхикозид 4 мг,

қосымша заттар: натрий хлориді 16.80 мг және т.б.

Қосымша заттардың толық тізімін үшін 6.1-тармақты қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Инъекцияға арналған ерітінді.

Ашық сары түсті мөлдір ерітінді.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

Ересектер мен 16 жастан асқан жасөспірімдерде омыртқаның жедел патологиясымен байланысты ауыратын бұлшықет түйілуінде қосымша терапия.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Ересектер

Ең жоғары тәуліктік доза әрбір 12 сағат сайын 4 мг (1 ампула) (тәулігіне 8 мг (2 ампула) құрайды.

Үздіксіз жүргізілетін емнің жалпы ұзақтығы 5 күннен аспауы тиіс.

Ұсынылған дозаларды асырудан және препаратты ұзаққа созылатын қолданудан аулақ болу керек.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

Қауіпсіздік жөніндегі деректердің болмауына байланысты препаратты 16 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерде қолдануға болмайды.

Қолдану тәсілі

Мускомед препараты бұлшықет ішіне енгізуге арналған.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- эсер етуші затқа (заттарға) немесе 6.1-бөлімде аталған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- шеткері салдану, бұлшықет гипотониясы
- жүктілік
- лактация кезеңі
- контрацепцияны пайдаланбайтын бала туу жасындағы әйелдер
- 16 жасқа дейінгі балалар

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Бұлшықет ішіне енгізгеннен кейін вазовагальді естен тану жағдайлары байқалды, сондықтан инъекциядан кейін пациент бақылануы керек (4.8-бөлімді қараңыз).

Тиоколхикозидті қолдануға байланысты постмаркетингтік есептерде бауыр тарапынан бұзылулар туралы хабарланды. Тиоколхикозидпен бір мезгілде қабынуға қарсы стероидты емес дәрілерді немесе парацетамолды қабылдаған пациенттерде ауыр

жағдайлар (мысалы, шұғыл дамыған гепатит) тіркелді. Бауырдың зақымдану симптомдары пайда болған жағдайда пациенттер емдеуді тоқтатып, дәрігерге қаралуы керек (4.8-бөлімді қараңыз).

Тиоколхикозид эпилепсияға шалдыққан пациенттерде немесе эпилепсиялық ұстамалар қаупі бар пациенттерде құрысуды тудыруы мүмкін (4.8-бөлімді қараңыз).

Клиникаға дейінгі зерттеулерде тиоколхикозид метаболиттерінің бірі (SL59.0955) тәулігіне 2 рет 8 мг дозасын пероральді қолданғанда организмде қол жеткізілгеннен жоғары әсер ету деңгейінде анеуплоидиямен (бөлінетін жасушалардағы хромосомалар санының өзгеруі) байланысты болуы мүмкін екендігі көрсетілді (5.3-бөлімді қараңыз). Анеуплоидия тератогендіктің, эмбриоуыттылықтың/фетоуыттылықтың, өздігінен түсік тастаудың, сондай-ақ ерлер фертильділігінің бұзылуы анықталған қауіп факторы болып табылады. Теориялық тұрғыдан обырдың даму қаупі де артады. Сондықтан сақтық шарасы ретінде дозаны асырудан және/немесе ұзаққа созылатын емдеуден аулақ болу керек (4.2-бөлімді қараңыз).

Жүктілік кезіндегі ықтимал қауіп туралы және контрацепцияның тиімді әдістерін қолдану қажеттілігі жайлы пациенттер хабардар болуы керек.

Препараттың құрамында бір реттік дозада 1 ммольден кем (23 мг) натрий бар, яғни іс жүзінде натрий жоқ.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Дәрілік өзара әрекеттесу туралы деректер жоқ.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Жүкті әйелдерде тиоколхикозидті қолдану туралы мәліметтер шектеулі. Эмбрион мен шарана үшін әлеуетті қауіп белгісіз. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде тератогендік әсерлер байқалды (5.3-бөлімді қараңыз). Мускомед препараты жүктілік кезінде және контрацепцияны қолданбайтын бала туу жасындағы әйелдерге қарсы көрсетілімді (4.3-бөлімді қараңыз).

