

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tiocolis, 4 mg, tabletki

Tiocolis, 8 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tiocolis, 4 mg:

Jedna tabletka zawiera 4 mg tiokolchikozydu (Thiocolchicoside).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 42,7 mg.

Tiocolis, 8 mg:

Jedna tabletka zawiera 8 mg tiokolchikozydu (Thiocolchicoside).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 85,4 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki okrągłe, obustronnie wypukłe, barwy żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie wspomagające bolesnych przykurczów mięśni w ostrych chorobach kręgosłupa, u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka oraz maksymalna dawka to 8 mg co 12 godzin (tj. 16 mg na dobę). Czas trwania leczenia jest ograniczony do 7 kolejnych dni.

Należy unikać dawek przekraczających zalecane dawki lub długotrwałego stosowania (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Produktu Tiocolis nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat (patrz punkt 5.3.), ze względów dotyczących bezpieczeństwa.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować Tiocolis:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.,
- w czasie całego okresu ciąży,
- w czasie karmienia piersią,
- u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących właściwej antykoncepcji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania tiokolchikozydu pacjentom z padaczką lub pacjentom z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia napadu padaczkowego. W przypadku wystąpienia napadu padaczkowego należy przerwać leczenie.

W przypadku wystąpienia biegunki dawkę należy zmniejszyć.

Jeżeli to konieczne, tabletki można przyjmować z lekami zobojętniającymi.

Badania przedkliniczne wykazały, że jeden z metabolitów tiokolchikozydu (SL59.0955) wywołuje aneuploidię (tj. nierówną liczbę chromosomów w dzielących się komórkach) w stężeniach zbliżonych do stężeń powodujących narażenie u ludzi, po stosowaniu tiokolchikozydu w dawkach 8 mg dwa razy na dobę doustnie (patrz punkt 5.3). Aneuploidia jest uważana za czynnik ryzyka teratogenności, toksyczności wobec zarodka lub płodu, samoistnego poronienia oraz zaburzenia płodności osobników męskich i potencjalnym czynnikiem ryzyka raka.

Jako postępowanie zapobiegawcze, należy unikać stosowania produktu w dawkach przekraczających zalecane dawki lub długotrwałego stosowania (patrz punkt 4.2).

Pacjenci powinni być dokładnie poinformowani o potencjalnym ryzyku dla ewentualnej ciąży oraz o stosowaniu skutecznej antykoncepcji.

Produkt zawiera laktozę. Produkt ten nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie dotyczy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania tiokolchikozydu u kobiet w ciąży. Dlatego potencjalne ryzyko dla zarodka i płodu nie jest znane.

Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne (patrz punkt 5.3).

Tiocolis jest przeciwwskazany w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących antykoncepcji (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Stosowanie tiokolchikozydu w czasie karmienia piersią jest przeciwwskazane, gdyż przenika on do mleka matki (patrz punkt 4.3).

Płodność

W badaniu płodności u szczurów, nie stwierdzono zaburzeń płodności po dawkach do 12 mg/kg mc., tj. w stężeniach niewywołujących żadnego działania klinicznego. Tiokolchikozyd i jego metabolity wywierają działanie aneugeniczne w różnych stężeniach, co jest czynnikiem ryzyka upośledzenia płodności u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych wskazujących, że tiokolchikozyd wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę urządzeń mechanicznych.

Jednakże obserwowano pojedyncze przypadki występowania senności. Dlatego u pacjentów planujących prowadzenie pojazdów mechanicznych, wykonywanie potencjalnie niebezpiecznych czynności lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, należy uwzględnić reakcję na ten produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą:

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$);
- bardzo rzadko ($\leq 1/10\,000$);
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

- Bardzo rzadko: reakcje alergiczne - pokrzywka, obrzęk Quinckiego
- Częstość nieznana: wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Rzadko: wysypka pęcherzykowa
- Bardzo rzadko: świąd, rumień, wysypka grudkowo-plamkowa

Zaburzenia żołądka i jelit

- Rzadko: ból w nadbrzuszu, biegunka, nudności i wymioty

Zaburzenia układu nerwowego

- Bardzo rzadko: senność
- Częstość nieznana: drgawki lub nawrot drgawek u pacjentów z padaczką

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Możliwe objawy ze strony układu pokarmowego takie jak biegunka lub wymioty.

Leczenie

W przypadku przedawkowania zaleca się nadzór medyczny i leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki zwiotczające o działaniu ośrodkowym.

Kod ATC: M03BX05

Działanie farmakologiczne analogu siarki naturalnie występującego glukozydu kolchicyny, tiokolchikozydu, polega na zwiotczaniu mięśni, zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Tłumi lub znacząco łagodzi napięcia wywołane centralnie: w spastycznych wzmożonych napięciach, obniża bierny opór mięśni podczas rozciągania oraz albo obniża, albo usuwa pozostałe napięcie. Działa także jak środek zwiotczający na mięśnie trzewne: zwłaszcza udowodnione dla macicy.

Z drugiej strony, tiokolchikozyd nie wykazuje efektu kuraryny, gdyż działa poprzez centralny układ nerwowy, a nie poprzez porażenie płytki motorycznej.

Farmakologiczny sposób działania tiokolchikozydu jest znany częściowo: najnowsze badania (2003 oraz 2007) pokazują, iż działanie zwiotczające mięśnie wynika z agonistycznego działania na receptory glicynowe znajdujące się głównie w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym. Dlatego też nie zaburza mimowolnej motoryki, nie wywołuje porażenia, tym samym nie powoduje żadnego ryzyka zaburzenia czynności oddechowych.

Tiokolchikozyd nie wpływa na układ krążenia. Ponadto, tiokolchikozyd działa także jako antagonist receptorów GABA (umiejscowionych głównie w korze mózgowej), działaniu temu przypisuje się farmakologiczne właściwości drgawkowe lub sprzyjające wystąpieniu drgawek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym C_{max} tiokolchikozydu wystąpiło po 30 minutach i osiągnęło wartość 113 ng/ml po dawce 4 mg oraz wartość 175 ng/ml po dawce 8 mg. Odpowiadające im wartości AUC wynoszą odpowiednio 283 ng.h/ml oraz 417 ng.h/ml.

Farmakologicznie czynny metabolit SL18.0740 zaobserwowano również w mniejszych stężeniach z C_{max} 11,7 ng/ml, występującym po 5 h po podaniu dawki leku oraz AUC o wartości 83 ng.h/ml. Nie są dostępne dane dotyczące nieaktywnego metabolitu SL59.0955.

Po podaniu doustnym tiokolchikozyd nie jest wykrywany w osoczu. Obserwowane są tylko jego dwa metabolity:

Farmakologicznie czynny metabolit SL18.0740 oraz nieaktywny metabolit SL59.0955.

W przypadku obu metabolitów, maksymalne stężenie w osoczu krwi występuje po 1 godzinie po podaniu tiokolchikozydu. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 8 mg tiokolchikozydu, wartości C_{max} oraz AUC dla SL18.0740 wynoszą odpowiednio około 60 ng/ml oraz 130 ng.h/ml. W przypadku SL59.0955 wartości te są znacznie mniejsze: C_{max} wynosi około 13 ng.h/ml, AUC mieści się w zakresie od 15,5 ng.h/ml (do 3h) do 39,7 ng.h/ml (do 24h).

Dystrybucja

Pozorną objętość dystrybucji tiokolchikozydu szacuje się na około 42,7 l po domięśniowym podaniu 8 mg tiokolchikozydu. Brak danych dotyczących obu metabolitów.

Metabolizm

Po podaniu doustnym, tiokolchikozyd jest najpierw metabolizowany do aglikonu 3-demetylotiokolchicyny lub SL59.0955. Etap ten występuje głównie w wyniku metabolizmu jelitowego, co wyjaśnia brak cyrkulacji niezmienionego tiokolchikozydu po tej drodze podania. SL59.0955 jest następnie sprzęgany z kwasem glukuronowym do SL18.0740, który ma równie silne działanie farmakologiczne jak tiokolchikozyd, wspomaga więc działanie farmakologiczne tiokolchikozydu po podaniu doustnym. SL59.0955 jest również demetylowany do dwumetylotiokolchicyny.

Eliminacja

Po podaniu domięśniowym pozorny $t_{1/2}$ tiokolchikozydu wynosi 1,5 h, a klirens osoczowy wynosi 19,2 l/h.

Po podaniu doustnym całkowita radioaktywność jest wydalana głównie z kałem (79%), podczas gdy z moczem jest wydalana jedynie w 20%. Nie stwierdzono obecności niezmienionego tiokolchikozydu w kale ani w moczu. Stwierdzono występowanie SL18.0740 oraz SL59.0955 w moczu i kale, podczas gdy dwumetylotiokolchicynę odzyskano tylko w kale.

Po doustnym podaniu tiokolchikozydu jego metabolit SL18.0740 jest wydalany z pozornym $t_{1/2}$ w zakresie od 3,2 do 7 godzin, a $t_{1/2}$ metabolitu SL59.0955 wynosi średnio 0,8 h.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil tiokolchikozydu był oceniany *in vitro* oraz *in vivo* po podaniu parenteralnym oraz doustnym.

Tiokolchikozyd był dobrze tolerowany po podawaniu doustnym przez okres do 6 miesięcy, zarówno u szczurów jak i u naczelnych innych niż człowiek, w powtarzalnych dawkach mniejszych lub równych 2 mg/kg mc./dobę u szczurów oraz w dawkach mniejszych lub równych 2,5 mg/kg mc./dobę u naczelnych innych niż człowiek, oraz po podawaniu domięśniowym u naczelnych w powtarzalnych dawkach do 0,5 mg/kg mc./dobę przez 4 tygodnie.

Tiokolchikozyd w dużych dawkach po jednorazowym podaniu doustnym wywołał wymioty u psów, biegunkę u szczurów oraz konwulsje, zarówno u gryzoni, jak i u niegryzoni.

Po wielokrotnym podaniu, tiokolchikozyd po podaniu doustnym wywołał zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zapalenie jelit, wymioty) a po podaniu domięśniowym wymioty.

Sam tiokolchikozyd nie wywoływał mutacji genów u bakterii (test Ames), uszkodzenia chromosomów *in vitro* (badanie aberracji chromosomowych w ludzkich limfocytach) oraz uszkodzenia chromosomów *in vivo* (mikrojądrowe badanie *in vivo* w szpiku kostnym myszy z podawaniem dootrzewnowym).

Główny metabolit sprzężony z kwasem glukuronowym SL18.0740 nie wywoływał mutacji genów u bakterii (test Ames); jednak wywoływał uszkodzenia chromosomów *in vitro* (w teście mikrojądrowym *in vitro* na ludzkich limfocytach) oraz uszkodzenia chromosomów *in vivo* (mikrojądrowe badanie *in vivo* w szpiku kostnym myszy z podawaniem doustnym).

Mikrojądra powstawały głównie w wyniku utraty chromosomu (mikrojądra centromerycznie pozytywne po barwieniu centromeru metodą FISH), co sugeruje właściwości aneugeniczne. Działanie aneugeniczne SL18.0740 obserwowano w badaniu *in vitro* oraz w badaniu *in vivo* przy ekspozycji osoczowej AUC większej (ponad dziesięciokrotne w oparciu o AUC) niż ekspozycja obserwowana w osoczu ludzkim, po podaniu dawek terapeutycznych.

Metabolit aglikonu 3-demetylotiokolchicyna - SL59.0955, który powstaje głównie po podaniu doustnym, wywoływał uszkodzenia chromosomów *in vitro* (w badaniu mikrojądrowym *in vitro* na ludzkich limfocytach) oraz uszkodzenia chromosomów *in vivo* (doustny test mikrojądrowy *in vivo* w

szczurzym szpiku kostnym po podaniu doustnym). Mikrojądra powstawały głównie w wyniku utraty chromosomu (mikrojądro centromerycznie pozytywne po barwieniu centromeru metodą FISH lub CREST), co sugeruje właściwości aneugeniczne. Działanie aneugeniczne SL59.0955 obserwowano w badaniu *in vitro* oraz w badaniu *in vivo* przy ekspozycji osoczowej AUC, zbliżonej do ekspozycji obserwowanej w osoczu ludzkim po podaniu dawek terapeutycznych 8 mg dwa razy na dobę doustnie. Działanie aneugeniczne w dzielących się komórkach może skutkować komórkami aneuploidalnymi. Aneuploidia jest zmianą liczby chromosomów i utratą heterozygotyczności, która jest traktowana jako czynnik ryzyka teratogenności, embriotoksyczności/poronienia samoistnego i zaburzeń płodności osobników męskich, gdy dotyczy komórek rozrodczych lub potencjalny czynnik ryzyka raka, gdy dotyczy komórek somatycznych.

Obecność metabolitu aglikonu 3-demetylotiokolchicyny - SL59.0955, po podaniu domięśniowym nigdy nie została oceniona, tym samym jego powstawanie po tej drodze podania nie może być wykluczone.

U szczurów dawka doustna 12 mg/kg mc./dobę tiokolchikozydu spowodowała ciężkie wady rozwojowe łącznie z fetotoksycznością (opóźniony wzrost, śmierć zarodka, zaburzenie współczynnika rozkładu płci). Dawką pozbawioną toksycznego działania była dawka 3 mg/kg mc./dobę.

U królików, tiokolchikozyd wykazał toksyczność wobec ciężarnych samic, począwszy od dawek 24 mg/kg mc./dobę. Ponadto obserwowano drobne nieprawidłowości (nadliczbowe żebra, opóźnione kostnienie).

W badaniach płodności u szczurów, nie stwierdzono zaburzeń płodności po dawkach do 12 mg/kg mc./dobę, tj. w dawkach nie mających działania klinicznego. Tiokolchikozyd i jego metabolity mają działanie aneugeniczne w różnych stężeniach, co jest traktowane jako czynnik ryzyka upośledzenia płodności człowieka.

Nie oceniano potencjalnego działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna typ 101
Celuloza mikrokrystaliczna typ 102
Powidon (Ty K30)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon (Typ A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Tiocolis, 4 mg - 2 lata
Tiocolis, 8 mg - 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Tiocolis, 4 mg: 10, 14, 20, 28 lub 30 tabletek.

Tiocolis, 8 mg: 14, 20, 28 lub 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 24311 (Tiocolis, 4 mg)

Pozwolenie nr: 24312 (Tiocolis, 8 mg)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017.10.05

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2022.11.24

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO