

### **Anexo III**

**Modificaciones a incluir en las secciones relevantes de la ficha técnica o resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto**

## FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

[se debe añadir el texto que aparece a continuación]

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

[Las indicaciones aprobadas actualmente se deben eliminar y reemplazar por las siguientes]

Tratamiento coadyuvante de contracturas musculares dolorosas en patología vertebral aguda en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores.

#### 4.2 Posología y forma de administración

[El texto aprobado actualmente se debe eliminar y reemplazar por el siguiente]

Posología

o *Formulación para uso oral de 4 mg y 8 mg:*

La dosis recomendada y máxima es de 8 mg cada 12 horas (es decir, 16 mg al día). La duración del tratamiento se limita a 7 días consecutivos.

o *Formulación para uso intramuscular:*

La dosis recomendada y máxima es de 4 mg cada 12 horas (es decir, 8 mg al día). La duración del tratamiento se limita a 5 días consecutivos.

o *Formulación para uso oral e intramuscular:*

Se deben evitar dosis que excedan a las dosis recomendadas o el tratamiento prolongado (ver sección 4.4).

*Población pediátrica*

<Nombre del medicamento> no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 16 años por motivos de seguridad (ver sección 5.3).

Forma de administración

[Para completar a nivel nacional]

#### 4.3 Contraindicaciones

[se debe insertar el texto que aparece a continuación]

No se debe utilizar tiocolchicósido

- en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- durante el embarazo;
- durante la lactancia;
- en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

[se debe insertar el texto que aparece a continuación]

[...]

Los estudios preclínicos demostraron que uno de los metabolitos del tiocolchicósido (SL59.0955) indujo aneuploidia (es decir, un número desigual de cromosomas en células que se dividen) en concentraciones próximas a la exposición humana observada con dosis de 8 mg dos veces al día por vía oral (ver sección 5.3). La aneuploidia se considera un factor de riesgo para la teratogenicidad, la toxicidad embrio-fetal, el aborto espontáneo y la reducción de la fertilidad masculina, así como un posible factor de riesgo para el cáncer. Como medida de precaución, se debe evitar el uso de tiocolchicósido a dosis superiores a las recomendadas o el tratamiento prolongado (ver sección 4.2).

Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo potencial de un posible embarazo y sobre el cumplimiento de las medidas anticonceptivas eficaces que se deben seguir.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

*[El texto aprobado actualmente se debe eliminar y reemplazar por el siguiente]*

[...]

##### Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso del tiocolchicósido en mujeres embarazadas. Por tanto, se desconoce el riesgo potencial para el embrión y el feto.

Los estudios en animales han mostrado efectos teratogénicos (ver sección 5.3).

<Nombre del medicamento> está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados (ver sección 4.3).

##### Lactancia

El uso del tiocolchicósido está contraindicado durante la lactancia porque se excreta en la leche materna (ver sección 4.3).

##### Fertilidad

En un estudio de fertilidad en ratas, no se observó reducción de la fertilidad con dosis de hasta 12 mg/kg, es decir, niveles de dosis que no indujeron ningún efecto clínico. El tiocolchicósido y sus metabolitos ejercen actividad aneugénica a distintas concentraciones, lo que es un factor de riesgo para la reducción de la fertilidad humana (ver sección 5.3).

#### **4.8 Reacciones adversas**

[...]

*[se debe insertar el texto que aparece a continuación]*

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo-beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales sanitarios que notifiquen las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el anexo V\*.

*[\*En lo que respecta al material impreso, consulte la guía de la plantilla anotada del QRD]*  
[...]

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

*[El texto aprobado actualmente se debe eliminar y reemplazar por el siguiente]*

##### Absorción

- Despues de la administración intramuscular, la Cmáx del tiocolchicósido se alcanza a los 30 minutos y se obtienen valores de 113 ng/ml y 175 ng/ml después de administrar dosis de 4 mg

y 8 mg, respectivamente. Los valores correspondientes del AUC son 283 y 417 ng.h/ml, respectivamente.

El metabolito farmacológicamente activo SL18.0740 se observa también en concentraciones más bajas con una Cmáx de 11,7 ng/ml 5 horas después de la administración de la dosis y un AUC de 83 ng.h/ml.

No hay datos disponibles para el metabolito inactivo SL59.0955.

- Despues de la administración oral, no se detecta tiocolchicósido en el plasma. Únicamente se observan dos metabolitos:

El metabolito farmacológicamente activo SL18.0740 y un metabolito inactivo SL59.0955. Para ambos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 1 hora después de la administración del tiocolchicósido. Despues de la administración de una dosis oral única de 8 mg de tiocolchicósido, la Cmáx y el AUC del SL18.0740 son aproximadamente de 60 ng/ml y 130 ng.h/ml, respectivamente. Los valores son mucho más bajos para el metabolito SL59.0955: en torno a 13 ng/ml para la Cmáx y de 15,5 ng.h/ml (hasta las 3 horas) a 39,7 ng.h/ml (hasta las 24 horas) para el AUC.

#### Distribución

El volumen aparente de distribución del tiocolchicósido se estima en torno a 42,7 l tras la administración intramuscular de 8 mg. No hay datos disponibles para ninguno de los dos metabolitos.

#### Biotransformación

Tras la administración oral, el tiocolchicósido se metaboliza primero en la aglicona 3-desmetiltiocolchicina o el SL59.0955. Esta etapa se produce principalmente como consecuencia del metabolismo intestinal, lo que explica la ausencia de tiocolchicósido inalterado circulante por esta vía de administración.

A continuación, el SL59.0955 se glucuro-conjuga en el SL18.0740 que tiene actividad farmacológica equipotente al tiocolchicósido y, por tanto, justifica la actividad farmacológica tras la administración oral del tiocolchicósido. El SL59.0955 también se desmetila en didesmetiltiocolchicina.

#### Eliminación

- Despues de la administración intramuscular, la  $t_{1/2}$  aparente del tiocolchicósido es de 1,5 h y la eliminación plasmática de 19,2 l/h.

- Despues de la administración oral, la radioactividad total se excreta principalmente por las heces (79 %), mientras que la excreción en orina representa apenas el 20 %. No se excreta tiocolchicósido inalterado ni por la orina ni por las heces. El SL18.0740 y el SL59.0955 se encuentran en la orina y en las heces, mientras que el didesmetil-tiocolchicina se recupera solamente en las heces.

Despues de la administración oral de tiocolchicósido, el metabolito SL18.0740 se elimina con una  $t_{1/2}$  aparente que varía de 3,2 a 7 horas, y el metabolito SL59.0955 tiene una  $t_{1/2}$  media de 0,8 horas.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

*[El texto aprobado actualmente se debe eliminar y reemplazar por el siguiente]*

Se ha evaluado el perfil del tiocolchicósido *in vitro* e *in vivo* tras la administración oral y parenteral.

El tiocolchicósido fue bien tolerado tras la administración oral durante periodos de hasta 6 meses en ratas y primates no humanos cuando se administró en dosis repetidas inferiores o iguales a 2 mg/kg/día en ratas e inferiores o iguales a 2,5 mg/kg/día en primates no humanos, y por vía intramuscular en primates a dosis repetidas de hasta 0,5 mg/kg/día durante 4 semanas.

En dosis altas, el tiocolchicósido provocó emesis en perros, diarrea en ratas y convulsiones en roedores y no roedores tras una administración aguda por vía oral.

En dosis repetidas, el tiocolchicósido provocó trastornos gastrointestinales (enteritis, emesis) por vía oral, y emesis por vía intramuscular.

El tiocolchicósido no provocó mutación génica en bacterias (prueba de Ames), lesiones cromosómicas *in vitro* (prueba de aberración cromosómica en linfocitos humanos) ni lesiones cromosómicas *in vivo* (micronúcleos en médula ósea de ratón *in vivo* por vía intraperitoneal).

El principal metabolito glucuro-conjugado, el SL18.0740, no provocó mutación génica en bacterias (prueba de Ames); sin embargo, provocó lesiones cromosómicas *in vitro* (prueba *in vitro* de micronúcleos en linfocitos humanos) y lesiones cromosómicas *in vivo* (prueba de micronúcleos en médula ósea de ratón *in vivo* por vía oral). Los micronúcleos resultaron predominantemente de la pérdida cromosómica (micronúcleos con centrómeros positivos después de la tinción del centrómero FISH), lo que sugiere propiedades aneugénicas. El efecto aneugénico del SL18.0740 se

observó en concentraciones de la prueba *in vitro* y en las exposiciones plasmáticas del AUC en la prueba *in vivo* superiores (más de 10 veces según el AUC) a las concentraciones observadas en el plasma humano a dosis terapéuticas.

El metabolito aglicona (3-desmetiltiocolchicina-SL59.0955) formado principalmente después de la administración oral provocó lesiones cromosómicas *in vitro* (prueba *in vitro* de los micronúcleos en linfocitos humanos) y lesiones cromosómicas *in vivo* (prueba *in vivo* de los micronúcleos en médula ósea de rata por vía oral). Los micronúcleos resultaron predominantemente de la pérdida cromosómica (micronúcleos con centrómeros positivos después de la tinción del centrómero FISH o CREST), lo que sugiere propiedades aneugénicas. El efecto aneugénico del SL59.0955 se observó en concentraciones de la prueba *in vitro* y en las exposiciones de la prueba *in vivo* próximas a las observadas en el plasma humano a dosis terapéuticas de 8 mg dos veces al día por vía oral. El efecto aneugénico en las células que se dividen puede dar lugar a células aneuploides. La aneuploidia es una modificación en el número de cromosomas y pérdida de heterocigosis, que se reconoce como factor de riesgo para la teratogenicidad, embriotoxicidad/ aborto espontáneo, reducción de la fertilidad masculina, cuando afecta a las células germinales y un factor de riesgo potencial para el cáncer cuando afecta a las células somáticas. La presencia del metabolito aglicona (3-desmetiltiocolchicina SL59.0955) después de la administración intramuscular nunca ha sido evaluada; por consiguiente, no puede excluirse su formación con esta vía de administración.

En ratas, una dosis oral de 12 mg/kg/día de tiocolchicósido causó malformaciones importantes junto con fetotoxicidad (retraso en el crecimiento, muerte del embrión, reducción en el índice de distribución sexual). La dosis sin efecto tóxico es de 3 mg/kg/día.

En conejos, el tiocolchicósido mostró toxicidad materna a partir de los 24 mg/kg/día. Asimismo, se observaron anomalías leves (costillas supernumerarias, retraso de la osificación).

En un estudio de fertilidad en ratas, no se observó reducción de la fertilidad con dosis de hasta 12 mg/kg, es decir, niveles de dosis que no indujeron ningún efecto clínico. El tiocolchicósido y sus metabolitos ejercen actividad aneugénica a distintas concentraciones, lo cual es un factor de riesgo para la reducción de la fertilidad humana.

No se ha evaluado el potencial carcinógeno.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase <y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación>**

*[El texto aprobado actualmente se debe eliminar y reemplazar por el siguiente]*

30 comprimidos/cápsulas para la dosis de 4 mg y 14 comprimidos/cápsulas para la dosis de 8 mg.  
10 viales / ampollas para la dosis de 4 mg / 2 ml.

## ETIQUETADO

### INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**Envase de cartón exterior para cápsulas duras, comprimidos, comprimidos bucodispersables y solución inyectable**

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

*[El texto aprobado actualmente se debe eliminar y reemplazar por el siguiente]*

*4 mg*  
[hasta 30] cápsulas duras  
[hasta 30] comprimidos

*8 mg*  
[hasta 14] cápsulas duras  
[hasta 14] comprimidos bucodispersables

*4 mg/2 ml*  
[hasta 10] viales/ampollas

## PROSPECTO

[se debe insertar el texto que aparece a continuación]

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

[...]

### **Prospecto**

#### **Prospecto: información para el paciente**

##### **1. Qué es X y para qué se utiliza**

[El texto aprobado actualmente se debe eliminar y reemplazar por el siguiente]

Este medicamento es un relajante muscular. Se utiliza en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores como tratamiento coadyuvante para contracciones musculares dolorosas. Se debe utilizar para enfermedades agudas relacionadas con la columna vertebral.

##### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar X**

[se debe insertar el texto que aparece a continuación]

##### **No tome X:**

- si es alérgico al tiocolchicósido o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está embarazada, puede quedarse embarazada o cree que podría estar embarazada.
- si es una mujer en edad fértil que no está utilizando métodos anticonceptivos adecuados.
- si está dando el pecho.

#### **Advertencias y precauciones**

[...]

Debe respetar rigurosamente las dosis y la duración del tratamiento que se detallan en la sección 3. No debe tomar este medicamento a dosis más altas o durante más de 7 días (*formulaciones para uso oral*)/5 días (*para formulaciones por vía intramuscular*). Esto se debe a que uno de los productos formados en su organismo cuando toma tiocolchicósido a dosis altas puede dañar algunas células (número anómalo de cromosomas). Esto ha quedado demostrado en estudios con animales y en estudios de laboratorio. En los humanos, este tipo de daño celular es un factor de riesgo para el cáncer, daño para el feto y reducción de la fertilidad masculina. Consulte a su médico si tiene alguna pregunta.

Su médico le informará sobre todas las medidas relativas a los métodos anticonceptivos eficaces y el riesgo potencial de embarazo.

#### **Niños y adolescentes**

Este medicamento no debe administrarse a niños y adolescentes menores de 16 años por motivos de seguridad.

#### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

[El texto aprobado actualmente se debe eliminar y reemplazar por el siguiente]

No tome este medicamento si:

- si está embarazada, puede quedarse embarazada o cree que podría estar embarazada.
- si es una mujer en edad fértil que no está utilizando métodos anticonceptivos adecuados.

Esto se debe a que este medicamento puede dañar al feto. No tome este medicamento si está dando el pecho. Esto se debe a que este medicamento se excreta en la leche materna. Este medicamento puede causar problemas en la fertilidad masculina debido al daño potencial en los espermatozoides (número anómalo de cromosomas). Estos datos se basan en estudios de laboratorio (ver sección 2 «Advertencias y precauciones»).

### **3. Cómo tomar X**

*[El texto aprobado actualmente se debe eliminar y reemplazar por el siguiente]*

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

o *Formulación para uso oral de 4 mg y 8 mg:*

La dosis recomendada y máxima es de 8 mg cada 12 horas (es decir, 16 mg al día). La duración del tratamiento se limita a 7 días consecutivos.

o *Formulación para uso intramuscular:*

La dosis recomendada y máxima es de 4 mg cada 12 horas (es decir, 8 mg al día). La duración del tratamiento se limita a 5 días consecutivos.

o *Formulaciones para uso oral e intramuscular:*

No se debe exceder la dosis recomendada ni la duración del tratamiento.

Este medicamento no se debe usar como tratamiento prolongado (ver sección 2 «Advertencias y precauciones»).

#### **Uso en niños y adolescentes**

Este medicamento no se debe administrar a niños y adolescentes menores de 16 años por motivos de seguridad.

#### **Si toma más X del que debe**

Si accidentalmente toma más X del que debe, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **Si olvidó tomar X**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

### **4. Posibles efectos adversos**

*[debe añadirse este texto]*

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

[...]

*[se debe añadir el texto que aparece a continuación]*

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el AnexoV} \*. Mediante la comunicación de los efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

*[\*En lo que respecta al material impreso, consulte la guía de la plantilla anotada del QRD]*

### **6. Contenido del envase e información adicional**

*[El texto aprobado actualmente se debe eliminar y reemplazar por el siguiente]*

30 comprimidos/cápsulas para la dosis de 4 mg y 14 comprimidos/cápsulas para la dosis de 8 mg. 10 viales / ampollas para la dosis de 4 mg / 2 ml.