

### **Dodatak III**

**Izmjene i dopune odgovarajućih dijelova sažetka opisa svojstava lijeka,  
označavanja i upute o lijeku**

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

[mora se unijeti donji tekst]

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

[trenutno odobrene indikacije moraju se obrisati i zamijeniti sljedećim]

Adjuvantno liječenje bolnih kontraktura mišića kod akutne spinalne patologije u odraslih i adolescenata u dobi od 16 godina i starijih.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

[trenutno odobreni tekst mora se obrisati i zamijeniti sljedećim]

Doziranje

o *Oblici za peroralnu primjenu od 4 mg i 8 mg:*

Preporučena i maksimalna doza je 8 mg svakih 12 sati (tj. 16 mg na dan). Trajanje liječenja ograničeno je na 7 uzastopnih dana.

o *Oblici za intramuskularnu primjenu:*

Preporučena i maksimalna doza je 4 mg svakih 12 sati (tj. 8 mg na dan). Trajanje liječenja ograničeno je na 5 uzastopnih dana.

o *Za peroralnu primjenu i za intramuskularnu primjenu:*

Doze koje prelaze preporučene doze ili dugotrajna primjena moraju se izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

*Pedijatrijska populacija*

<Zaštićeno ime> se, iz sigurnosnih razloga, ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 16 godina (vidjeti dio 5.3).

Način primjene

[Popuniti u svakoj zemlji posebno]

#### 4.3 Kontraindikacije

[mora se unijeti donji tekst]

Tiokolhikozid se ne smije upotrebljavati:

- u bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar i na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- za cijelo vrijeme trajanja trudnoće,
- za vrijeme dojenja,
- u žena fertile dobi koje ne koriste kontracepciju.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[mora se unijeti donji tekst]

[...]

Pretklinička ispitivanja pokazala su da jedan o metabolita tiokolhizida (SL59.0955) izaziva aneuploidiju (tj. nejednak broj kromosoma u stanicama u diobi) pri koncentracijama bliskim

izloženosti kod ljudi primijećenom pri dozama od 8 mg peroralno dvaput na dan (vidjeti dio 5.3). Aneuploidija se smatra faktorom rizika za teratogenost, embriofetalnu toksičnost, spontani abortus i poremećaj plodnosti kod muškarca i potencijalno rizičnim faktorom za rak. Kao mjera opreza, primjena lijeka u dozama većim od preporučene doze ili dugotrajna primjena moraju se izbjegavati (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike se mora pažljivo informirati o potencijalnim rizicima moguće trudnoće i o djelotvornim mjerama kontracepcije koje je potrebno poduzeti.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

*[trenutno odobreni tekst mora se obrisati i zamijeniti sljedećim]*

[...]

##### Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni tiokolhikozida u trudnica. Prema tome, potencijalni rizici za zametak i plod nisu poznati.

Ispitivanja na životinjama pokazala su teratogene učinke (vidjeti dio 5.3).

<Zaštićeno ime> je kontraindiciran(a) za vrijeme trudnoće i u žena fertile dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti dio 4.3).

##### Dojenje

Budući da prolazi u majčino mlijeko, primjena tiokolhikozida kontraindicirana je za vrijeme dojenja (vidjeti dio 4.3).

##### Plodnost

U ispitivanjima plodnosti provedenim na štakorima, nije opažen utjecaj na plodnost pri dozama do 12 mg/kg, tj. pri dozama koje ne induciraju klinički učinak. Tiokolhikozid i njegovi metaboliti imaju aneugenični učinak pri različitim koncentracijama, što je prepoznato kao rizični faktor za poremećaj plodnosti u ljudi (vidjeti dio 5.3).

#### **4.8 Nuspojave**

[...]

*[mora se unijeti donji tekst]*

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V\*.

*[\*Za tiskani materijal, molimo pogledajte smjernice naznačenog QRD predloška.]*

[...]

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

*[trenutno odobreni tekst mora se obrisati i zamijeniti sljedećim]*

##### Apsorpcija

- Nakon intramuskularne primjene, C<sub>max</sub> tiokolhikozida postiže se za 30 minuta i doseže vrijednosti od 113 ng/mL nakon doze od 4 mg i 175 ng/mL nakon doze od 8 mg. Odgovarajuće AUC vrijednosti su 283 odnosno 417 ng.h/mL.

Farmakološki aktivni metabolit SL18.0740 također je opažen pri nižim koncentracijama uz C<sub>max</sub> od 11,7 ng/mL koji se postiže 5 h nakon doze i AUC od 83 ng.h/mL.

Nema raspoloživih podataka za neaktivni metabolit SL59.0955.

- Nakon peroralne primjene, nije detektiran tiokolhikozid u plazmi. Opažena su samo dva metabolita:

Farmakološki aktivni metabolit SL18.0740 i neaktivni metabolit SL59.0955. Za oba metabolita, maksimalne koncentracije u plazmi dosegnute su 1 sat nakon primjene tiokolhikozida. Nakon jednokratne peroralne doze od 8 mg tiokolhikozida, C<sub>max</sub> i AUC metabolita SL18.0740 iznose oko 60 ng/mL odnosno 130 ng.h/mL. Za SL59.0955, te su vrijednosti puno niže: C<sub>max</sub> iznosi oko 13 ng/mL dok je AUC u rasponu od 15,5 ng.h/mL (do 3h) do 39,7 ng.h/mL (do 24h).

#### Distribucija

Prividni volumen raspodjele tiokolhikozida se procjenjuje na oko 42,7 L nakon i.m. primjene doze od 8 mg. Nema raspoloživih podataka za oba metabolita.

#### Biotransformacija

Nakon peroralne primjene, tiokolhikozid se prvo metabolizira u aglikon 3-demetiltiokolhicin ili SL59.0955. To se uglavnom događa intestinalnim metabolizmom što objašnjava nedostatak cirkulirajućeg nepromijenjenog tiokolhikozida kod ovog puta primjene.

SL59.0955 se zatim glukurokonjugira u SL18.0740 koji ima ekvipotentnu farmakološku aktivnost na tiokolhikozid i tako potpomaže farmakološku aktivnost nakon peroralne primjene tiokolhikozida. SL59.0955 se također demetilira u didemetil-tiokolhicin.

#### Eliminacija

- Nakon intramuskularne primjene prividni t<sub>1/2</sub> tiokolhikozida je 1,5 sati dok je klirens plazme 19,2 L/h.

- Nakon peroralne primjene, ukupna radioaktivnost je većinom izlučena u stolicu (79%), dok se putem mokraće izluči tek 20%. Neizmijenjeni tiokolhikozid ne izlučuje se ni putem mokraće ni putem stolice. SL18.0740 i SL59.0955 su pronađeni u mokraći i stolici dok je didemetil-tiokolhicin pronađen samo u stolici.

Nakon peroralne primjene tiokolhikozida, metabolit SL18.0740 se eliminira s prividnim t<sub>1/2</sub> u rasponu od 3,2 do 7 sati dok metabolit SL59.0955 ima prosječni t<sub>1/2</sub> od 0,8 sati.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

*[trenutno odobreni tekst mora se obrisati i zamijeniti sljedećim]*

Profil tiokolhikozida procijenjen je *in vitro* i *in vivo* nakon parenteralne i peroralne primjene.

Tiokolhikozid se dobro podnosi nakon peroralne primjene tijekom razdoblja do 6 mjeseci kod štakora i nečovjekolikih primata kad se primjenjivao u ponovljenim dozama manjim ili jednakim 2 mg/kg/dan kod štakora i manjim ili jednakim 2,5 mg/kg/dan kod nečovjekolikih primata, te intramuskularnim putem kod primata u ponovljenim dozama do 0,5 mg/kg/dan tijekom 4 tjedna.

Pri visokim dozama, tiokolhikozid je izazivao emezu kod pasa, dijareju kod štakora i konvulzije i kod glodavaca i neglodavaca nakon akutne primjene peroralnim putem.

Nakon ponovljene primjene, tiokolhikozid je izazvao gastrointestinalne poremećaje (enteritis, emezu) kod primjene peroralnim putem i emezu kod intramuskularne primjene.

Tiokolhikozid sam po sebi nije izazvao mutaciju gena kod bakterija (Ames test), *in vitro* oštećenje kromosoma (test aberacije kromosoma na ljudskim limfocitima) i *in vivo* oštećenje kromosoma (*in vivo* mikronukleus u koštanoj srži miševa kod intraperitonealne primjene).

Glavni glukurokonjugirani metabolit SL18.0740 nije izazvao mutaciju gena kod bakterija (Ames test); međutim, izazvao je *in vitro* oštećenje kromosoma (*in vitro* mikronukleus test na ljudskim limfocitima) i *in vivo* oštećenje kromosoma (*in vivo* mikronukleus test u koštanoj srži miševa kod peroralne primjene). Mikronukleusi su predominantno rezultirali iz gubitka kromosoma (mikronukleusi pozitivni na centromere nakon bojenja centromera metodom FISH), što upućuje na aneugenična svojstva. Aneugenični učinak SL18.0740 bio je opažen pri koncentracijama u *in vitro* testu i AUC izloženosti plazme u *in vivo* testovima više (više nego 10-erostruke doze temeljem AUC-a) nego kod onih primijećenih u ljudskoj plazmi pri terapijskim dozama.

Metabolit aglikon (3-demetiltiokolhicin-SL59.0955) koji nastaje uglavnom nakon peroralne primjene izazvao je *in vitro* oštećenje kromosoma (*in vitro* mikronukleus test na ljudskim limfocitima) i *in vivo* oštećenje kromosoma (*in vivo* oralni test mikronukleusa na koštanoj srži miševa kod peroralne primjene). Mikronukleusi su uglavnom rezultirali iz gubitka kromosoma (mikronukleusi pozitivni na centromere nakon bojenja centromera metodama FISH ili CREST), što upućuje na aneugenična svojstva. Aneugenični učinak SL59.0955 opažen je u *in vitro* testu te kod koncentracija i u *in vivo* testu pri izloženostima blizu onima opaženim u ljudskoj plazmi pri terapijskim dozama od 8 mg dvaput na dan per os. Aneugenični učinak u stanicama u diobi može rezultirati aneuploidnim stanicama. Aneuploidija je modifikacija broja kromosoma i gubitak heterozigotnosti, koji je prepoznat kao faktor rizika za teratogenost, embriotoksičnost/ spontani abortus i poremećaj muške plodnosti kad utječe na zametne stanice i potencijalni faktor rizika za

rak kad utječe na somatske stanice. Prisutnost aglikon metabolita (3-demetiltiokolhicin-SL59.0955) nakon intramuskularne primjene nije nikad procijenjena, prema tome njegov nastanak pomoću ovog puta primjene ne može se isključiti.

U štakora, peroralna doza tiokolhikozida od 12 mg/kg/dan uzrokovala je značajne malformacije i fetotoksičnost (usporeni rast, smrt zametka, poremećaj stope raspodjele spola). Doza bez toksičnog učinka bila je 3 mg/kg/dan.

Kod kunića, tiokolhikozid je pokazao toksičnost za majku počevši od doze od 24 mg/kg/dan. Nadalje, opažene su manje abnormalnosti (prekobrojna rebra, zakašnjela osifikacija).

U ispitivanjima plodnosti provedenim na štakorima, nije opažen utjecaj na plodnost pri dozama do 12 mg/kg/dan, tj. pri dozama koje ne induciraju klinički učinak. Tiokolhikozid i njegovi metaboliti pokazuju aneugeničnu aktivnost pri različitim koncentracijama, što je prepoznato kao rizični faktor za poremećaj plodnosti u ljudi.

Karcinogeni potencijal nije procijenjen.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika <i posebna oprema za upotrebu, primjenu ili ugradnju>**

*[trenutno odobreni tekst mora se obrisati i zamijeniti sljedećim]*

30 tableta/kapsula za dozu od 4 mg i 14 tableta/kapsula za dozu od 8 mg.

10 bočica/ampula za dozu od 4 mg / 2 ml.

## OZNAČAVANJE

### PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjsko pakiranje za tvrde kapsule/ tablete/raspadljive tablete za usta i otopinu za injekciju

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

*[trenutno odobreni tekst mora se obrisati i zamijeniti sljedećim]*

*4 mg*

[do 30] tvrdih kapsula

[do 30] tableta

*8 mg*

[do 14] tvrdih kapsula

[do 14] raspadljivih tableta za usta

*4 mg/2 ml*

[do 10] bočica/ampula

## UPUTA O LIJEKU

[mora se unijeti donji tekst]

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8

[...]

