

Liite III

**Muutokset valmisteyhteenvedon, myyntipäälysmerkintöjen ja
pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin**

VALMISTEYHTEENVETO

[alla oleva sanamuoto on lisättävä]

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

[nykyisin hyväksytyt käyttöaiheet on poistettava ja korvattava seuraavilla]

Kivuliaan spastisuuden liitännäishoito selkäytimen akuuteissa sairaustiloissa aikuisilla ja vähintään 16-vuotiailla nuorilla.

4.2 Annostus ja antotapa

[nykyisin hyväksytty sanamuoto on poistettava ja korvattava seuraavalla]

Annostus

o Suun kautta annettava lääkeaine 4 mg ja 8 mg:

Suositusannos ja enimmäisannos on 8 mg 12 tunnin välein (eli 16 mg vuorokaudessa). Hoitoa saa jatkaa enintään 7 vuorokauden ajan.

o Lihakseen annettava lääkeaine:

Suositusannos ja enimmäisannos on 4 mg 12 tunnin välein (eli 8 mg vuorokaudessa). Hoitoa saa jatkaa enintään 5 vuorokauden ajan.

o Sekä suun kautta että lihakseen annettava lääkeaine:

On vältettävä suositeltavia annoksia ylittäviä annoksia tai pitkäaikaista käyttöä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

<Kauppanimi> ei pidä käyttää lasten ja alle 16-vuotiaiden nuorten hoitoon sen turvallisuuteen liittyvien tekijöiden vuoksi (ks. kohta 5.3).

Antotapa

[täytetään kansallisesti]

4.3 Vasta-aiheet

[alla oleva sanamuoto on lisättävä]

Tiokolkikosidia ei saa käyttää

- potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- koko raskauden aikana
- imetyksen aikana
- naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[alla oleva sanamuoto on lisättävä]

[...]

Prekliiniset tutkimukset osoittivat, että yksi tiokolkikosidin metaboliiteista (SL59.0955) sai aikaan aneuploidiaa (eli kromosomiluvun poikkeamia jakautuvissa soluissa) pitoisuuksina, jotka olivat lähellä

todettua ihmisen altistumista, kun annos oli 8 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta (ks. kohta 5.3). Aneuploidiaa pidetään teratogeenisuuden, alkio/sikiötoksisuuden, keskenmenon ja miehen hedelmällisyyden heikentymisen ja mahdollisesti myös syövän riskitekijänä. Varmuuden vuoksi on vältettävä lääkkeen käyttöä annoksilla, jotka ylittävät suositusannoksen, tai pitkäaikaista käyttöä (ks. kohta 4.2).

Potilaille on kerrottava tarkasti mahdolliseen raskauteen liittyvästä mahdollisesta riskistä ja tehokkaista ehkäisymenetelmistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

[nykyisin hyväksytty sanamuoto on poistettava ja korvattava seuraavalla]

[...]

Raskaus

On vain vähän tietoja tiokolkikosidin käytöstä raskaana oleville naisille. Näin ollen alkioon ja sikiöön kohdistuvia mahdollisia vaaroja ei tunneta.

Eläinkokeissa on ilmennyt teratogeenisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

<Kauppanimi> on vasta-aiheista raskauden aikana ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä (ks. kohta 4.3).

Imetys

Tiokolkikosidin käyttö on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana, koska se erittyy ihmisen rintamaitoon (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa hedelmällisyyden ei havaittu heikentyneen korkeintaan 12 mg/kg:n annoksilla eli annoksilla, jotka eivät saaneet aikaan mitään kliinistä vaikutusta. Tiokolkikosidi ja sen metaboliitit aiheuttavat aneugeenisia vaikutuksia eri pitoisuuksilla. Tämä on ihmisen hedelmällisyyden heikentymisen riskitekijä (ks. kohta 5.3).

4.8 Haittavaikutukset

[...]

[alla oleva sanamuoto on lisättävä]

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V* luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

[*ks. huomautuksen varustetun QRD-mallin ohjeet painetulle aineistolle.]

[...]

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.2 Farmakokinetiikka

[nykyisin hyväksytty sanamuoto on poistettava ja korvattava seuraavalla]

Imeytyminen

- Lihakseen annetun kerta-annoksen jälkeen tiokolkikosidin C_{max} todetaan 30 minuutin kohdalla ja se oli 113 ng/ml 4 mg:n annoksen jälkeen ja 175 ng/ml 8 mg:n annoksen jälkeen. Vastaavat AUC-arvot olivat 283 ng.h/ml 4 mg:n annokselle ja 417 ng.h/ml 8 mg:n annokselle.

Farmakologisesti aktiivista metaboliittia SL18.0740 havaitaan myös pienempinä pitoisuuksina C_{max} -arvolla 11,7 ng/ml, joka todetaan 5 tunnin kuluttua annoksen antamisesta, ja AUC-arvolla 83 ng.h/ml. Tietoja ei ole saatavilla inaktiivisesta metaboliitista SL59.0955.

- Suun kautta annon jälkeen tiokolkikosidia ei havaita lainkaan plasmassa. Vain kaksi metaboliittia havaitaan:

Farmakologisesti aktiivinen metaboliitti SL18.0740 ja inaktiivinen metaboliitti SL59.0955. Molempien metaboliittien suurimmat pitoisuudet plasmassa todetaan 1 tunnin kuluttua tiokolkikosidin antamisesta. Suun kautta annetun yksittäisen 8 mg:n tiokolkikosidiannoksen jälkeen SL18.0740:n C_{max} on noin 60 ng/ml ja AUC noin 130 ng.h/ml. SL59.0955:lle nämä arvot ovat paljon pienempiä: C_{max} noin 13 ng/ml ja AUC 15,5 ng.h/ml (3 tuntiin asti) – 39,7 ng.h/ml (24 tuntiin asti).

Jakautuminen

Tiokolkikosidin näennäisen jakautumistilavuuden arvioidaan olevan noin 42,7 litraa lihakseen annetun 8 mg:n annoksen jälkeen. Kummastakaan metaboliitista ei ole saatavilla tietoja.

Biotransformaatio

Suun kautta antamisen jälkeen tiokolkikosidi metaboloituu ensin aglykoni-3-demetyyllitiokolkiksiiniksi eli SL59.0955:ksi. Tämä vaihe tapahtuu pääasiassa suoliston metabolian vaikutuksesta, mikä selittää sen, miksi tätä antoreittiä käytettäessä verenkierrassa ei todeta muuttumatonta tiokolkikosidia.

SL59.0955 glukurokonjugoituu sitten SL18.0740:ksi, jolla on yhtä suuri farmakologinen vaikutus kuin tiokolkikosidilla, mikä osaltaan lisää suun kautta annetun tiokolkikosidin farmakologista vaikutusta. SL59.0955 demetyloituu myös didemetyyllitiokolkiksiiniksi.

Eliminaatio

- Lihakseen annon jälkeen tiokolkikosidin näennäinen $t_{1/2}$ on 1,5 tuntia ja plasmapuhdistuma 19,2 l/h.

- Suun kautta annon jälkeen suurin osa kokonaisradioaktiivisuudesta erittyy ulosteeseen (79 %) ja virtsaan erittyvä osuus on vain 20 %. Tiokolkikosidia ei erity muuttumattomana virtsaan tai ulosteeseen. SL18.0740- ja SL59.0955-metaboliitteja todetaan virtsasta ja ulosteesta, kun taas didemetyyllitiokolkiksiinia todetaan vain ulosteesta.

Tiokolkikosidin suun kautta annon jälkeen SL18.0740-metaboliitti eliminoituu niin, että näennäinen $t_{1/2}$ on 3,2–7 tuntia, ja SL59.0955-metaboliitin $t_{1/2}$ on keskimäärin 0,8 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

[Nykyisin hyväksytty sanamuoto on poistettava ja korvattava seuraavalla]

Tiokolkikosidiprofiili on arvioitu *in vitro* ja *in vivo* parenteraalisen ja suun kautta annon jälkeen.

Tiokolkikosidi oli hyvin siedetty sekä rotalla että muulla kädellisellä kuin ihmisellä, kun sitä annettiin suun kautta korkeintaan 6 kuukauden ajan toistuvina annoksina, jotka olivat korkeintaan 2 mg/kg vuorokaudessa rotalle ja korkeintaan 2,5 mg/kg vuorokaudessa kädelliselle. Tiokolkikosidi oli myös hyvin siedetty, kun sitä annettiin kädelliselle lihakseen 4 viikon ajan toistuvina annoksina, jotka olivat korkeintaan 0,5 mg/kg vuorokaudessa.

Suurina annoksina tiokolkikosidi sai aikaan oksentelua koiralla, ripulia rotalla ja kouristuskohtauksia sekä jyrksijöillä että ei-jyrksijöillä akuutin suun kautta annon jälkeen.

Toistuvasti annettu tiokolkikosidi sai aikaan maha-suolikanavan häiriöitä (enteriitti, oksentelu) suun kautta annettuna ja oksentelua lihakseen annettuna.

Tiokolkikosidi itsessään ei aiheuttanut geenimutaatioita bakteereissa (Amesin testi), *in vitro* -kromosomivaurioita (ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustutkimus) eikä *in vivo* -kromosomivaurioita (hiiren luuytimen *in vivo* -mikrotuma-analyysi, vatsaonteloon annon jälkeen).