Бала емізу

Тиоколхикозид емшек сүтіне енетіндіктен, оны лактация кезінде қолдануға болмайды (4.3-бөлімді қараңыз).

Фертильділігі

Егеуқұйрықтарға жүргізілген фертильділік зерттеуінде 12 мг/кг дейінгі дозаларда (яғни клиникалық әсер тудырмайтын дозалар деңгейінде) фертильділіктің нашарлауы байқалмады. Тиоколхикозид және оның метаболиттері концентрацияның әртүрлі деңгейлерінде анеугендік белсенділікті көрсетеді, бұл адам фертильділігінің төмендеу қаупінің факторы болып табылады (5.3-бөлімді қараңыз).

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Препараттың автокөлікті жүргізу және механизмдерді басқару қабілетіне әсері туралы зерттеулер жүргізілген жоқ. Препаратты қолдану кезінде ұйқышылықтың пайда болу мүмкіндігіне байланысты автокөлік жүргізу және механизмдерді басқару кезінде сақ болу керек.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау мынадай критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ -ға дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ -ға дейін), сирек ($\geq 1/10000$ -нан $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ($< 1/10000$), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес)

Иммундық жүйе тарапынан: анафилаксиялық реакциялар, мысалы: жиі емес - қышыну; сирек - есекжем; өте сирек - гипотензия; жиілігі белгісіз - ангионевроздық ісіну және анафилаксиялық шокты қоса, анафилаксиялық реакциялар.

Тері және тері асты тіндері тарапынан: жиі емес - терінің аллергиялық реакциялары.

Жүйке жүйесі тарапынан: жиі - ұйқышылдық; сирек - ажитация және сананың шатасуы; жиілігі белгісіз - әдетте бұлшықет ішіне енгізгеннен кейін бірнеше минут ішінде болатын вазовагальді естен танумен байланысты немесе байланысты емес дімкәстік, құрысулар (4.4-бөлімді қараңыз).

Асқазан-ішек жолы тарапынан: жиі - диарея, гастралгия; жиі емес - жүрек айнуы, құсу; сирек - қыжыл.

Бауыр мен өт жолдары тарапынан: жиілігі белгісіз-бауырдың дәрілік зақымдануы (4.4-бөлімді қараңыз).

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

ДП «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркелгеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП-ның кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

Сондай-ақ, «РИН Фарм» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Сүйінбай д-лы, 222Б

Ұялы телефон: +7 701 786 33 98

электронды пошта: rvpharma@worldmedicine.kz

4.9 Артық дозалануы

Тиоколхикозид қабылдаған пациенттерде артық дозалану жағдайлары тіркелген жоқ.

Емі: симптоматикалық және мұқият медициналық бақылау (5.3-бөлімді қараңыз).

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Миорелаксанттар. Орталық әсер ететін миорелаксанттар. Орталықтан әсер ететін басқа препараттар. Тиоколхикозид.

АТХ M03BX05

Тиоколхикозид - миорелаксантты белсенділігі бар колхикозидтің жартылай синтетикалық сульфидті туындысы.

Тиоколхикозид *in vitro* жағдайында тек γ -амин май қышқылы рецепторларымен (ГАМК) және стрихнинге сезімтал глицин рецепторларымен байланысады. ГАМК-рецепторлардың антагонисі ретінде әсер ететін тиоколхикозид супраспинальді деңгейде реттеуші кешенді механизмдердің көмегімен өзінің тиімді миорелаксациялайтын әсерін көрсетуі мүмкін, алайда оның глицинергиялық әсер ету механизмі жоққа шығарылмайды. Тиоколхикозидтің ГАМК рецепторлармен өзара әрекеттесу сипаттамалары сапалы және сандық мағынада қан ағымындағы негізгі метаболит болып табылатын глюкуронид туындыларымен болатын сипаттамаға ұқсас (5.2-бөлімді қараңыз).

Тиоколхикозидтің және оның негізгі метаболитінің миорелаксациялайтын қасиеттері егеуқұйрықтар мен қояндарда *in vivo* жүргізілген бірнеше тәжірибелік модельдерде көрсетілді. Спинализациядан кейін егеуқұйрықтарда тиоколхикозидтің миорелаксациялайтын әсерінің болмауы препараттың басым супраспинальді әсері бар екенін көрсетеді.

Электроэнцефалографиялық зерттеулер тиоколхикозид пен оның негізгі метаболиті SL18.0740 тыныштандыратын әсер етпейтінін көрсетті.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңуі

Бұлшықет ішіне енгізгеннен кейін тиоколхикозидтің ең жоғары концентрациясына (C_{max}) 30 минут ішінде қол жеткізіледі және 4 мг дозаны енгізгеннен кейін 113 нг/мл және 8 мг дозаны енгізгеннен кейін 175 нг/мл құрайды. Тиісті AUC («концентрация-уақыт» қисығының астындағы аудан) мәндері 283 нг·сағ/мл және тиісінше 417 нг·сағ/мл құрайды.

Фармакологиялық белсенді SL18.0740 метаболит те дозаны енгізген соң 5 сағаттан кейін C_{max} 11,7 нг/мл және AUC 83 нг·сағ/мл кезінде анағұрлым төмен концентрацияларда анықталды.

SL59.0955 белсенді емес метаболиті бойынша деректер жоқ.

Таралуы

Тиоколхикозид таралуының болжамды көлемі 8 мг дәрілік затты бұлшықет ішіне енгізгеннен кейін шамамен 42,7 л құрайды. Жекелеген метаболиттер бойынша деректер жоқ.

Шығарылуы

Тиоколхикозидті бұлшықет ішіне енгізгеннен кейін болжамды жартылай шығарылу кезеңі 1,5 сағатты және плазмалық клиренсі 19,2 л/сағ құрайды.

5.3 Қауіпсіздік жөніндегі клиникаға дейінгі деректер

Тиоколхикозидтің бейіні парентеральді және пероральді қабылдағаннан кейін *in vitro* және *in vivo* деңгейінде бағаланды.

Тиоколхикозид егеуқұйрықтар мен приматтарда (адамнан басқа) 6 айға дейін пероральді қолданғанда, тіпті егеуқұйрықтарда күніне ≤ 2 мг/кг және приматтарда (адамнан басқа) тәулігіне $\leq 2,5$ мг/кг қайталанатын дозаларда енгізгенде және приматтарда 4 апта бойы күніне 0,5 мг/кг көп реттік дозаларды бұлшықет ішіне енгізгеннен кейін де жағымды болды.

Тиоколхикозидтің жоғары дозаларын пероральді қабылдау иттерде құсу, диарея және егеуқұйрықтарда, кеміргіштерде және кеміргіш емес жануарларда құрысуды тудырды. Пероральді қайта қолданғаннан кейін тиоколхикозид асқазан-ішек бұзылыстарын (энтерит, құсу) және бұлшықет ішіне қайта енгізгеннен кейін - құсуды туындатты.

Тиоколхикозидтің өзі бактерияларда гендік мутацияны (Эймс тесті), *in vitro* хромосомалардың зақымдануын (адамның лимфоциттеріндегі хромосомалық аберрациялар) немесе *in vivo* хромосомалардың зақымдануын (перитонеальді енгізгеннен кейін тышқандардың сүйек кемігінің жасушаларында *in vivo* микроядролық тест) туындатпайды.

Негізгі метаболит - глюкуроконъюгацияланған SL18.0740 - бактерияларда гендік мутацияны (Эймс тесті), *in vitro* хромосомалардың зақымдануын (адамның лимфоциттеріндегі *in vitro* микроядролық тест) немесе *in vivo* хромосомалардың зақымдануын (пероральді енгізгеннен кейін тышқандардың сүйек кемігінің жасушаларында *in vivo* микроядролық тест) туындатпайды. Микроядролар негізінен зақымдалған хромосомалардан туындаған, бұл анеуплоидиялық қасиеттерді көрсетеді. SL18.0740 анеуплоидиялық әсері *in vitro* талдауында байқалды және *in vivo* тесттеріндегі AUC плазмасының экспозициясы емдік дозаларды енгізгеннен кейін адам плазмасында байқалғанға қарағанда жоғары концентрацияларда (10 еседен астам) айқындалады.

3-деметилтиоколхицин-SL59.0955 бастапқыда пероральді қабылдағаннан кейін пайда болады, бұл *in vitro* (адамның лимфоциттеріндегі *in vitro* микроядролық тест) және *in vivo* (пероральді қабылдағаннан кейін егеуқұйрықтардың сүйек кемігінің жасушаларында *in vivo* микроядролық тест) хромосомаларды зақымдайды. Микроядролар негізінен хромосомалардың фрагменттерінен туындаған, бұл

анеуплоидиялық қасиеттерді көрсетеді. SL59.0955 анеуплоидиялық әсері *in vitro* талдауында байқалды және экспозиция *in vivo* тесті шеңберінде күніне 2 рет 8 мг емдік дозаларды пероральді қабылдағаннан кейін адам плазмасында байқалғанға жақын концентрация деңгейінде байқалды. Бөлінетін жасушалардағы анеуплоидиялық әсер анеуплоидті жасушалардың пайда болуына әкелуі мүмкін.

Анеуплоидия (хромосомалар санының өзгеруі) тератогендіктің, эмбриоуыттылықтың немесе өздігінен түсік тастаудың, сондай-ақ ерлер фертильділігінің бұзылуы мен обырдың даму ықтимал қауіп факторы болып табылады.

Бұлшықет ішіне енгізгеннен кейін 3-деметилтиоколхицин-SL59.0955 болуы ешқашан зерттелмеген, сондықтан оның осы енгізу жолында пайда болуын жоққа шығаруға болмайды.

Егеуқұйрықтарда тиоколхикозидтің 12 мг/кг дозасы фетоуыттылықпен бірге ауыр мальформацияны (өсудің тежелуі, эмбриондардың өлуі, гендерлік таралу жиілігінің бұзылуы) туындатты. Күніне 3 мг/кг дозасы уытты болып табылмайды.

Қояндарда тиоколхикозид күніне 24 мг/кг дозада аналық уыттылығын көрсетті. Сонымен қатар, басқа елеусіз ауытқулар анықталды (оссификацияның кідіруі).

Егеуқұйрықтардың фертильділігіне жүргізілген зерттеуде күніне 12 мг/кг дейінгі дозаларда, яғни клиникалық әсерін көрсетпейтін доза деңгейінде фертильділіктің нашарлауы байқалды. Тиоколхикозид және оның метаболиттері концентрацияның әртүрлі деңгейлерінде анеуплоидиялық белсенділікті көрсетеді, бұл адам фертильділігінің нашарлау қауіп факторы болып саналады.

Канцерогендік әлеует бағаланбады.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттардың тізбесі

Натрий хлориді

Хлорсутек қышқылы

Инъекцияға арналған су

6.2 Үйлесімсіздігі

Деректер жоқ.

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

2 мл препараттан түссіз шыныдан жасалған ампулаларға құйылған.

6 ампуладан пішінді ұяшықты қаптамаға салынған.

1 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан немесе онымен жұмыс істегеннен кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Утилизациялауға ерекше талаптар жоқ.

Қалған барлық дәрілік препарат пен қалдықтарды белгіленген тәртіппен жою керек.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж. А.Ш.»

15 Теммуз Мах., Джами Йолу Джад. № 50, Гюнешли, Багджылар, Стамбул, Түркия
Тел: +90 (212) 474 70 50, факс: +90 (212) 474 09 01, электронды пошта:
info@worldmedicine.com.tr

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:
«РИН Фарм» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Сүйінбай д-лы, 222Б
Тел/факс: 8 (7272) 529090, электронды пошта: rin_pharma@mail.ru

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

№ ҚР-ДЗ-5№121952

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ) КҮНІ

Бірінші тіркеу күні: 30 желтоқсан 2015
Тіркеуді (қайта тіркеуді) соңғы растау күні: 15.06.2021

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады