

### **BILAG III**

**Ændringer i relevante afsnit af produktresumeeet, etiketteringen og  
indlægssedlen**

## PRODUKTRESUME

[ordlyden nedenfor skal indsættes]

- ▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

### 4. KLINISKE OPLYSNINGER

#### 4.1 Terapeutiske indikationer

[de nuværende godkendte indikationer skal slettes og erstattes af følgende]

Adjuverende behandling af smertefulde muskelkontrakturer ved akut spinal patologi hos voksne og unge fra 16 år og opefter.

#### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

[de nuværende godkendte indikationer skal slettes og erstattes af følgende]

##### Dosering

- *Oral formulering 4 mg og 8 mg:*

Den anbefalede og maksimale dosis er 8 mg hver 12. time (dvs. 16 mg per dag). Behandlingsvarigheden er begrænset til 7 på hinanden følgende dage.

- *I.m.-formulering:*

Den anbefalede og maksimale dosis er 4 mg hver 12. time (dvs. 8 mg per dag). Behandlingsvarigheden er begrænset til 5 på hinanden følgende dage.

- *Oral og i.m.:*

Doser, der overstiger de anbefalede doser, og langvarig brug bør undgås (se pkt. 4.4).

##### *Pædiatrisk population*

<Særnavn> bør ikke anvendes til børn og unge under 16 år på grund af problemstillinger vedrørende sikkerhed (se pkt. 5.3).

##### Administration

[Udfyldes nationalt]

#### 4.3 Kontraindikationer

[ordlyden nedenfor skal indsættes]

Thiocolchicosid må ikke anvendes

- Til patienter, som er overfølsomme over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Under hele graviditeten

- Under amning
- Til kvinder i den fertile alder, som ikke bruger prævention.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

*[ordlyden nedenfor skal indsættes]*

[...]

Prækliniske studier har vist, at en af thiocolchicosid-metabolitterne (SL59.0955) inducerer aneuploidi (dvs. ulige antal kromosomer i delende celler) ved koncentrationer tæt på eksponeringen hos mennesker observeret ved doser på 8 mg to gange dagligt ved oral indgift (se pkt. 5.3). Aneuploidi betragtes som en risikofaktor for teratogenicitet, embryon-/fostertoksicitet, spontan abort, nedsat fertilitet hos hanner og en potentiel risikofaktor for kræft. Som en forebyggende foranstaltning skal doser over den anbefalede dosis eller langvarig brug af præparatet undgås (se pkt. 4.2).

Patienter skal nøje informeres om den potentielle risiko for en eventuel graviditet samt om tiltag vedrørende effektiv prævention, der skal overholdes.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

*[den nuværende godkendte ordlyd skal slettes og erstattes af følgende]*

*[...]*

##### Graviditet

Der er begrænsede data fra anvendelse af thiocolchicosid til gravide kvinder. Derfor er de potentielle farer for embryoner og fostre ukendte.

Dyrestudier har vist teratogene virkninger (se pkt. 5.3).

<Særnavn> er kontraindiceret under graviditet samt til kvinder i den fertile alder, som ikke bruger prævention (se pkt. 4.3).

##### Amning

Da thiocolchicosid udskilles i mælken, er brugen af det kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

##### Fertilitet

I et fertilitetsstudie udført med rotter blev der ikke observeret nogen forringelse af fertiliteten ved doser på op til 12 mg/kg, dvs. ved dosisniveauer, der ikke inducerer nogen klinisk effekt.

Thiocolchicosid og dets metabolitter udøver aneugen aktivitet ved forskellige koncentrationsniveauer, hvilket er en risikofaktor for forringelse af fertiliteten hos mennesker (se pkt. 5.3).

#### 4.8 Bivirkninger

[...]

*[ordlyden nedenfor skal indsættes]*

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V\\*](#).

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

[...]

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

[Den nuværende godkendte ordlyd skal slettes og erstattes af følgende]

#### Absorption

- Efter i.m.-administration nås thiocolchicosid- $C_{max}$  efter 30 min og når værdier på 113 ng/ml efter en dosis på 4 mg og 175 ng/ml efter en dosis på 8 mg. De tilsvarende værdier for AUC er henholdsvis 283 og 417 ng·t/ml.

Den farmakologisk aktive metabolit SL18.0740 er også observeret ved lavere koncentrationer med  $C_{max}$  på 11,7 ng/ml 5 timer efter dosering og en AUC på 83 ng·t/ml.

Der foreligger ingen data for den inaktive metabolit SL59.0955.

- Efter oral indgift er der ikke påvist thiocolchicosid i plasma. Kun to metabolitter er observeret: Den farmakologisk aktive metabolit SL18.0740 og en inaktiv metabolit SL59.0955. For begge metabolitter nås maksimale plasmakoncentrationer en time efter indgift af thiocolchicosid. Efter en enkelt oral dosis på 8 mg thiocolchicosid er  $C_{max}$  og AUC for SL18.0740 henholdsvis ca. 60 ng/ml og 130 ng·h/ml. De tilsvarende værdier for SL59.0955 er meget lavere:  $C_{max}$  omkring 13 ng/ml og AUC-værdier, der spænder fra 15,5 ng·t/ml (indtil 3 timer) til 39,7 ng·t/ml (indtil 24 timer).

#### Fordeling

Den tilsyneladende fordelingsvolumen for thiocolchicosid er anslået til omkring 42,7 l efter i.m.-injektion af 8 mg. Der foreligger ingen data for de to metabolitter.

#### Biotransformation

Efter oral indgift metaboliseres thiocolchicosid først til aglykonet 3-demethylthiocolchicin eller SL59.0955. Dette trin forekommer hovedsageligt ved metabolisering i tarmen, hvilket forklarer manglen på cirkulerende, uomdannet thiocolchicosid efter oral indgift.

Derefter konjugeres SL59.0955 med glukuronsyre til SL18.0740, som har farmakologisk aktivitet ækvipotent til thiocolchicosid og dermed understøtter den farmakologiske aktivitet efter oral indgift af thiocolchicosid.

SL59.0955 demetyleres også til didemethyl-thiocolchicin.

#### Elimination

- Efter i.m.-administration er den tilsyneladende  $t_{1/2}$  for thiocolchicosid 1,5 time og plasmaclearance 19,2 l/time.

- Efter oral indgift udskilles den samlede radioaktivitet primært i fæces (79 %), mens kun 20 % udskilles i urinen. Uomdannet thiocolchicosid udskilles hverken i urin eller fæces. SL18.0740 og SL59.0955 findes i urin og fæces, mens didemethyl-thiocolchicin kun genfindes i fæces.

Efter oral indgift af thiocolchicosid elimineres SL18.0740-metabolitten med en tilsyneladende  $t_{1/2}$ , der spænder fra 3,2 til 7 timer, og metabolitten SL59.0955 har en  $t_{1/2}$  på gennemsnitligt 0,8 timer.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata studier

[Den nuværende godkendte ordlyd skal slettes og erstattes af følgende]

Thiocolchicosidprofilen er blevet vurderet *in vitro* og *in vivo* efter parenteral og oral indgift.

Thiocolchicosid var veltolereret efter oral indgift i perioder på op til 6 måneder hos både rotter og non-humane primater, når det blev indgivet i gentagne doser på mindre end eller lig med 2 mg/kg/dag til rotter og mindre end eller lig med 2,5 mg/kg/dag i non-humane primater, og ved intramuskulær indgift til primaterne ved gentagne doser på op til 0,5 mg/kg/dag i 4 uger.

Ved høje doser inducerede thiocolchicosid emesis hos hunde, diarré hos rotter og kramper hos både gnavere og ikke-gnavere efter akut oral indgift.

Efter gentagen indgift inducerede thiocolchicosid gastrointestinale forstyrrelser (enteritis, emesis) efter oral indgift og emesis ved i.m.-indgift.

Thiocolchicosid inducerede i sig selv ikke genmutation i bakterier (Ames-test), *in vitro* kromosomskader (kromosomafvigelsestest i humane lymfocytter) og *in vivo* kromosomskade (*in vivo* mikrokerne i knoglemarven hos mus indgivet intraperitonealt).

Den primære glukuronsyrekonjugerede metabolit SL18.0740 inducerede ikke genmutation i bakterier (Ames-test), men det inducerede *in vitro* kromosomskader (*in vitro* mikrokernetest på humane lymfocytter) og *in vivo* kromosomskade (*in vivo* mikrokernetest i knoglemarven hos mus indgivet oralt). Mikrokernerne skyldtes overvejende kromosomtab (centromerpositive mikrokerner efter FISH-centromer-farvning), hvilket indikerer aneugene egenskaber. Den aneugene effekt af SL18.0740 blev observeret ved koncentrationer i *in vitro* testen og ved AUC-plasmaeksponeringer i *in vivo*-testen, der er højere (mere end 10 gange baseret på AUC) end dem, der observeres i humant plasma ved terapeutiske doser.

Aglykon-metabolitten (3-demethylthiocolchicin – SL59.0955), der hovedsageligt dannes efter oral administration, inducerede *in vitro* kromosomskader (*in vitro* mikrokernetest på humane lymfocytter) og *in vivo* kromosomskader (*in vivo* mikrokernetest i knoglemarv hos rotter indgivet oralt).

Mikrokernerne skyldtes overvejende kromosomtab (centromerpositive mikrokerner efter FISH- eller CREST-centromer-farvning), hvilket indikerer aneugene egenskaber. Den aneugene effekt af SL59.0955 blev observeret ved koncentrationer i *in vitro* testen og ved eksponeringer i *in vivo* testen tæt på dem, der blev observeret i humant plasma ved terapeutiske doser på 8 mg to gange dagligt oralt. Den aneugene effekt i delende celler kan resultere i aneuploide celler. Aneuploidi er en modifikation i antallet af kromosomer og tab af heterozygositet, hvilket er anerkendt som en risikofaktor for teratogenicitet, embryo-toksicitet/spontan abort, nedsat fertilitet hos hanner, når kønsceller er påvirkede, samt en potentiel kræftfaktor, når somatiske celler er påvirkede. Det er aldrig blevet undersøgt, om aglykon-metabolitten (3-demethylthiocolchicin – SL59.0955) er til stede efter intramuskulær indgift, derfor kan dannelse af 3-demethylthiocolchicin efter denne administrationsmåde ikke udelukkes.

Hos rotter forårsagede en oral dosis thiocolchicosid på 12 mg/kg/dag alvorlige misdannelser sammen med føtotoksicitet (retarderet vækst, tab af embryon, påvirket kønsfordeling). Dosis uden toksisk effekt var 3 mg/kg/dag.

Hos kaniner viste thiocolchicosid maternal toksicitet startende ved 24 mg/kg/dag. Desuden er mindre abnormiteter blevet observeret (ekstra ribben, forsinket ossifikation).

I et fertilitetsstudie udført med rotter blev der ikke observeret nogen forringelse af fertiliteten ved doser på op til 12 mg/kg/dag, dvs. ved dosisniveauer, der ikke inducerer en klinisk effekt.

Thiocolchicosid og dets metabolitter udøver aneugen aktivitet ved forskellige koncentrationniveauer, hvilket er anerkendt som en risikofaktor for forringelse af fertiliteten hos mennesker.

Det karcinogene potentiale blev ikke evalueret.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser <og særligt udstyr til anvendelse, administration eller implantation>**

[den nuværende godkendte ordlyd skal slettes og erstattes af følgende]

30 tabletter / kapsler på 4 mg og 14 tabletter / kapsler på 8 mg.

10 hætteglas / ampuller for 4 mg / 2 ml dosis.

## ETIKETTERING

### MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Den udvendige karton til kapsler, hårde/ tabletter/smeltetabletter og injektionsvæske, opløsning

### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

*[den nuværende godkendte ordlyd skal slettes og erstattes af følgende]*

4 mg

[op til 30] hårde kapsler

[op til 30] tabletter

8 mg

[op til 14] hårde kapsler

[op til 14] smeltetabletter

4 mg/2 ml

[op til 10] hætteglas/ampuller

## INDLÆGSSEDEL

[ordlyden nedenfor skal indsættes]

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

[...]

### **PL**

#### **Indlægsseddel: information til brugeren**

##### **1. Virkning og anvendelse**

[den nuværende godkendte ordlyd skal slettes og erstattes af følgende]

Dette lægemiddel er et muskelafslappende middel. Det anvendes til voksne og unge fra 16 år og op efter som en supplerende behandling ved smertefulde muskelsammentrækninger. Det skal bruges til akutte lidelser, der er relateret til rygsøjlen.

##### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage x**

[ordlyden nedenfor skal indsættes]

##### **Tag ikke X hvis:**

- du er allergisk over for thiocolchicosid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- du er gravid, planlægger at blive gravid eller tror, du kan være gravid
- du er en kvinde, der kan blive gravid, og ikke bruger prævention.
- du ammer

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

[...]

Du skal overholde de doser og den behandlingsvarighed, der er beskrevet i punkt 3. Du må ikke tage lægemidlet i højere doser eller i mere end 7 dage (for orale formuleringer)/5 dage (for i.m-formuleringer). Dette skyldes, at et af de nedbrydningsprodukter, der dannes i kroppen, når du tager thiocolchicosid, kan forårsage skader på nogle celler (unormalt antal kromosomer) ved høje doser. Dette er blevet påvist i studier med dyr og i laboratorieundersøgelser. Hos mennesker udgør denne type skader på celler en risikofaktor for kræft, skader på det ufødte barn og forringelse af mænds frugtbarhed. Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Lægen vil informere dig om alle foranstaltninger vedrørende effektiv prævention og om den mulige risiko ved en graviditet.

##### **Børn og unge**

Af sikkerhedshensyn må dette lægemiddel ikke gives til børn og unge under 16 år.

##### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

[den nuværende godkendte ordlyd skal slettes og erstattes af følgende]

Tag ikke dette lægemiddel, hvis:

- du er gravid, planlægger at blive gravid eller har mistanke om, at du kan være gravid
- du er en kvinde, der kan blive gravid, og ikke bruger prævention.

Dette skyldes, at dette lægemiddel kan skade dit ufødte barn.

Du må ikke tage dette lægemiddel, hvis du ammer. Dette skyldes, at lægemidlet udskilles i mælken.

Dette lægemiddel kan forårsage problemer med mænds frugtbarhed på grund af mulige skader på sædcellerne (unormalt antal kromosomer). Dette er fundet i laboratorieforsøg (se punkt 2 "Advarsler og forsigtighedsregler").

### 3. Sådan skal du tage X

*[den nuværende godkendte ordlyd skal slettes og erstattes af følgende]*

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

o *Oral formulering 4 mg og 8 mg:*

Den anbefalede og maksimale dosis er 8 mg hver 12. time (dvs. 16 mg per dag). Behandlingsvarigheden er begrænset til 7 på hinanden følgende dage.

o *Intramuskulær formulering:*

Den anbefalede og maksimale dosis er 4 mg hver 12. time (dvs. 8 mg per dag). Behandlingsvarigheden er begrænset til 5 på hinanden følgende dage.

o *Oral og intramuskulær formulering:*

De anbefalede doser og behandlingsvarighed må ikke overskrides.

Lægemidlet må ikke anvendes til langtidsbehandling (se punkt 2 "Advarsler og forsigtighedsregler").

### Børn og unge

Af sikkerhedshensyn må dette lægemiddel ikke gives til børn og unge under 16 år.

### Hvis du har taget for mange X

Hvis du ved et uheld har taget mere X, end du skal, skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

### Hvis du har glemt at tage X

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

*[Denne ordlyd skal indsættes]*

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

[...]

*[ordlyden nedenfor skal indsættes]*

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via {det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V}\* . Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

*[\*For det trykte materiale, henvises til vejledning af annoteret QRD template.]*

### 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

*[den nuværende godkendte ordlyd skal slettes og erstattes af følgende]*

30 tabletter / kapsler på 4 mg og 14 tabletter / kapsler på 8 mg.

10 hætteglas / ampuller for 4 mg / 2 ml dosis.