Tärkein glukurokonjugoitu metaboliitti SL18.0740 ei aiheuttanut geenimutaatioita bakteereissa (Amesin testi), mutta se sai aikaan *in vitro* -kromosomivaurioita (ihmisen lymfosyyttien *in vitro* -mikrotuma-analyysi) ja *in vivo* -kromosomivaurioita (hiiren luuytimen *in vivo* -mikrotuma-analyysi, suun kautta annon jälkeen). Mikrotumien muodostuminen johtui pääasiassa kromosomien katoamisesta (FISH-sentromeerivärjäyksen mukaan sentromeereja sisältävät mikrotumat), mikä viittasi aneugeenisiin ominaisuuksiin. SL18.0740:n aneugeeninen vaikutus todettiin *in vitro* -testissä ja *in vivo* -testin plasman AUC-arvoissa pitoisuuksilla, jotka olivat suurempia (AUC:n perusteella yli 10-kertaisia) kuin pitoisuudet, jotka todettiin ihmisen plasmassa terapeuttisilla annoksilla.

Aglykonimetaboliitti (3-demetyyllitiokolkiksiini-SL59.0955), jota muodostui pääasiassa suun kautta annon jälkeen, aiheutti *in vitro* -kromosomivaurioita (ihmisen lymfosyyttien *in vitro* -mikrotuma-analyysi) ja *in vivo* -kromosomivaurioita (rotan luuytimen *in vivo* -mikrotuma-analyysi, suun kautta annon jälkeen). Mikrotumien muodostuminen johtui pääasiassa kromosomien katoamisesta (FISH- tai CREST-sentromeerivärjäyksen mukaan sentromeereja sisältävät mikrotumat), mikä viittasi aneugeenisiin ominaisuuksiin. SL59.0955:n aneugeeninen vaikutus todettiin *in vitro* -testissä ja *in vivo* -testin altistuksissa pitoisuuksilla, jotka olivat lähellä ihmisen plasmassa terapeuttisilla annoksilla (8 mg kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta) todettuja pitoisuuksia. Aneugeeninen vaikutus jakautuviin soluihin voi johtaa aneuploidisiin soluihin. Aneuploidia tarkoittaa kromosomiluvun poikkeamaa ja heterotsygoottisuuden menetystä, ja sen tiedetään olevan teratogeenisuuden, alkiotoksisuuden/keskenmenon ja miehen hedelmällisyyden heikentymisen riskitekijä, koska se vaikuttaa itusoluihin, ja syövän mahdollinen riskitekijä, koska se vaikuttaa somaattisiin soluihin.

Aglykonimetaboliitin (3-demetyyllitiokolkisiini-SL59.0955) läsnäoloa lihakseen annon jälkeen ei ole koskaan arvioitu, joten sen muodostumista, kun käytetään tätä antoreittiä, ei voida sulkea pois. Rotalla suun kautta annettu tiokolkikosidiannos 12 mg/kg vuorokaudessa aiheutti merkittäviä epämuodostumia ja sikiötoksisuutta (hidastunut kasvu, alkion kuolema, sukupuolijakauman vääristyminen). Annos, jolla ei ollut toksista vaikutusta, oli 3 mg/kg vuorokaudessa.

Kanilla tiokolkikosidilla todettiin emotoksisuutta 24 mg/kg:n vuorokausiannoksesta alkaen. Lisäksi todettiin vähäisiä epämuodostumia (ylimääräisiä kylkiluita, hidastunutta luutumista).

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa hedelmällisyyden ei todettu heikentyneen korkeintaan 12 mg/kg:n vuorokausiannoksilla eli annoksilla, jotka eivät saaneet aikaan mitään kliinistä vaikutusta. Tiokolkikosidi ja sen metaboliitit aiheuttavat aneugeenisia vaikutuksia eri pitoisuuksilla, ja tämän tiedetään olevan ihmisen hedelmällisyyden heikentymisen riskitekijä. Karsinogeenista vaikutusta ei arvioitu.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) < sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten >

[nykyisin hyväksytty sanamuoto on poistettava ja korvattava seuraavalla]

30 tablettia/kapselia 4 mg:n annosta varten ja 14 tablettia/kapselia 8 mg:n annosta varten.
10 injektiopulloa/ampullia 4 mg/2 ml:n annosta varten.

