CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relacon, 8 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 8 mg tiokolchikozydu (*Thiocolchicosidum*) w postaci tiokolchikozydu krystalizowanego z etanolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Jedna tabletka zawiera 25 mg izomaltu (E 953)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki
Tabletki okrągłe, obustronnie wypukłe, barwy żółtej lub prawie żółtej o średnicy 8 mm i grubości 4 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie wspomagające bolesnych przykurczów mięśni w ostrych chorobach kręgosłupa u osób dorosłych (w wieku powyżej 18 lat).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zalecana oraz maksymalna dawka to 8 mg co 12 godzin (tj. 16 mg na dobę). Nie wolno przekraczać czasu leczenia, który wynosi 7 kolejnych dni.

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

Brak jest danych klinicznych pozwalających na określenie minimalnego odstępu czasowego między kolejnymi cyklami leczenia w przypadku nawrotu objawów.

Dzieci i młodzież
Produktu leczniczego Relacon nie należy stosować u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz również punkt 5.3) ze względów dotyczących bezpieczeństwa.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Tabletki należy połykać, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować produktu leczniczego Relacon:
- 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.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Izomalt (E 953)
Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

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).

Produkt leczniczy Relacon jest przeciwwskazany w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących 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 obsługiwania maszyn

Brak danych wskazujących, że tiokolchikozyd wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Jednakże obserwowano pojedyncze przypadki występowania senności. Dlatego u pacjentów planujących prowadzenie pojazdów, wykonywanie potencjalnie niebezpiecznych czynności lub obsługiwanie maszyn należy uwzględnić reakcję na ten produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych podana jest zgodnie z następującą konwencją:
- często (≥ 1/100 do < 1/10);
- niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100);
- rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000);
- bardzo rzadko (≤ 1/10 000);
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Grupa układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje alergiczne: pokrzywka, obrzęk Quinckego
	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 nawrót 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 jako lek 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 (z lat 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 antagonista 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 24 h).

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 (SL59.0955, często określanego jako M2). Etap ten występuje głównie w wyniku metabolizmu jelitowego, co wyjaśnia brak cyrkulacji niezmienionego tiokolchikozydu po tej drodze podania. SL59.0955 podlega kolejnym przemianom:

- sprzęganie z kwasem glukuronowym do SL18.0740 (inaczej M1), który ma równie silne działanie farmakologiczne jak tiokolchikozyd - wspomaga więc działanie farmakologiczne tiokolchikozydu po podaniu doustnym.
- demetylacja 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 dwudemetylotiokolchicynę 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. na dobę u szczurów oraz w dawkach mniejszych lub równych 2,5 mg/kg mc. na dobę u naczelnych innych niż człowiek, oraz po podawaniu domięśniowym u naczelnych w powtarzalnych dawkach do 0,5 mg/kg mc. na 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 innych zwierząt.

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 Amesa), uszkodzenia chromosomów *in vitro* (badanie aberracji chromosomowych w ludzkich limfocytach) ani 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 Amesa), 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 rozwoju raka, gdy dotyczy komórek somatycznych.

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

U szczurów dawka doustna 12 mg/kg mc. na 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. na dobę.

U królików tiokolchikozyd wykazał toksyczność wobec ciężarnych samic, począwszy od dawek 24 mg/kg mc. na 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. na dobę, tj. w dawkach niemających 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

Wapnia wodorofosforan
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Izomalt (E 953)
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 102)
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 14 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:

Solinea Sp. z o.o.
Elizówka, ul. Szafranowa 6
21-003 Ciecierzyn

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO