

Anhang III

**Ergänzungen der relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der
Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

[Der unten genannte Wortlaut soll eingefügt werden]

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

[Die derzeit zugelassenen Indikationen sollen gestrichen und durch folgenden Wortlaut ersetzt werden]

Adjuvante Behandlung von schmerzhaften Muskelkontraktionen bei akuten Wirbelsäulenerkrankungen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[Der derzeit zugelassene Wortlaut soll gestrichen und durch folgenden Wortlaut ersetzt werden]

Dosierung

○ Für die orale Form 4 mg und 8 mg:

Die empfohlene und maximale Dosis beträgt 8 mg alle 12 Stunden (d. h. 16 mg täglich). Die Behandlungsdauer ist auf 7 aufeinanderfolgende Tage begrenzt.

○ Für die intramuskuläre Form:

Die empfohlene und maximale Dosis beträgt 4 mg alle 12 Stunden (d. h. 8 mg täglich). Die Behandlungsdauer ist auf 5 aufeinanderfolgende Tage begrenzt.

○ Für die orale und die intramuskuläre Form:

Dosierungen, die die empfohlenen Dosen überschreiten, oder eine Langzeitbehandlung sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

<Phantasiebezeichnung> darf bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren wegen Sicherheitsbedenken nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

[Ist national auszufüllen]

4.3 Gegenanzeigen

[Der folgende Wortlaut soll eingefügt werden]

Thiocolchicosid darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- während der gesamten Schwangerschaft
- während der Stillzeit
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[Der folgende Wortlaut soll eingefügt werden]

[...]

Präklinische Studien haben gezeigt, dass einer der Thiocolchicosid-Metaboliten (SL59.0955) bei Konzentrationen nahe an der humanen Exposition, die bei Dosierungen von 8 mg zweimal täglich per os beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.3), Aneuploidie (d. h. eine ungleiche Anzahl von Chromosomen in sich teilenden Zellen) auslöste. Aneuploidie wird als ein Risikofaktor für Teratogenität, Embryo-/Feto-Toxizität, Spontanaborte, eine beeinträchtigte männliche Fertilität und Krebs betrachtet. Als Vorsichtsmaßnahme sollten die Anwendung des Arzneimittels in Dosierungen, die die empfohlene Dosis überschreiten, oder eine Langzeitbehandlung vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten müssen sorgfältig über das mögliche Risiko einer Schwangerschaft und zu befolgende zuverlässige Verhütungsmethoden informiert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

[Der derzeit zugelassene Wortlaut soll gestrichen und durch folgenden Wortlaut ersetzt werden]

[...]

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Thiocolchicosid bei

Schwangeren vor. Daher sind die möglichen Gefahren für den Embryo und den Fetus unbekannt.

Tierexperimentelle Studien haben teratogene Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

<Phantasiebezeichnung> ist kontraindiziert während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Thiocolchicosid wird in die Muttermilch ausgeschieden. Thiocolchicosid ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

In einer Fertilitätsstudie bei Ratten wurde bei Dosen bis zu 12 mg/kg, d. h. bei Dosierungen, die keine klinische Wirkung zeigten, keine Beeinträchtigung der Fertilität festgestellt. Thiocolchicosid und seine Metaboliten üben bei verschiedenen Konzentrationen eine aneugene Aktivität aus, was einen Risikofaktor für eine Beeinträchtigung der menschlichen Fertilität darstellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.8 Nebenwirkungen

[...]

[der folgende Wortlaut soll eingefügt werden]

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem* anzuzeigen.

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

[...]

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

[Der derzeit zugelassene Wortlaut soll gestrichen und durch folgenden Wortlaut ersetzt werden]

Resorption

- Nach intramuskulärer Verabreichung treten maximale Plasmakonzentrationen von Thiocolchicosid nach 30 min auf und erreichen Werte von 113 ng/ml nach einer Dosis von 4 mg und 175 ng/ml nach einer Dosis von 8 mg. Die entsprechenden AUC-Werte betragen 283 bzw. 417 ng.h/ml.
Der pharmakologisch aktive Metabolit SL18.0740 wird auch bei niedrigeren Konzentrationen mit einer C_{max} von 11,7 ng/ml, die 5 Stunden nach der Verabreichung eintritt, und einer AUC von 83 ng.h/ml beobachtet.
Für den inaktiven Metaboliten SL59.0955 liegen keine Daten vor.
- Nach oraler Verabreichung ist kein Thiocolchicosid im Plasma nachweisbar. Es werden nur zwei Metaboliten beobachtet:
Der pharmakologisch aktive Metabolit SL18.0740 und ein inaktiver Metabolit SL59.0955. Bei beiden Metaboliten treten maximale Plasmakonzentrationen 1 Stunde nach der Einnahme von Thiocolchicosid auf. Nach einer oralen Einzeldosis von 8 mg Thiocolchicosid betragen C_{max} und AUC von SL18.0740 etwa 60 ng/ml bzw. 130 ng.h/ml. Für SL59.0955 sind diese Werte wesentlich niedriger: C_{max} ungefähr 13 ng/ml und AUC im Bereich von 15,5 ng.h/ml (bis 3 Std.) bis 39,7 ng.h/ml (bis 24 Std.).

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Thiocolchicosid wird auf ungefähr 42,7 l nach einer intramuskulären Verabreichung von 8 mg geschätzt. Zu den beiden Metaboliten liegen keine Daten vor.

Biotransformation

Nach oraler Gabe wird Thiocolchicosid zuerst in das Aglycon 3-Demethylthiocolchicin oder SL59.0955 metabolisiert. Dieser Schritt erfolgt vorwiegend durch intestinalen Metabolismus, was das Fehlen von zirkulierendem unveränderten Thiocolchicosid bei diesem Verabreichungsweg erklärt.

SL59.0955 wird anschließend in SL18.0740 glukurokonjugiert, das eine äquipotente pharmakologische Aktivität wie Thiocolchicosid besitzt und somit die pharmakologische Aktivität nach oraler Einnahme von Thiocolchicosid unterstützt. SL59.0955 wird ebenfalls demethyliert zu Didemethyl-Thiocolchicin.

Elimination

- Nach intramuskulärer Verabreichung beträgt die scheinbare $t_{1/2}$ von Thiocolchicosid 1,5 Stunden und die Plasmaclearance 19,2 l/h.
- Nach oraler Gabe wird die Gesamtradioaktivität hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden (79 %), während die Ausscheidung über den Urin nur 20 % ausmacht. Unverändertes Thiocolchicosid wird weder über den Urin noch über die Fäzes ausgeschieden. SL18.0740 und SL59.0955 werden im Urin und den Fäzes gefunden, während Didemethyl-Thiocolchicin nur in den Fäzes wiedergefunden wird.
Nach oraler Gabe von Thiocolchicosid wird der SL18.0740-Metabolit mit einer scheinbaren $t_{1/2}$ von 3,2 bis 7 Stunden ausgeschieden; der Metabolit SL59.0955 besitzt eine $t_{1/2}$ von durchschnittlich 0,8 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

[Der derzeit zugelassene Wortlaut soll gestrichen und durch folgenden Wortlaut ersetzt werden]

Das Thiocolchicosidprofil wurde *in vitro* und *in vivo* nach parenteraler und oraler Verabreichung

untersucht.

Thiocolchicosid wurde nach oraler Gabe für Zeiträume von bis zu 6 Monaten sowohl von der Ratte als auch von nicht-humanen Primaten gut vertragen, wenn es in wiederholten Dosen von höchstens 2 mg/kg/Tag bei der Ratte und von höchstens 2,5 mg/kg/Tag beim nicht-humanen Primaten und bei intramuskulärer Anwendung bei Primaten in wiederholten Dosen von bis zu 0,5 mg/kg/Tag über 4 Wochen verabreicht wurde.

In hohen Dosen löste Thiocolchicosid nach akuter oraler Gabe bei Hunden Erbrechen, bei Ratten Diarrhoe sowie bei Nagern und Nicht-Nagern Krampfanfälle aus.

Nach wiederholter Verabreichung löste Thiocolchicosid bei oraler Gabe gastrointestinale Störungen (Enteritis, Erbrechen) und bei intramuskulärer Anwendung Erbrechen aus.

Thiocolchicosid selbst führte weder zu Genmutationen bei Bakterien (Ames-Test), noch zu Chromosomenschädigungen *in vitro* (Chromosomenaberrationstest mit humanen Lymphozyten) oder *in vivo* (*In-vivo*-Mikronucleus-Test an Knochenmarkszellen von Mäusen nach intraperitonealer Verabreichung).

Der glukurokonjugierte Hauptmetabolit SL18.0740 löste keine Genmutationen bei Bakterien aus (Ames-Test); er führte jedoch zu Chromosomenschädigungen sowohl *in vitro* (*In-vitro*-Mikronucleus-Test mit humanen Lymphozyten) als auch *in vivo* (*In-vivo*-Mikronucleus-Test an Knochenmarkszellen von Mäusen nach oraler Gabe). Die Mikronuclei resultierten vorwiegend aus Chromosomenverlust (Zentromer-positive Mikronuclei nach FISH-Zentromer-Färbung), was auf aneugene Eigenschaften hindeutet. Der aneugene Effekt von SL18.0740 wurde bei Konzentrationen im *In-vitro*-Test und bei AUC-Plasmaexpositionen im *In-vivo*-Test beobachtet, die höher (mehr als 10-fach auf Basis der AUC) waren als die, die im humanen Plasma bei therapeutischer Dosierung beobachtet wurden.

Der Aglycon-Metabolit (3-Demethylthiocolchicin-SL59.0955), der hauptsächlich nach oraler Gabe gebildet wird, führte zu Chromosomenschädigungen *in vitro* (*In-vitro*-Mikronucleus-Test mit humanen Lymphozyten) und *in vivo* (*In-vivo*-Mikronucleus-Test an Knochenmarkszellen von Mäusen nach oraler Gabe). Die Mikronuclei resultierten vorwiegend aus Chromosomenverlust (Zentromer-positive Mikronuclei nach FISH- oder CREST-Zentromer-Färbung), was auf aneugene Eigenschaften hindeutet. Der aneugene Effekt von SL59.0955 wurde bei Konzentrationen im *In-vitro*-Test und bei Expositionen im *In-vivo*-Test beobachtet, die denen nahe kommen, die im humanen Plasma bei therapeutischer Dosierung von 8 mg zweimal täglich beobachtet wurden. Der aneugene Effekt auf sich teilende Zellen führt möglicherweise zu aneuploiden Zellen. Aneuploidie bedeutet eine Veränderung der Anzahl der Chromosomen und einen Verlust an Heterozygotie, was wenn Keimzellen betroffen sind als Risikofaktor für Teratogenität, Embryotoxizität/Spontanaborte und eine beeinträchtigte männliche Fertilität gilt und wenn somatische Zellen betroffen sind als potenzieller Risikofaktor für Krebs.

Die Anwesenheit des Aglycon-Metabolits (3-Demethylthiocolchicin-SL59.0955) nach intramuskulärer Gabe wurde nie untersucht, daher kann seine Bildung für diesen Verabreichungsweg nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Ratte verursachte eine orale Dosis von 12 mg/kg/Tag Thiocolchicosid schwere Fehlbildungen in Verbindung mit Fetotoxizität (Wachstumsverzögerung, Absterben von Embryonen, Beeinträchtigung der Geschlechterverteilung). Die Dosis ohne toxischen Effekt lag bei 3 mg/kg/Tag.

Beim Kaninchen zeigte Thiocolchicosid ab 24 mg/kg/Tag Maternotoxizität. Außerdem wurden leichte Fehlbildungen beobachtet (überzählige Rippen, verzögerte Ossifikation).

In einer Fertilitätsstudie bei Ratten wurde bei Dosen bis zu 12 mg/kg/Tag, d. h. bei Dosierungen, die keine klinische Wirkung zeigten, keine Beeinträchtigung der Fertilität festgestellt. Thiocolchicosid und seine Metaboliten haben bei verschiedenen Konzentrationen eine aneugene Wirkung, was als Risikofaktor für eine Beeinträchtigung der menschlichen Fertilität erkannt wurde.

Das karzinogene Potenzial wurde nicht untersucht.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses <und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation>

[Der derzeit zugelassene Wortlaut soll gestrichen und durch folgenden Wortlaut ersetzt werden]

30 Tabletten/Kapseln für die 4 mg Dosis und 14 Tabletten/Kapseln für die 8 mg Dosis

10 Durchstechflaschen/Ampullen für die 4 mg / 2 ml-Dosis.

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für Hartkapseln/Tabletten/Schmelztabletten und Injektionslösung

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

[Der derzeit zugelassene Wortlaut soll gestrichen und durch folgenden Wortlaut ersetzt werden]

4 mg

[bis zu 30] Hartkapseln

[bis zu 30] Tabletten

8 mg

[bis zu 14] Hartkapseln

[bis zu 14] Schmelztabletten

4 mg/2 ml

[bis zu 10] Durchstechflaschen/Ampullen

PACKUNGSBEILAGE

[Der unten genannte Wortlaut soll eingefügt werden]

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

[...]

Packungsbeilage

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

1. Was ist X und wofür wird es angewendet?

[Der derzeit zugelassene Wortlaut soll gestrichen und durch folgenden Wortlaut ersetzt werden]

Dieses Arzneimittel ist ein Muskelrelaxans. Es wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren als unterstützende Behandlung bei schmerzhaften Muskelkontraktionen eingesetzt. Es ist bei akuten Wirbelsäulenerkrankungen anzuwenden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von X beachten?

[Der unten genannte Wortlaut soll eingefügt werden]

X darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Thiocolchicosid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie schwanger sind, schwanger werden könnten oder glauben, schwanger zu sein
- wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und nicht verhüten
- wenn Sie stillen

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[...]

Halten Sie sich genau an die in Abschnitt 3 aufgeführte Dosierung und die Behandlungsdauer. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht in einer höheren Dosis oder länger als 7 Tage (*bei den oralen Formen*) bzw. länger als 5 Tage (*bei den intramuskulären Formen*) anwenden. Der Grund hierfür ist, dass eines der in Ihrem Körper gebildeten Produkte einige Zellen schädigen könnte (abnormale Anzahl von Chromosomen), wenn Thiocolchicosid in hohen Dosen eingenommen wird. Dies wurde in tierexperimentellen Studien und in Laborstudien gezeigt. Bei Menschen stellt diese Art der Zellschädigung einen Risikofaktor für Krebs, die Schädigung des ungeborenen Kindes und die Beeinträchtigung der männlichen Zeugungsfähigkeit dar. Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Ihr Arzt wird Sie über alle Maßnahmen hinsichtlich einer zuverlässigen Verhütungsmethode und über das mögliche Risiko einer Schwangerschaft informieren.

Kinder und Jugendliche

Aus Sicherheitsgründen darf dieses Arzneimittel nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren angewendet werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

[Der derzeit zugelassene Wortlaut soll gestrichen und durch folgenden Wortlaut ersetzt werden]

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, wenn

- Sie schwanger sind, schwanger werden könnten oder vermuten, schwanger zu sein
- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und nicht verhüten

Der Grund hierfür ist, dass dieses Arzneimittel Ihr ungeborenes Kind schädigen kann. Nehmen Sie das Arzneimittel nicht ein, wenn Sie stillen. Der Grund hierfür ist, dass das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht.

Dieses Arzneimittel könnte aufgrund einer möglichen Schädigung von Spermazellen (abnormale Anzahl von Chromosomen) Probleme mit der männlichen Zeugungsfähigkeit verursachen. Dies stützt sich auf Laborstudien (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

3. Wie ist X einzunehmen?

[Der derzeit zugelassene Wortlaut soll gestrichen und durch folgenden Wortlaut ersetzt werden]

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

o Für die orale Form 4 mg und 8 mg:

Die empfohlene und maximale Dosis beträgt 8 mg alle 12 Stunden (d. h. 16 mg täglich). Die Behandlungsdauer ist auf 7 aufeinanderfolgende Tage begrenzt.

o Für die intramuskuläre Form:

Die empfohlene und maximale Dosis beträgt 4 mg alle 12 Stunden (d. h. 8 mg täglich). Die Behandlungsdauer ist auf 5 aufeinanderfolgende Tage begrenzt.

o Für die orale und die intramuskuläre Form:

Überschreiten Sie die empfohlene Dosierung und Behandlungsdauer nicht.

Dieses Arzneimittel sollte nicht zur Langzeitbehandlung angewendet werden (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Aus Sicherheitsgründen darf dieses Arzneimittel nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren angewendet werden.

Wenn Sie eine größere Menge von X eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich mehr X eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Einnahme von X vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Dieser Wortlaut soll eingefügt werden]

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

[...]

[Der unten genannte Wortlaut soll eingefügt werden]

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V* aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

[Der derzeit zugelassene Wortlaut soll gestrichen und durch folgenden Wortlaut ersetzt werden]

30 Tabletten/Kapseln für die 4 mg Dosis und 14 Tabletten/Kapseln für die 8 mg Dosis

10 Durchstechflaschen/Ampullen für die 4 mg / 2 ml-Dosis.