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus kovalle kapselille / tableteille / suussa hajoaville tableteille ja injektionesteelle, liuokselle

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

[nykyisin hyväksytty sanamuoto on poistettava ja korvattava seuraavalla]

4 mg

[korkeintaan 30] kovaa kapselia

[korkeintaan 30] tablettia

8 mg

[korkeintaan 14] kovaa kapselia

[korkeintaan 14] suussa hajoavaa tablettia

4 mg/2 ml

[korkeintaan 10] injektiopulloa/ampullia

PAKKAUSSELOSTE

[alla oleva sanamuoto on lisättävä]

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

[...]

PS

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

1. Mitä X on ja mihin sitä käytetään

[nykyisin hyväksytty sanamuoto on poistettava ja korvattava seuraavalla]

Tämä lääke on lihasrelaksantti. Sitä käytetään aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille täydentävänä hoitona kivuliaisiin lihassupistuksiin. Lääke on tarkoitettu käytettäväksi selkäyttimeen liittyvien akuuttien sairauksien hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat X:ää

[alla oleva sanamuoto on lisättävä]

Älä ota X:ää:

- jos olet allerginen tiokolkikosidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana, saatat tulla raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana
- jos voit tulla raskaaksi etkä käytä ehkäisyä
- jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

[...]

Noudata tarkasti kohdassa 3 esitettyjä annostusohjeita ja hoidon pituutta. Tätä lääkettä ei saa käyttää suurempina annoksina tai pidempään kuin 7 vuorokauden ajan (*suun kautta annettavat lääkemuodot*) tai 5 vuorokauden ajan (*lihakseen annettavat lääkemuodot*). Tämä johtuu siitä, että yksi tuotteista, joita muodostuu kehossa, kun tiokolkikosidia otetaan suurina annoksina, saattaa vaurioittaa soluja (poikkeava kromosomiluku). Tämä on osoitettu eläinkokeissa ja laboratoriotutkimuksissa. Ihmisillä tämän tyyppinen soluvaurio on syövän, sikiön vahingoittumisen ja miehen hedelmällisyyden heikentymisen riskitekijä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa, jos sinulla on kysyttävää.

Lääkärisi kertoo sinulle kaikista tehokkaaseen ehkäisyyn liittyvistä toimenpiteistä ja mahdollisesta raskauteen liittyvästä riskistä.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille ja alle 16-vuotiaille nuorille turvallisuuteen liittyvien tekijöiden vuoksi.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

[nykyisin hyväksytty sanamuoto on poistettava ja korvattava seuraavalla]

Älä ota tätä lääkettä, jos:

- olet raskaana, saatat tulla raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana
- voit tulla raskaaksi etkä käytä ehkäisyä

Tämä johtuu siitä, että tämä lääke saattaa vahingoittaa sikiötä. Älä ota tätä lääkettä, jos imetät, koska lääke erittyy rintamaitoon.

Laboratoriotutkimukset osoittavat, että tämä lääke voi heikentää miehen hedelmällisyyttä, koska se saattaa vahingoittaa siittiösoluja (poikkeava kromosomiluku) (ks. kohta 2 "Varoitukset ja varotoimet").

3. Miten X:ää otetaan

[nykyisin hyväksytty sanamuoto on poistettava ja korvattava seuraavalla]

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

o Suun kautta annettava lääkemuoto, 4 mg ja 8 mg:

Suositusannos ja enimmäisannos on 8 mg 12 tunnin välein (eli 16 mg vuorokaudessa). Hoitoa saa jatkaa enintään 7 vuorokauden ajan.

o Lihakseen annettava lääkemuoto:

Suositusannos ja enimmäisannos on 4 mg 12 tunnin välein (eli 8 mg vuorokaudessa). Hoitoa saa jatkaa enintään 5 vuorokauden ajan.

o Sekä suun kautta että lihakseen annettava lääkemuoto:

Älä ylitä suositeltuja annoksia ja hoidon pituutta.

Tätä lääkettä ei saa käyttää pitkäaikaiseen hoitoon (ks. kohta 2 "Varoitukset ja varotoimet").

Käyttö lapsille ja nuorille

Älä anna tätä lääkettä lapsille ja alle 16-vuotiaille nuorille turvallisuuteen liittyvien tekijöiden vuoksi.

Jos otat enemmän X:ää kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa enemmän X:ää kuin sinun pitäisi, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Jos unohdat ottaa X:ää

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

[Tämä sanamuoto on lisättävä]

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. [...]

[alla oleva sanamuoto on lisättävä]

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V* luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

[*ks. huomautuksien varustetun QRD-mallin ohjeet painetulle aineistolle.]

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

[nykyisin hyväksytty sanamuoto on poistettava ja korvattava seuraavalla]

30 tablettia/kapselia 4 mg:n annosta varten ja 14 tablettia/kapselia 8 mg:n annosta varten.
10 injektiopulloa/ampullia 4 mg/2 ml:n annosta varten.