

### **III Lisa**

**Ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja infoleht**

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

*[lisada allolev sõnastus]*

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

*[kehtivad näidustused tuleb kustutada ja asendada alljärgnevaga]*

Valulike lihaskontraktuuride adjuvantravi seljaaju ägedate haiguslike seisundite korral täiskasvanutel ja noorukitel alates 16-ndast eluaastast.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

*[kehtiv sõnastus tuleb kustutada ja asendada alljärgnevaga]*

Annustamine

o 4 mg ja 8 mg suukaudne ravimvorm:

Soovitav ja maksimaalne annus on 8 mg iga 12 tunni järel (st 16 mg ööpäevas). Ravi kestus ei tohi ületada 7 järjestikust päeva.

o Lihasesisene ravimvorm:

Soovitav ja maksimaalne annus on 4 mg iga 12 tunni järel (st 8 mg ööpäevas). Ravi kestus ei tohi ületada 5 järjestikust päeva.

o Suukaudne ja lihasesisene ravimvorm:

Vältida soovitatud annuse ületamist või pikaajalist kasutamist (vt lõik 4.4).

*Lapsed*

<Väljamõeldud nimetus> ei tohi kasutada lastel ja alla 16-aastastel noorukitel seoses ohutusega (vt lõik 5.3).

Manustamisviis

[Täidetakse riiklikult]

#### 4.3 Vastunäidustused

*[lisada allolev sõnastus]*

Tiokolhikosiidi ei tohi kasutada

- patsientidel, kellel on ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes;
- kogu raseduse kestel;
- imetavad emad;
- rasestumisvõimelised naised, kes ei kasuta kontratseptsiooni.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

*[lisada allolev sõnastus]*

[...]

Prekliinilistes uuringutes on näidatud, et tiokolhikosiidi metaboliidid (SL59.0955) indutseerivad aneuploidiat (st jagunevates rakkudes on ebavõrdne hulk kromosoomide) kontsentratsioonides, mis on ligilähedased süsteemse saadavusega inimesel suukaudsel manustamisel annuses 8 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.3). Aneuploidiat peetakse teratogeensuse, embrüo/lootetoksilisuse, spontaanse abordi, vähi ja meeste fertiilsust kahjustavaks riskiteguriks. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida soovitatud annuse ületamist või pikaajalist kasutamist (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb hoolikalt teavitada võimaliku raseduse võimalikest ohtudest ja vajadusest kasutada efektiivseid kontratseptsioonimeetmeid.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

[kehtiv sõnastus tuleb kustutada ja asendada alljärgnevaga]

[...]

##### Rasedus

Tiokolhikosiidi kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud. Seetõttu ei ole teada võimalikud ohud embrüole ja lootele.

Loomkatsed on näidanud teratogeenset toimet (vt lõik 5.3).

{Väljamõeldud nimetus} on vastunäidustatud kasutamiseks raseduse ajal ja rasedumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni (vt lõik 4.3).

##### Imetamine

Tiokolhikosiid eritub rinnapiima, mistõttu on selle kasutamine imetamisperioodil vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

##### Fertiilsus

Fertiilsuskatses rottidega ei ilmnenud kahjulikku toimet fertiilsusele annustega kuni 12 mg/kg, s.o annuse tase, mis ei põhjusta kliinilist toimet. Tiokolhikosiidil ja selle metaboliitidel avaldub aneugeenne toime erinevate kontsentratsioonide korral, mis on fertiilsuse kahjustumise ohutegur inimesel (vt lõik 5.3).

#### 4.8 Kõrvaltoimed

[...]

[lisada allolev sõnastus]

##### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas,\* kaudu.

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

[...]

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

[kehtiv sõnastus tuleb kustutada ja asendada alljärgnevaga]

##### Imendumine

- Lihasesisese manustamise järgselt saavutab tiokolhikosiidi kontsentratsioon maksimumi ( $C_{max}$ ) 30 minuti jooksul, jõudes tasemeni 113 ng/ml 4 mg annuse korral ja 175 ng/ml 8 mg annuse korral. AUC vastavad väärtused on 283 ja 417 ng.t/ml.

Farmakoloogiliselt aktiivset metaboliiti SL18.0740 on täheldatud ka madalamate kontsentratsioonide juures:  $C_{max}$  on 11,7 ng/ml 5 tundi pärast manustamist ja AUC 83 ng.t/ml.

Inaktiivse metaboliidi SL59.0955 kohta andmed puuduvad.

- Suukaudse manustamise järgselt ei ole tiokolhikosiid vereplasmas tuvastatav. Täheldatud on ainult kahte metaboliiti: farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit SL18.0740 ja inaktiivne metaboliit SL59.0955. Pärast tiokolhikosiidi manustamist saabub mõlema metaboliidi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas 1 tunni jooksul. Pärast 8 mg tiokolhikosiidi ühekordset manustamist on SL18.0740  $C_{max}$  ligikaudu 60 ng/ml ja AUC 130 ng/h/ml. SL59.0955 puhul on need väärtused palju madalamad:  $C_{max}$  ligikaudu 13 ng/ml ja AUC vahemikus 15,5 ng.t/ml (kuni 3 t)...39,7 ng.t/ml (kuni 24 t).

#### Jaotumine

8 mg tiokolhikosiidi lihasesisese manustamise järgselt on eeldatav jaotusruumala ligikaudu 42,7 l. Mõlema metaboliidi kohta andmed puuduvad.

#### Biotransformatsioon

Pärast suukaudset manustamist metaboliseerub tiokolhikosiid esmalt aglükoon 3-demetüültiokolhiksiiniks või metaboliidiks SL59.0955. See faas toimub peamiselt metabolismi käigus soolestikus, mis seletab tsirkuleeriva, muutumatu tiokolhikosiidi puudumist selle manustamisviisi korral.

SL59.0955 konjugeeritakse glükuroonhappega SL18.0740-ks, millel on tiokolhikosiidiga samaväärne farmakoloogiline aktiivsus ning toetab seega farmakoloogilist toimet pärast tiokolhikosiidi suukaudset manustamist. SL59.0955 demetüleeritakse samuti didemetüül-tiokolhiksiiniks.

#### Eritumine

- Lihasesisese manustamise järgselt on tiokolhikosiidi näiline poolväärtusaeg 1,5 t ja vereplasma puhastumine 19,2 l/t.

- Suukaudse manustamise järgselt eritub kogu radioaktiivne osa peamiselt väljaheitega (79%), uriiniga ainult 20%. Tiokolhikosiid muutumatul kujul uriini või väljaheitega ei eritu. SL18.0740 ja SL59.0955 leiduvad uriinis ja väljaheites, samal ajal kui didemetüül-tiokolhiksiini leidub ainult väljaheites.

Tiokolhikosiidi suukaudse manustamise järgselt on metaboliidi SL18.0740 eritumise näiline poolväärtusaeg vahemikus 3,2...7 tundi ja metaboliidi SL59.0955 poolväärtusaeg on keskmiselt 0,8 t.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

[kehtiv sõnastus tuleb kustutada ja asendada alljärgnevaga]

Pärast parenteraalset ja suukaudset manustamist on hinnatud tiokolhikosiidi profiili *in vitro* ja *in vivo*. otid kui mitteinimprimaadid talusid suu kaudu manustatud tiokolhikosiid hästi kuni 6 kuu jooksul, kui seda manustati rottidele korduvalt annuses kuni 2 mg/kg/ööpäevas ja mitteinimprimaatidele kuni 2,5 mg/kg/ööpäevas, ning, intramuskulaarselt manustati primaatidele korduvalt annustes kuni 0,5 mg/kg/ööpäevas 4 nädala jooksul.

Tiokolhikosiidi suurte annuste ühekordne suukaudne manustamine põhjustas koertel oksendamist, rottidel kõhulahtisust ning närilistel ja mITTenärilistel krampe.

Tiokolhikosiidi korduv suukaudne manustamine põhjustas seedetrakti häireid (enteriit, oksendamine) ja lihasesisene manustamine oksendamist.

Tiokolhikosiid ise ei põhjustanud bakterites geenmutatsiooni (Amesi test), *in vitro* kromosoomide kahjustust (kromosoomide aberratsiooni test inimese lümfotsüütides) ega *in vivo* kromosoomide kahjustust (*in vivo* mikrotoomade moodustumine hiire luuüdirakkudes intraperitoneaalsel manustamisel). Peamine glükurokonjugeeritud metaboliit SL18.0740 ei põhjustanud geenmutatsiooni bakterites (Amesi test); aga põhjustas *in vitro* kromosoomide kahjustust (*in vitro* mikrotoomade moodustumise test inimese lümfotsüütides) ja *in vivo* kromosoomide kahjustust (*in vivo* mikrotoomade moodustumine hiire luuüdirakkudes suukaudsel manustamisel).

Mikrotoomad tekkisid peamiselt kromosoomide kao tagajärjel (tsentromeer-positiivsed mikrotoomad pärast tsentromeeride visualiseerimist FISH-meetodil), mis viitas aneugeensetele omadustele.

SL18.0740 aneugeenset toimet täheldati *in vitro* katses kontsentratsioonide korral ja *in vivo* katses vereplasma kõrgema AUC korral (AUC puhul üle 10 korra), kui seda on täheldatud inimese plasmas terapeutiliste annuste korral.

Aglükoon-metaboliit (3-demetüültiokolhiksiin, SL59.0955), mis moodustub peamiselt suukaudse manustamise järgselt, põhjustas kromosoomide kahjustust *in vitro* (*in vitro* mikrotoomade moodustumise test inimese lümfotsüütides) ja kromosoomide kahjustust *in vivo* (*in vivo* mikrotoomade moodustumine roti luuüdirakkudes suukaudsel manustamisel). Mikrotoomad moodustusid peamiselt kromosoomide kao tagajärjel (tsentromeer-positiivsed mikrotoomad pärast tsentromeeride visualiseerimist FISH- või CREST-meetodil), mis viitas aneugeensetele omadustele. SL59.0955 aneugeenset toimet täheldati *in vitro* katses kontsentratsioonide korral ja *in vivo* katses süsteemse saadavuse korral, mis olid ligilähedased vastavatele näitajatele inimese plasmas terapeutilise annuse 8 mg manustamisel suu kaudu kaks korda ööpäevas. Aneugeense toime tulemusel jagunevatele

rakkudele võivad tekkida aneuploidsed rakud. Aneuploidia korral on kromosoomide arv muutunud ja heterosügootsus kadunud, mis on sugurakkude kahjustumisel teratogeensuse, embrüotoksilisuse/spontaanse aborti ja meeste fertiilsust kahjustavaks riskiteguriks ning somaatiliste rakkude kahjustamisel võimalikuks vähi riskiteguriks. Aglükoon-metaboliidi (3-demetüültiokolhitsiin, SL59.0955) olemasolu pärast intramuskulaarset manustamist ei ole kunagi hinnatud, mistõttu ei saa selle moodustumist nimetatud manustamisviisi korral välistada.

Rottidel põhjustas tiokolhikosiidi manustamine suu kaudu annuses 12 mg/kg/ööpäevas tõsiseid vääreid koos lootetoksilisuse tekkega (kasvupeetus, embrüo surm, soolise jagunemise kahjustus). Toksilise toimet annus oli 3 mg/kg/ööpäevas.

Küülikutel oli tiokolhikosiid toksiline emasloomadele alates annusest 24 mg/kg/ööpäevas. Lisaks täheldati väiksemaid normist kõrvalekaldeid (lisaroided, luustumise pidurdumine).

Fertiilsusuuringus rottidega ei täheldatud fertiilsuse kahjustust annusega kuni 12 mg/kg/ööpäevas, s.o annuse tasemel, millel puudub kliiniline toime. Tiokolhikosiid ja selle metaboliidid avaldavad aneugeenset toimet erinevates kontsentratsioonides, mis on teadaolev riskitegur inimese fertiilsusele.

Kartsinogeenset toimet ei ole hinnatud.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu <ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivajendid>**

*[kehtiv sõnastus tuleb kustutada ja asendada alljärgnevaga]*

30 tabletti/kapslit 4 mg annusega ja 14 tabletti/kapslit 8 mg annusega  
10 viaali/ampulli 4 mg/2 ml annusega.

## PAKENDI MÄRGISTUS

### VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp kõvakapslitega/tablettidega/suus disperseeruvate tablettidega/süstelahusega

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

*[kehtiv sõnastus tuleb kustutada ja asendada alljärgnevaga]*

*4 mg*

[kuni 30] kõvakapslit

[kuni 30] tabletti

*8 mg*

[kuni 14] kõvakapslit

[kuni 14] suus disperseeruvat tabletti

*4 mg/2 ml*

[kuni 10] viaali/ampulli

## PAKENDI INFOLEHT

*[lisada allolev sõnastus]*

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

[...]

### **PI**

#### **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

##### **1. Mis ravim on X ja milleks seda kasutatakse**

See ravim on lihaslõögasti. Seda kasutatakse täiendava ravimina valulike lihaskokkutõmmete korral täiskasvanutel ja noorukitel alates 16. eluaastast. Seda kasutatakse selgrooga seotud ägedate seisundite korral.

##### **2. Mida on vaja teada enne X-i võtmist**

*[lisada allolev sõnastus]*

#### **Ärge võtke X-i:**

- kui olete tiokolhikosiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete rase, kahtlustate rasedust või arvate end olevat rase;
- kui olete rasedumisvõimeline naine, kes ei kasuta kontratseptsiooni;
- kui imetate.

#### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

[...]

Järgige täpselt lõigus 3 märgitud annuseid ja ravikestust. Te ei tohi kasutada seda ravimit suuremas annuses ega kauem kui 7 päeva (*suukaudsed ravimvormid*) või 5 päeva (*lihasesisesed ravimvormid*). Seda seepärast, et üks ainetest, mis moodustab teie organismis, kui võtate tiokolhikosiidi suures annuses, võib põhjustada mõnede rakkude kahjustust (normist erinev arv kromosoomi). Seda on leitud loomkatsetes ja laboriuuringutes. Inimesel on sellist tüüpi rakkude kahjustus vähi riskiteguriks, kahjulik sündimata lapsele ja meeste viljakusele. Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Teie arst teavitab teid kõikidest meetmetest seoses raseduse efektiivse ärahoidmisega ning võimalikust ohust rasedusele.

#### **Lapsed ja noorukid**

Seda ravimit ei tohi manustada lastele ja alla 16-aastastele noorukitele ohutuse tõttu.

#### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

*[kehtiv sõnastus tuleb kustutada ja asendada alljärgnevaga]*

Ärge võtke seda ravimit:

- kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete raseduda,
- kui olete rasedumisvõimeline naine, kes ei kasuta kontratseptsiooni.

See ravim võib kahjustada teie veel sündimata last. Ärge võtke seda ravimit, kui te toidate oma last rinnaga. Seda seepärast, et see ravim eritub rinnapiima.

See ravim võib põhjustada meestel viljakusprobleeme sugurakkude võimaliku kahjustuse tõttu (normist erinev arv kromosoomi). See põhineb laboratoorsetel uuringutel (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

### 3. Kuidas X-i võtta

*[kehtiv sõnastus tuleb kustutada ja asendada alljärgneva]*

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

o 4 mg ja 8 mg suukaudne ravimvorm:

Soovitav ja maksimaalne annus on 8 mg iga 12 tunni järel (s.t 16 mg ööpäevas). Ravi kestab 7 järjestikust päeva.

o Lihasesisene ravimvorm:

Soovitav ja maksimaalne annus on 4 mg iga 12 tunni järel (s.t 8 mg ööpäevas). Ravi kestab 5 järjestikust päeva.

o Suukaudne ja lihasesisene ravimvorm:

Ärge ületage soovitataud annust ja ravi kestust.

Seda ravimit ei tohi kasutada pikaajaliseks raviks (vt lõik 2 „Hoatused ja ettevaatusabinõud“).

#### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Ärge andke seda ravimit lastele ja alla 16-aastastele noorukitele ohutuse tõttu.

#### **Kui te võtate X-i rohkem kui ette nähtud**

Kui te kogemata võtate X'i rohkem kui ette nähtud, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### **Kui te unustate X-i võtta**

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

*[lisada selline sõnastus]*

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

[...]

*[lisada allolev sõnastus]*

#### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas,\* kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

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

### 6. Pakendi sisu ja muu teave

*[kehtiv sõnastus tuleb kustutada ja asendada alljärgneva]*

30 tabletti/kapslit 4 mg annusega ja 14 tabletti/kapslit 8 mg annusega  
10 viaali/ampulli 4 mg/2 ml annusega.