### UOL

#### Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

##### 1. Što je X i za što se koristi

[trenutno odobreni tekst mora se obrisati i zamijeniti sljedećim]

Ovaj lijek je mišićni relaksans. Primjenjuje se kod odraslih i adolescenata u dobi od 16 godina i starijih kao adjuvantno liječenje bolnih mišićnih kontrakcija. Primjenjuje se kod akutnih stanja povezanih s kralješnicom.

##### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati X

[mora se unijeti donji tekst]

###### Nemojte uzimati X ako:

- ste alergični na tiokolhikozid ili bilo koji sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6),
- ste trudni, ako biste mogli biti trudni ili mislite da ste trudni,
- ste žena u fertilnoj dobi i ne koristite kontracepciju,
- dojite.

###### Upozorenja i mjere opreza

[...]

Strogo poštujujte doze i trajanje liječenja kako je navedeno u dijelu 3. Ne smijete uzimati ovaj lijek u većim dozama ili dulje od 7 dana (*kod oblika lijeka za primjenu kroz usta*)/5 dana (*kod oblika lijeka za primjenu u mišić*). To je zato što jedan od produkata koji se stvara u vašem tijelu kad uzimate tiokolhikozid u većim dozama može oštetiti neke stanice (abnormalni broj kromosoma). To je dokazano u ispitivanjima na životinjama i u laboratorijskim ispitivanjima. Kod ljudi, ovaj tip oštećenja stanica predstavlja faktor rizika za rak, za oštećenja nerođenog djeteta i poremećaj muške plodnosti. Molimo razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate dodatnih pitanja.

Vaš će vas liječnik informirati o svim mjerama koje su povezane s učinkovitom kontracepcijom i o potencijalnim rizicima kod trudnoće.

###### Djeca i adolescenti

Iz sigurnosnih razloga, nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađim od 16 godina.

###### Trudnoća, dojenje i plodnost

[trenutno odobreni tekst mora se obrisati i zamijeniti sljedećim]

Nemojte uzeti ovaj lijek ako:

- ste trudni, ako biste mogli biti trudni ili mislite da ste trudni,
- ste žena u fertilnoj dobi i ne koristite kontracepciju.

To je zato što ovaj lijek može naškoditi vašem nerođenom djetetu. Nemojte uzimati ovaj lijek ako dojite. To je zato što lijek prelazi u vaše majčino mlijeko.

Ovaj lijek može uzrokovati probleme u muškoj plodnosti radi mogućeg oštećenja spermatozoida (abnormalni broj kromosoma). Ovo se temelji na laboratorijskim ispitivanjima (pogledajte dio 2 „Upozorenja i mjere opreza“).

### 3. Kako uzimati X

[trenutno odobreni tekst mora se obrisati i zamijeniti sljedećim]

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako vam je rekao vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

*o Za oblike od 4 mg i 8 mg koji se primjenjuju kroz usta:*

Preporučena i maksimalna doza je 8 mg svakih 12 sati (tj. 16 mg na dan). Trajanje liječenja ograničeno je na 7 uzastopnih dana.

*o Za oblike koji se primjenjuju u mišić:*

Preporučena i maksimalna doza je 4 mg svakih 12 sati (tj. 8 mg na dan). Trajanje liječenja ograničeno je na 5 uzastopnih dana.

*o Za oblike koji se primjenjuju kroz usta i u mišić:*

Nemojte prekoračiti preporučene doze i trajanje liječenja.

Ovaj se lijek ne smije koristiti za dugotrajno liječenje (pogledajte dio 2 „Upozorenja i mjere opreza“).

#### **Primjena u djece i adolescenata**

Iz sigurnosnih razloga, nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađim od 16 godina.

#### **Ako uzmete više X nego što ste trebali**

Ako slučajno uzmete više X nego što ste trebali, javite to svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### **Ako ste zaboravili uzeti X**

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### 4. Moguće nuspojave

[Mora se unijeti ovaj tekst]

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

[...]

[mora se unijeti donji tekst]

#### **Izvješćivanje o nuspojavama**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem { nacionalnog sustava za prijavu nuspojave navedenog u Dodatku V } \*. Prijavlivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

[\*Za tiskani materijal, molimo pogledajte smjernice naznačenog QRD predloška.]

### 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

[trenutno odobreni tekst mora se obrisati i zamijeniti sljedećim]

30 tableta/kapsula za dozu od 4 mg i 14 tableta/kapsula za dozu od 8 mg.

10 bočica/ampula za dozu od 4 mg / 2 ml.