

Příloha III

Doplnění do odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

[níže uvedený text musí být vložen]

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

[stávající schválená indikace musí být odstraněna a nahrazena následující]

Adjuvantní léčba bolestivých svalových kontraktur provázejících akutní patologické stavy páteře u dospělých a dospívajících od 16 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

[stávající schválená formulace musí být odstraněna a nahrazena následující]

Dávkování

o Perorální lékové formy 4 mg a 8 mg:

Doporučená a maximální dávka je 8 mg každých 12 hodin (tj. 16 mg denně). Trvání léčby je omezeno na 7 po sobě jdoucích dnů.

o Intramuskulární léková forma:

Doporučená a maximální dávka je 4 mg každých 12 hodin (tj. 8 mg denně). Trvání léčby je omezeno na 5 po sobě jdoucích dnů.

o Pokyny pro perorální i intramuskulární formu:

Je třeba vyvarovat se podávání dávek přesahujících doporučenou dávku a dlouhodobé léčby (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Z bezpečnostních důvodů nemá být <smyslený název> podáván dětem a dospívajícím mladším 16 let (viz bod 5.3).

Způsob podání

[doplní se na národní úrovni]

4.3 Kontraindikace

[níže uvedený text musí být vložen]

Thiokolchikosid se nesmí používat

- u pacientů hypersenzitivních na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- během celého těhotenství
- během kojení
- u žen ve fertilním věku neužívajících antikoncepci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[níže uvedený text musí být vložen]

[...]

Předklinické studie ukázaly, že jeden z metabolitů thiokolchikosidu (SL59.0955) vyvolává při koncentracích blízcích se expozici pozorované u lidí při dávkách 8 mg dvakrát denně podaných perorálně aneuploidii (tzn. nestejný počet chromozomů při dělení buněk) (viz bod 5.3). Aneuploidie je považována za rizikový faktor pro teratogenitu, embryo/fetotoxicitu, spontánní potrat, poruchu plodnosti u mužů a za potenciální rizikový faktor pro nádorová onemocnění. Z preventivních důvodů je proto třeba vyvarovat se použití přípravku v dávkách překračujících doporučenou dávku nebo jeho dlouhodobého užívání (viz bod 4.2).

Pacienty je třeba důkladně informovat o potenciálním riziku v případě těhotenství a o nutnosti používat účinné antikoncepční metody.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

[stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím]

[...]

Těhotenství

K dispozici jsou omezené údaje o užívání thiokolchikosidu těhotnými ženami. Potenciální nebezpečí pro embryo a plod nejsou známa.

Studie u zvířat prokázaly teratogenní účinky (viz bod 5.3).

Přípravek <smyšlený název> je kontraindikován během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci (viz bod 4.3).

Kojení

Vzhledem k tomu že thiokolchikosid přechází do mateřského mléka je jeho použití během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Ve studii fertility provedené u potkanů nebyl pozorován žádný vliv na plodnost při dávkách do 12 mg/kg, tj. při úrovních dávek, které nenavozují klinický účinek. Thiokolchikosid a jeho metabolity vykazují aneugenní aktivitu při různých koncentracích, což je rizikový faktor pro poruchu fertility u lidí (viz bod 5.3).

4.8 Nežádoucí účinky

[...]

[níže uvedený text musí být vložen]

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#)*.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

[...]

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

[stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím]

Absorpce

- Po intramuskulárním podání je C_{max} thiokolchikosidu dosažena za 30 minut a dosahuje hodnot 113 ng/ml po podání dávky 4 mg resp. 175 ng/ml po podání dávky 8 mg. Odpovídající hodnoty AUC činí 283 resp. 417 ng.h/ml.

Farmakologicky aktivní metabolit SL18.0740 je pozorován i při nižších koncentracích s hodnotou C_{max} 11,7 ng/ml v době 5 h po podání dávky a hodnotou AUC 83 ng.h/ml.

Pro neaktivní metabolit SL59.0955 nejsou k dispozici žádné údaje.

- Po perorálním podání není thiokolchikosid detekován v plazmě. Pozorovány jsou pouze dva jeho metabolity: farmakologicky aktivní metabolit SL18.0740 a inaktivní metabolit SL59.0955. U obou metabolitů je jejich maximální plazmatické koncentrace dosaženo 1 hodinu po podání thiokolchikosidu. Po jednorázovém perorálním podání dávky 8 mg thiokolchikosidu činí hodnota C_{max} metabolitu SL18.0740 přibližně 60 ng/ml a jeho AUC je přibližně 130 ng.h/ml. U metabolitu SL59.0955 jsou tyto hodnoty výrazně nižší: hodnota C_{max} činí cca 13 ng/ml a hodnota AUC se pohybuje od 15,5 ng.h/ml (do 3 h) do 39,7 ng.h/ml (do 24 h).

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem thiokolchikosidu je odhadován na cca 42,7 l po intramuskulárním podání dávky 8 mg. Pro jednotlivé metabolity nejsou k dispozici žádné údaje.

Biotransformace

Po perorálním podání je thiokolchikosid nejprve metabolizován na aglykon 3-demethylthiokolchicin neboli SL59.0955. Tento krok probíhá zejména během metabolismu ve střevech, což vysvětluje nepřítomnost cirkulujícího nezměněného thiokolchikosidu při této cestě podání.

Metabolit SL59.0955 je následně glukurokonjugován na SL18.0740, který má ekvipotentní farmakologickou aktivitu jako thiokolchikosid a tím podporuje farmakologickou aktivitu po perorálním podání thiokolchikosidu.

Metabolit SL59.0955 je rovněž demetylován na didemethyl-thiokolchicin.

Eliminace

- Po intramuskulárním podání je zdánlivý poločas thiokolchikosidu $t_{1/2}$ 1,5 h a plazmatická clearance 19,2 l/h.

- Po perorálním podání se celková dávka radioaktivity vylučuje zejména ve stolici (79 %), zatímco vylučování močí představuje pouze 20 %. Nezměněný thiokolchikosid není vylučován ani v moči ani ve stolici. Metabolity SL18.0740 a SL59.0955 se vylučují v moči i ve stolici, zatímco didemethyl-thiokolchicin byl detekován pouze ve stolici.

Po perorálním podání thiokolchikosidu je metabolit SL18.0740 eliminován se zdánlivým poločasem $t_{1/2}$ od 3,2 do 7 hodin a průměrný poločas metabolitu $t_{1/2}$ SL59.0955 je 0,8 h.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

[stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím]

Profil thiokolchikosidu byl hodnocen *in vitro* a *in vivo* po parenterálním a perorálním podání.

Thiokolchikosid byl dobře tolerován po perorálním podávání po dobu až 6 měsíců jak u potkanů, tak i u nehumánních primátů při podání v opakovaných dávkách ≤ 2 mg/kg/den u potkanů a $\leq 2,5$ mg/kg/den u nehumánních primátů, a při intramuskulárním podání u primátů v opakovaných dávkách do 0,5 mg/kg/den po dobu 4 týdnů.

Při vysokých dávkách vyvolával thiokolchikosid zvracení u psů, průjem u potkanů a konvulze u hlodavců i nehlodavců po akutním perorálním podání.

Thiokolchikosid po opakovaném podání indukoval gastrointestinální poruchy (enteritidu, zvracení) při podání perorální cestou a zvracení při podání intramuskulární cestou.

Thiokolchikosid sám o sobě nevyvolával genové mutace u bakterií (Amesův test), poškození chromozomů *in vitro* (test chromozomálních aberací u lidských lymfocytů) ani poškození chromozomů *in vivo* (mikronukleový test na buňkách myši kostní dřeně *in vivo* po peritoneálním podání).

Hlavní glukurokonjugovaný metabolit SL18.0740 neindukoval genové mutace bakterií (Amesův test); vyvolal však poškození chromozomů *in vitro* (*in vitro* mikronukleový test na lidských lymfocytech) a poškození chromozomů *in vivo* (mikronukleový test na buňkách myši kostní dřeně *in vivo* po perorálním podání). Mikrojádra predominantně pocházela z poškozených chromozomů (mikrojádra pozitivní na centromery po stanovení centromery pomocí techniky FISH), což signalizuje aneugenní vlastnosti.

Aneugenní účinek SL18.0740 byl pozorován v rámci *in vitro* testu a plazmatické expozice AUC v rámci *in vivo* testů při hodnotách koncentrace vyšších (více než 10násobek na základě AUC), než byly pozorovány v lidské plazmě po podání terapeutických dávek.

Metabolit aglykonu (3-demethylthiokolchicin-SL59.0955) vznikající především po perorálním podání indukoval poškození chromozomů *in vitro* (*in vitro* mikronukleový test na lidských lymfocytech) a *in vivo* (mikronukleový test na buňkách potkaní kostní dřeně *in vivo* po perorálním podání). Mikrojádra predominantně pocházela ze zbytků chromozomů (mikrojádra pozitivní na centromery po stanovení centromer metodou FISH nebo CREST), což signalizuje aneugenní vlastnosti. Aneugenní účinek SL59.0955 byl pozorován v rámci *in vitro* testu a expozice v rámci *in vivo* testů při hodnotách koncentrace blízkých se hodnotám pozorovaným v lidské plazmě po perorálním podání terapeutických dávek 8 mg dvakrát denně. Aneugenní účinek v dělicích se buňkách může vést ke vzniku aneuploidních buněk. Aneuploidie je změna počtu chromozomů a ztráta heterozygoty, která je považována za rizikový faktor pro teratogenitu, embryotoxicitu/spontánní potrat, zhoršení plodnosti u mužů při postižení zárodečných buněk a za potenciální rizikový faktor pro vznik nádoru při postižení somatických buněk. Přítomnost metabolitu aglykonu (3-demethylthiokolchicine-SL59.0955) po intramuskulárním podání nebyla nikdy zkoumána, proto jeho vznik při této cestě podání nelze vyloučit.

U potkanů způsobila dávka 12 mg/kg thiokolchikosidu závažné malformace společně s fetotoxicitou (zpomalený růst, úmrtí embrya, poruchy četnosti distribuce pohlaví). Dávka bez toxického účinku byla 3 mg/kg/den.

U králíků vykazoval thiokolchikosid maternální toxicitu od dávky 24 mg/kg/den. Navíc byly pozorovány i některé další menší abnormality (nadpočetné žebro, zpomalená osifikace).

Ve studii fertility u potkanů nebylo pozorováno zhoršení fertility při dávkách do 12 mg/kg/den, tj. při dávkové hladině nenavozující klinický účinek. Thiokolchikosid a jeho metabolity vykazují aneugenní aktivitu při různých koncentračních úrovních, což je považováno za rizikový faktor pro poruchy fertility u lidí.

Karcinogenní potenciál nebyl hodnocen.

6.5 Druh obalu a obsah balení

[*stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím*]

30 tablet/tobolek pro dávku 4 mg a 14 tablet/tobolek pro dávku 8 mg.

10 Injekční lahvička/ ampulí pro dávku na 4 mg / 2 ml.

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější obal pro tvrdé tobolky/tablety/tablety dispergovatelné v ústech a injekční roztok

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

[stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím]

4 mg

[do 30] tvrdých tobolek

[do 30] tablet

8 mg

[do 14] tvrdých tobolek

[do 14] tablet dispergovatelných v ústech

4 mg/2 ml

[do 10] injekčních lahviček/ampulí

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

[níže uvedený text musí být vložen]

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

[...]

PI

Příbalová informace: informace pro pacienta

1. Co je přípravek X a k čemu se používá

[stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím]

Tento léčivý přípravek způsobuje uvolnění svalů. Používá se u dospělých a dospívajících od 16 let jako pomocný lék při bolestivě stažených svalu. Je určen k použití zejména u akutních stavů souvisejících s postižením páteře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X užívat

[níže uvedený text musí být vložen]

Neužívejte přípravek X:

- jestliže jste alergický(á) na thiokolchikosid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste těhotná, mohla jste otěhotnět nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná
- jestliže jste žena v plodném věku a neužíváte antikoncepci
- jestliže kojíte

Upozornění a opatření

[...]

Důsledně dodržujte pokyny pro dávkování a délku léčby uvedené v bodu 3. Nepoužívejte lék ve vyšších dávkách a delší dobu než 7 dnů (pro perorální lékové formy-tobolky)/5 dnů (pro intramuskulární lékové formy-injekce). Důvodem je, že jeden z produktů, který se tvoří ve Vašem organismu při užívání thiokolchikosidu, by mohl ve vyšších dávkách způsobit poškození některých buněk (abnormální počet chromozomů). Bylo to prokázáno ve studiích na zvířatech a v laboratorních studiích. U lidí je tento typ poškození buněk rizikovým faktorem pro vznik nádorového onemocnění, poškození nenarozeného dítěte a zhoršení plodnosti u mužů. Případné další dotazy prodiskutujte se svým lékařem.

Váš lékař Vám podá informace o všech opatřeních souvisejících s účinnou antikoncepcí a o možném riziku v případě těhotenství.

Děti a dospívající

Z bezpečnostních důvodů nepodávejte tento lék dětem a dospívajícím mladším 16 let.

Těhotenství, kojení a plodnost

[stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím]

Neužívejte tento lék:

- jestliže jste těhotná, mohla jste otěhotnět nebo se domníváte, že můžete být těhotná
- jestliže jste žena v plodném věku a nepoužíváte antikoncepci

Přípravek by mohl způsobit poškození nenarozeného dítěte. Neužívejte tento přípravek, pokud kojíte. Léčivá látka přípravku přechází do mateřského mléka.

Tento léčivý přípravek může způsobit problémy s plodností u mužů v důsledku možného poškození spermatických buněk (abnormální počet chromozomů). Tento poznatek byl získán na základě laboratorních studií (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

3. Jak se přípravek X užívá

[stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím]

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

○ *Perorální lékové formy 4 mg a 8 mg:*

Doporučená a maximální dávka je 8 mg každých 12 hodin (tj. 16 mg denně). Trvání léčby je omezeno na 7 po sobě jdoucích dnů.

○ *Intramuskulární lékové formy:*

Doporučená a maximální dávka je 4 mg každých 12 hodin (tj. 8 mg denně). Trvání léčby je omezeno na 5 po sobě jdoucích dnů.

○ *Obě formy, perorální i intramuskulární:*

Nepřekračujte doporučenou dávku a délku léčby.

Tento lék se nemá používat k dlouhodobé léčbě (viz bod 2 „Upozornění a opatření“).

Použití u dětí a dospívajících

Z bezpečnostních důvodů nepodávejte tento lék dětem a dospívajícím mladším 16 let.

Jestliže jste užil(a) více přípravku X, než jste měl(a)

Pokud nedopatřením užijete více přípravku X než jste měl(a), informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek X

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

[tento text musí být vložen]

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

[...]

[níže uvedený text musí být vložen]

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékař, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V***. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

6. Obsah balení a další informace

[stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím]

30 tablet/tobolek pro dávku 4 mg a 14 tablet/tobolek pro dávku 8 mg

10 Injekční lahvička/ ampulí pro dávku na 4 mg / 2 ml.