

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Relmus 4 mg / 2 ml solução injetável

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de Relmus 4 mg / 2 ml solução injetável contém 2 mg de tiocolquicosido.

Cada ampola de 2 ml contém 4 mg de tiocolquicosido.

Excipiente (s) com efeito conhecido:

Cada ml de Relmus 4 mg / 2 ml solução injetável contém 8,4 mg de cloreto de sódio que corresponde a 3,3 mg de sódio.

Cada ampola de 2 ml contém 6,6 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução amarela transparente.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento adjuvante de contraturas musculares dolorosas na patologia aguda da coluna vertebral em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada e máxima é de 4 mg a cada 12 horas (isto é, 8 mg por dia). A duração do tratamento está limitada a 5 dias consecutivos.

Devem ser evitadas doses superiores às recomendadas ou a utilização a longo prazo (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

Relmus não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 16 anos devido a questões de segurança (ver secção 5.3).

#### 4.3 Contraindicações

O tiocolquicosido não deve ser utilizado

- em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- durante todo o período da gravidez
- durante a amamentação
- em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tiocolquicosido pode provocar convulsões em doentes com epilepsia ou com tendência para convulsões.

Os estudos pré-clínicos mostraram que um dos metabolitos de tiocolquicosido (SL59.0955) induziu aneuploidia (isto é, número desigual de cromossomas em células em divisão) em concentrações próximas da exposição em humanos observadas em doses de 8 mg duas vezes ao dia por via oral (ver secção 5.3). A aneuploidia é considerada um fator de risco para teratogenicidade, embrio/fetotoxicidade, aborto espontâneo e problemas de fertilidade nos homens e um fator de risco potencial para cancro. Como medida de precaução, a utilização do medicamento em doses que excedam a dose recomendada ou o uso a longo prazo devem ser evitados (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser cuidadosamente informados sobre o risco potencial de uma possível gravidez e sobre as medidas de contraceção eficazes a seguir.

Devido a casos de reações vasovagais, o doente deve ser monitorizado após a injeção (ver secção 4.8)

Têm sido notificados casos de lesões hepáticas pós-comercialização com tiocolquicosido. Têm sido notificados casos graves (p.ex. hepatite fulminante) em doentes que tomam concomitantemente AINEs ou paracetamol. Os doentes devem ser alertados para interromper o tratamento e contactar o seu médico se os sinais e sintomas de lesão hepática se desenvolverem (ver secção 4.8).

Este medicamento contém 3,3 mg de sódio por ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio". É necessário ter em consideração a interferência com os testes de diagnóstico laboratorial.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não são conhecidas.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

#### Gravidez

Os dados sobre a utilização de tiocolquicosido em mulheres grávidas são limitados. Por conseguinte, os potenciais perigos para o embrião e feto não são conhecidos.

Os estudos em animais revelaram efeitos teratogénicos (ver secção 5.3).

Relmus está contra-indicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos (ver secção 4.3).

#### Amamentação

Uma vez que passa para o leite materno, o uso de tiocolquicosido está contra-indicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

#### Fertilidade

Num estudo de fertilidade realizado em ratos, não foi observado qualquer alteração na fertilidade em doses até 12 mg/kg, isto é, em níveis de doses que não induzam qualquer efeito clínico. O tiocolquicosido e respetivos metabolitos exercem atividade aneugénica em diferentes níveis de concentração, o que representa um fator de risco para alterações na fertilidade nos humanos (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não há dados disponíveis sobre o seu efeito na condução de veículos e utilização de máquinas. Estudos clínicos concluíram que o tiocolquicosido não tem efeito na função psicomotora. Contudo pode ocorrer frequentemente sonolência, o que tem de ser tomado em consideração quando da condução de veículos e utilização de máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são apresentados por cada classe de frequência classificada como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

##### Doenças do sistema imunitário

Reações anafiláticas tais como:

Pouco frequentes: prurido

Raros: urticária

Desconhecido: angioedema, reações anafiláticas, choque anafilático após administração intramuscular.

##### Doenças do sistema nervoso

Frequentemente: sonolência

Desconhecido: síncope vasovagal, que ocorre normalmente nos minutos seguintes à administração da injeção intramuscular, convulsões.

##### Doenças gastrointestinais

Frequentemente: diarreia (ver secção 4.4), gastralgia

Pouco frequentes: náuseas, vómitos

#### Afeções hepatobiliares

Desconhecido: lesão hepática induzida pelo fármaco e hepatite citolítica e colestática (ver secção 4.4).

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: reações alérgicas cutâneas

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

#### INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não foram descritos sintomas específicos de sobredosagem em doentes tratados com tiocolquicosido.

No caso de ocorrer sobredosagem, recomendam-se medidas sintomáticas e vigilância médica (ver secção 5.3).

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.3.1 - Sistema nervoso central. Relaxantes musculares. Ação central

Grupo ATC: M03B X05

O tiocolquicosido é um derivado sulfurado semissintético do colquicosido, com atividade farmacológica miorreloxante.

In vitro, o tiocolquicosido só se liga ao GABA-A e recetores de glicina sensíveis à estricnina. Os efeitos miorreloxantes do tiocolquicosido, atuando como um antagonista dos recetores

GABA-A, podem manifestar-se ao nível supraespinal, através de mecanismos de regulação complexos, embora não se possa excluir um mecanismo de ação glicerinérgico. As características da interação do tiocolquicosido com os recetores GABA-A são qualitativa e quantitativamente partilhadas pelo principal metabolito circulante, o derivado glucurónico (ver secção 5.2).

In vivo, as propriedades miorrelaxantes do tiocolquicosido e do seu principal metabolito ficaram demonstradas em vários modelos predictivos de ratos e ratinhos. A ausência de efeito miorrelaxante nos ratos com medula seccionada sugere uma predominância de ação supraespinal deste composto.

Após administração oral, subcutânea, intraperitoneal e intramuscular, verificou-se que o tiocolquicosido possui ação anti-inflamatória e analgésica, em vários modelos experimentais. Além disso, em estudos fármaco-eletrencefalográficos, verificou-se que o tiocolquicosido e o seu metabolito principal não têm qualquer efeito sedativo.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

- Após administração IM, a C<sub>max</sub> de tiocolquicosido ocorre em 30 min e atinge valores de 113 ng/ml após uma dose de 4 mg e 175 ng/ml após uma dose de 8 mg. Os valores correspondentes de AUC são, respetivamente, 283 e 417 ng.h/m.

O metabolito farmacologicamente ativo SL18.0740 é também observado em concentrações mais baixas com uma C<sub>max</sub> de 11,7 ng/ml 5 h após a dose e uma AUC de 83 ng.h/ml.

Não existem dados disponíveis para o metabolito inativo SL59.0955.

- Após administração oral, não é detetado qualquer tiocolquicosido no plasma. Apenas são observados dois metabolitos:

O metabolito farmacologicamente ativo SL18.0740 e um metabolito inativo SL59.0955. Para ambos os metabolitos, as concentrações plasmáticas máximas ocorrem 1 hora após a administração de tiocolquicosido. Após uma dose única oral de 8 mg de tiocolquicosido, a C<sub>max</sub> e AUC de SL18.0740 são de cerca de 60 ng/ml e 130 ng.h/ml, respetivamente. Para o SL59.0955 estes valores são muito inferiores: C<sub>max</sub> de cerca de 13 ng/ml e AUC entre 15,5 ng.h/ml (até 3 h) e 39,7 ng.h/ml (até 24 h).

### Distribuição

O volume aparente de distribuição de tiocolquicosido é calculado em cerca de 42,7 l após uma administração IM de 8 mg. Não existem dados disponíveis para ambos os metabolitos.

### Biotransformação

Após administração oral, o tiocolquicosido é primeiro metabolizado na aglicão 3-demetilcolquicina ou SL59.0955. Este passo ocorre sobretudo através do metabolismo intestinal, o que explica a falta de tiocolquicosido inalterado em circulação através desta via de administração.

O SL59.0955 é então glucoroconjugado em SL18.0740, que tem atividade farmacológica equipotente ao tiocolquicosido e, portanto, suporta a atividade farmacológica após administração oral de tiocolquicosido. O SL59.0955 passa também por uma demetilação para didemetil-tiocolquicina.

### Eliminação

- Após administração IM, o t<sub>1/2</sub> aparente de tiocolquicosido é de 1,5 h e a depuração plasmática é de 19,2 l/h.
  - Após administração oral, a radioatividade total é sobretudo excretada nas fezes (79%), enquanto a excreção urinária representa apenas 20%. Não é excretado qualquer tiocolquicosido inalterado quer na urina quer nas fezes. O SL18.0740 e o SL59.0955 encontram-se na urina e nas fezes, enquanto a didemetil-tiocolquicina se encontra apenas nas fezes.
- Após a administração oral de tiocolquicosido, o metabolito SL18.0740 é eliminado com um t<sub>1/2</sub> aparente variando entre 3,2 a 7 horas e o metabolito SL59.0955 tem um t<sub>1/2</sub> médio de 0,8 h.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

O perfil do tiocolquicosido foi avaliado in vitro e in vivo após administração parentérica e oral.

O tiocolquicosido foi bem tolerado após administração oral por períodos de até 6 meses quer em ratos e primatas não humanos, quando administrado em doses repetidas inferiores ou iguais a 2 mg/kg/dia em ratos e 2,5 mg/kg/dia em primatas não humanos, e pela via intramuscular nos primatas em doses repetidas até 0,5 mg/kg/dia durante 4 semanas.

Em doses elevadas, o tiocolquicosido induziu emese em cães, diarreia em ratos e convulsões quer em roedores e não roedores após administração aguda por via oral.

Após administração repetida, o tiocolquicosido induziu alterações gastrointestinais (enterite, emese) por via oral e emese por via IM.

O tiocolquicosido em si não induziu mutação genética em bactérias (teste de Ames), danos cromossómicos in vitro (teste de aberração cromossómicas em linfócitos humanos) e danos cromossómicos in vivo (micronúcleo in vivo na medula de ratinhos administrado por via intraperitoneal).

O principal metabolito glucoroconjugado SL18.0740 não induziu mutação genética em bactérias (teste de Ames); no entanto, induziu danos nos cromossomas in vitro (teste de micronúcleo in vitro em linfócitos humanos) e danos em cromossomas in vivo (teste de micronúcleo in vivo em medula de ratinhos administrado oralmente). Os micronúcleos resultaram predominantemente da perda de cromossomas (micronúcleos com centrómero positivo após coloração de centrómero com hibridização in situ fluorescente [FISH]), sugerindo propriedades aneugénicas. O efeito aneugénico de SL18.0740 foi observado em concentrações no teste in vitro e exposições plasmáticas de AUC no teste in vivo superiores (mais de 10 vezes com base na AUC) do que as observadas no plasma humano em doses terapêuticas.

O metabolito de aglicão (3-demetiltiocolquicina-SL59.0955) formado sobretudo após administração oral induziu danos nos cromossomas in vitro (teste de micronúcleo in vitro em linfócitos humanos) e danos nos cromossomas in vivo (teste de micronúcleo oral in vivo em medula óssea de ratos administrado oralmente). Os micronúcleos resultaram predominantemente da perda de cromossomas (micronúcleos com centrómero positivo após coloração de centrómero FISH ou CREST), sugerindo propriedades aneugénicas. O efeito aneugénico de SL59.0955 foi observado em concentrações no teste in vitro e em exposições de teste in vivo próximas das observadas no plasma humano em doses terapêuticas de 8 mg duas vezes ao dia por via oral. O efeito aneugénico nas células em divisão poderá resultar em

células aneuplóides. A aneuploidia é uma modificação do número de cromossomas e perda de heterozigosidade, que é reconhecida como um fator de risco para a teratogenicidade, embriotoxicidade/aborto espontâneo, problemas de fertilidade nos homens, com impacto nas células germinativas e um potencial fator de risco para cancro com impacto nas células somáticas. A presença do metabolito de aglicão (3-demetiltiocolquicina-SL59.0955) após administração intramuscular nunca foi avaliada, por conseguinte, a sua formação utilizando esta via de administração não pode ser excluída.

Nos ratos, uma dose oral de 12 mg/kg/dia de tiocolquicosido causou malformações graves juntamente com fetotoxicidade (atrasos no crescimento, morte do embrião, problemas da taxa de distribuição de género). A dose sem efeitos tóxicos foi de 3 mg/kg/dia.

Em coelhos, o tiocolquicosido apresentou maternotoxicidade a partir de 24 mg/kg/dia. Além disso, foram observadas anomalias menores (costelas supranumerárias, atrasos na ossificação).

Num estudo de fertilidade realizado em ratos, não foi observado qualquer problema de fertilidade em doses até 12 mg/kg/dia, isto é, em níveis de doses que não induzam qualquer efeito clínico. O tiocolquicosido e respetivos metabolitos exercem atividade aneugénica em diferentes níveis de concentração, o que representa um fator de risco de problemas de fertilidade nos humanos.

O potencial carcinogénico não foi avaliado.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio  
Água para preparações injetáveis  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH).

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Caixas de cartão com 6 e 10 ampolas de vidro tipo I transparente, gravadas.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Empreendimento Lagoas Park - Edifício 7, 3º Piso  
2740-244 Porto Salvo  
Portugal

#### 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº registo: 8181602 - 2 ml de solução injetável, 4 mg/2ml, 6 ampolas de vidro tipo I transparente

Nº registo: 5605852 - 2 ml de solução injetável, 4 mg/2ml, 10 ampolas de vidro tipo I

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 6 de novembro de 1967

Data de revisão: 17 de julho de 2003

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO