

Приложение III

**Поправки на съответните точки в кратката характеристика на
продукта, данните върху опаковката и листовката**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

[трябва да се включат дадените по-долу изрази]

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

[текущо одобрените показания трябва да бъдат заличени и заменени със следното]

Адювантно лечение на болезнени мускулни контрактури при остра гръбначно-мозъчна патология при възрастни и юноши на 16 години и по-големи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

[текущо одобрените изрази трябва да бъдат заличени и заменени със следното]

Дозировка

o За пероралната форма 4 mg и 8 mg:

Препоръчителната и максимална доза е 8 mg на всеки 12 часа (т.е. 16 mg на ден). Продължителността на лечението е ограничена до 7 последователни дни.

o За интрамускулната форма:

Препоръчителната и максимална доза е 4 mg на всеки 12 часа (т.е. 8 mg на ден). Продължителността на лечението е ограничена до 5 последователни дни.

o И за двете форми - перорална и интрамускулна:

Дози, надвишаващи препоръчителните дози, или продължителна употреба трябва да се избягват (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

<Свободно избрано име> не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 16 години поради съображения за безопасност (вж. точка 5.3).

Начин на приложение

[да се попълни според местните изисквания]

4.3 Противопоказания

[трябва да се включат дадените по-долу изрази]

Тиоколхикозид не трябва да се употребява

- при пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- през целия период на бременност
- по време на лактация
- при жени с детероден потенциал, които не прилагат противозачатъчни мерки.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

[трябва да се включат дадените по-долу изрази]

[...]

Предклиничните проучвания показват, че един от метаболитите на тиоколхикозид (SL59.0955) причинява анеуплоидия (т.е. неравен брой хромозоми в дялящи се клетки) в концентрации, близки до експозицията при хора, наблюдавани при дози 8 mg два пъти дневно перорално (вж. точка 5.3). Анеуплоидията се счита за рисков фактор за тератогенност, ембрионална/фетална токсичност, спонтанен аборт и нарушен фертилитет при мъже, както и потенциален рисков фактор за рак. Като предпазна мярка, употребата на продукта в дози, надвишаващи препоръчителните дози, или продължителна употреба трябва да се избягват (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат внимателно информирани за потенциалния риск при възможна бременност и за ефективните противозачатъчни мерки, които трябва да се вземат.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

[текущо одобрените изрази трябва да бъдат изтрети и заменени със следното]

[...]

Бременност

Има ограничени данни от употребата на тиоколхикозид при бременни жени. Поради това потенциалните рискове за ембриона и плода не са известни.

Проучванията при животни показват тератогенни ефекти (вж. точка 5.3).

<Свободно избрано име> е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не прилагат противозачатъчни мерки (вж. точка 4.3).

Кърмене

Тъй като тиоколхикозид преминава в кърмата на майката, употребата му е противопоказана по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

При проучване на фертилитета при плъхове, не се наблюдава нарушение на фертилитета при дози до 12 mg/kg, т.е. при нива на дозите, които не индуцират клиничен ефект. Тиоколхикозид и неговите метаболити притежават анеугенно действие при различни нива на концентрация, което е рисков фактор за увреждане на фертилитета при хора (вж. точка 5.3).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

[...]

[трябва да се включат дадените по-долу изрази]

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V*.

[*За печатния материал, моля, вижте указанията в аотириания шаблон на QRD.]

[...]

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.2 Фармакокинетични свойства

[текущо одобрените изрази трябва да бъдат изтрети и заменени със следното]

Абсорбция

- След *i.m.* приложение, *C_{max}* на тиоколхикозид се получава след 30 min и достига стойности 113 ng/ml след доза от 4 mg и 175 ng/ml след доза от 8 mg. Стойностите на AUC за тези дози са съответно 283 и 417 ng.h/ml.

Фармакологично активният метаболит SL18.0740 се наблюдава и при по-ниски концентрации с *C_{max}* от 11,7 ng/ml 5 ч след приема и AUC от 83 ng.h/ml.

Липсват данни за неактивния метаболит SL59.0955.

- След перорално приложение в плазмата не се открива тиоколхикозид. Наблюдават се само два метаболита:

фармакологично активният метаболит SL18.0740 и неактивният метаболит SL59.0955. И при двата метаболита максималната плазмена концентрация се получава 1 час след приложението на тиоколхикозид. След единична перорална доза от 8 mg тиоколхикозид *C_{max}* и AUC на SL18.0740 са съответно около 60 ng/ml и 130 ng.h/ml. За SL59.0955 тези стойности са много по-ниски: *C_{max}* около 13 ng/ml и AUC в диапазона от 15,5 ng.h/ml (до 3 ч.) до 39,7 ng.h/ml (до 24 ч).

Разпределение

Привидният обем на разпределение на тиоколхикозид се определя на около 42,7 l след интравенно приложение на 8 mg. Липсват данни и за двата метаболита.

Биотрансформация

След перорално приложение тиоколхикозид първо се метаболизира в агликон 3-деметилтиоколхицин или SL59.0955. Тази стъпка се реализира основно чрез чревния метаболизъм, което обяснява липсата на циркулиращ непроменен тиоколхикозид при този път на приложение.

След това SL59.0955 се глюкуронира в SL18.0740, който притежава еквипотентна фармакологична активност с тиоколхикозид и така поддържа фармакологичната активност след перорално приложение на тиоколхикозид. SL59.0955 се и деметилира в дидеметил-тиоколхицин.

Елиминиране

- След интравенно приложение привидният $t_{1/2}$ на тиоколхикозид е 1,5 ч, а плазменният клирънс 19,2 l/ч.

- След перорално приложение, общата радиоактивност се екскретира основно във фекалиите (79%), докато екскрецията в урината представлява само 20%. И в урината, и във фекалиите не се екскретира непроменен тиоколхикозид. SL18.0740 и SL59.0955 се откриват в урината и фекалиите, докато дидеметил-тиоколхицин се открива само във фекалиите.

След перорално приложение на тиоколхикозид, метаболитът SL18.0740 се елиминира с привиден $t_{1/2}$ в диапазона от 3,2 до 7 часа, а метаболитът SL59.0955 има $t_{1/2}$ средно 0,8 ч.

5.3 Предклинични данни за безопасност

[текущо одобрените изрази трябва да бъдат изтрети и заменени със следното]

Профилът на тиоколхикозид е оценяван *in vitro*, и *in vivo* след парентерално и перорално приложение.

Тиоколхикозид се понася добре след перорално приложение за периоди до 6 месеца както при плъхове, така и при нечовекоподобни маймуни, когато се прилага в многократни дози по-малки или равни на 2 mg/kg/ден при плъхове и по-малки или равни на 2,5 mg/kg/day при нечовекоподобни маймуни, и по интравенно приложение при маймуни в многократни дози до 0,5 mg/kg/ден за 4 седмици.

Във високи дози, тиоколхикозид предизвиква повръщане при кучета, диария при плъхове и конвулсии едновременно при гризачи и негризачи след остро приложение по перорален път.

След многократно приложение, тиоколхикозид индуцира стомашно-чревни нарушения (ентерит, повръщане) при перорален път на приложение и повръщане при *i.m.* път.

Самият тиоколхикозид не предизвиква генна мутация в бактерии (тест на Ames), *in vitro* хромозомно увреждане (тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити) и *in vivo* хромозомно увреждане (*in vivo* микроядра в миши костен мозък, приложен интраперитонеално).

Основният глюкуро-конюгиран метаболит SL18.0740 не индуцира генна мутация в бактерии (Ames тест); той, обаче, индуцира *in vitro* хромозомно увреждане (*in vitro* микроядрен тест с човешки лимфоцити) и *in vivo* хромозомно увреждане (*in vivo* микроядрен тест в миши костен мозък, приложен перорално). Микроядрата са предимно резултат на хромозомна загуба (положителни за центромер микроядра след центромерно оцветяване по FISH), което предполага анеугенни свойства. Анеугенното действие на SL18.0740 се наблюдава при концентрации в теста *in vitro* и при AUC плазмена експозиция при *in vivo* теста по-високи

(повече от 10 пъти на базата на AUC), отколкото наблюдаваните в човешка плазма в терапевтични дози.

Агликом метаболитът (3-деметилтиоколхицин-SL59.0955), формиран основно след перорално приложение, индуцира *in vitro* хромозомно увреждане (*in vitro* микроядрен тест с човешки лимфоцити) и *in vivo* хромозомно увреждане (*in vivo* перорален микроядрен тест в миши костен мозък, приложен перорално). Микроядрата са предимно резултат на хромозомна загуба (положителни за центромер микроядра след центромерно оцветяване по FISH или CREST), което предполага анеугенни свойства. Анеугеният ефект на SL59.0955 се наблюдава при концентрации в теста *in vitro* и при експозиция при *in vivo* теста близки до наблюдаваните в човешка плазма в терапевтични дози 8 mg два пъти дневно перорално. Анеугеният ефект при делящи се клетки може да доведе до анеуплоидни клетки. Анеуплоидността представлява промяна в броя на хромозомите и загуба на хетерозиготност, което се приема за рисков фактор за тератогенност, ембриотоксичност/ спонтанен аборт, нарушен мъжки фертилитет, когато се засягат зародишни клетки, и потенциален рисков фактор за рак, когато се засягат соматични клетки. Наличието на агликом метаболит (3-деметилтиоколхицин-SL59.0955) след интрамускулно приложение никога не е било оценявано, поради което формирането му при използване на този път на приложение не може да бъде изключено.

При плъхове, перорална доза 12 mg/kg/ден тиоколхикозид причинява съществени малформации заедно с фетотоксичност (забавен растеж, смърт на ембриона, увреждане на честотата на разпределението по полове). Дозата без токсичен ефект е 3 mg/kg/ден.

При зайци, тиоколхикозид показва токсичност за майката, започваща от 24 mg/kg/ден. Освен това се наблюдават и малки аномалии (допълнителни ребра, забавена осификация).

При проучване на фертилитета при плъхове, не се наблюдава нарушение на фертилитета при дози до 12 mg/kg/ден, т.е. при дозови нива, които не индуцират клиничен ефект. Тиоколхикозид и неговите метаболити притежават анеугенна активност при различни нива на концентрация, което е рисков фактор за увреждане на фертилитета при хора. Карциногенният потенциал не е оценяван.

6.5 Вид и съдържание на опаковката <и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране>

[текущо одобрените изрази трябва да бъдат изтрети и заменени със следното]

30 таблетки/капсули за доза 4 mg и 14 таблетки/капсули за доза 8 mg.

10 флакони / ампули за доза 4 ml / 2 ml.

ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Вторична картонена опаковка за твърди капсули /таблетки/таблетки, диспергиращи се в устата, и инжекционен разтвор

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

[текущо одобрените изрази трябва да бъдат изтрети и заменени със следното]

4 mg

[до 30] твърди капсули

[до 30] таблетки

8 mg

[до 14] твърди капсули

[до 14] таблетки, диспергиращи се в устата

4 mg/2 ml

[до 10] флакона/ампули

ЛИСТОВКА

[трябва да се включат дадените по-долу изрази]

▼ Това лекарство подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

[...]

Листовка

Листовка: Информация за потребителя

1. Какво представлява X и за какво се използва

[текущо одобрените изрази трябва да бъдат изтрети и заменени със следното]

Това лекарство е мускулен релаксант. То се употребява при възрастни и юноши на 16 години и по-големи като адювантно лечение на болезнени мускулни контрактури. Трябва да се използва за остри състояния, свързани с гръбначния стълб.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете X

[трябва да се включат дадените по-долу изрази]

Не приемайте X:

- ако сте алергичен/а към тиоколхикозид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- ако сте бременна, може да забременеете или считате, че може да сте бременна
- ако сте жена с детероден потенциал, която не прилага противозачатъчни мерки
- ако кърмите

Предупреждения и предпазни мерки

[...]

Строго съблюдавайте дозите и продължителността на лечение, описани подробно в точка 3. Не трябва да употребявате това лекарство в по-високи дози или за по-продължителен период от 7 дни (за перорални форми)/5 дни (за *i.m.* форми). Причината за това е, че един от продуктите, който се образува в организма при приемане на тиоколхикозид във високи дози, може да причини увреждане на някои клетки (различен от нормалния брой хромозоми). Това е установено в някои проучвания с животни и при лабораторни проучвания. При хора този вид увреждане на клетките е рисков фактор за рак, увреждане на плода и нарушение на мъжкия фертилитет. Ако имате някакви допълнителни въпроси, посъветвайте се с Вашия лекар.

Вашият лекар ще Ви информира за всички мерки, свързани с ефективното предпазване от забременяване, и за потенциалния риск при бременност.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 16 години поради съображения за безопасност.

Бременност, кърмене и фертилитет

[текущо одобрените изрази трябва да бъдат изтрети и заменени със следното]

Не приемайте това лекарство, ако:

- сте бременна, може да забременеете или считате, че може да сте бременна

- сте жена с детероден потенциал, която не прилага противозачатъчни мерки
Причината за това е, че това лекарство може да увреди плода. Не приемайте това лекарство, ако кърмите. Причината за това е, че това лекарство може да премине в кърмата.
Това лекарство би могло да причини проблеми с мъжкия фертилитет поради потенциалното увреждане на сперматозоидите (различен от нормалния брой хромозоми). Това се основава на лабораторни проучвания (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“).

3. Как да приемате X

[текущо одобрените изрази трябва да бъдат изтрети и заменени със следното]

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

o За пероралната форма 4 mg и 8 mg:

Препоръчителната и максимална доза е 8 mg на всеки 12 часа (т.е. 16 mg на ден).

Продължителността на лечението е ограничена до 7 последователни дни.

o За интрамускулната форма:

Препоръчителната и максимална доза е 4 mg на всеки 12 часа (т.е. 8 mg на ден).

Продължителността на лечението е ограничена до 5 последователни дни.

o И за двете форми - перорална и интрамускулна:

Не надвишавайте препоръчителните дози и продължителност на лечение.

Това лекарство не трябва да се използва за продължително лечение (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“).

Употреба при деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 16 години поради съображения за безопасност.

Ако сте приели повече от необходимата доза X

Ако по невнимание сте приели повече от необходимата доза X, трябва да се посъветвате с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да приемете X

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

[трябва да се включи следният израз]

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

[...]

[трябва да се включат дадените по-долу изрази]

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V}*. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

*[*За печатния материал, моля, вижте указанията в аотирания шаблон на QRD.]*

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

[текущо одобрените изрази трябва да бъдат изтрети и заменени със следното]

30 таблетки/капсули за доза 4 mg и 14 таблетки/капсули за доза 8 mg.

10 флакони / ампули за доза 4 ml / 2 ml.