

III. Melléklet

Az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató vonatkozó részeiben szükséges módosítások

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

[beillesztendő szöveg]

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

[...]

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1. Terápiás javallatok

[a jelenleg elfogadott javallatokat törölni kell és az alábbiakkal helyettesíteni]

Fájdalmas izomsugorodás adjuváns kezelésére akut gerincbetegségben szenvedő felnőtteknél és 16 évesnél idősebb serdülőknél.

4.2. Adagolás és alkalmazás

[a jelenleg elfogadott szövegezést törölni kell és az alábbiakkal helyettesíteni]

Adagolás

o A 4 mg-os és 8 mg-os orális forma esetén:

A javasolt és maximális dózis 12 óránként 8 mg (azaz 16 mg naponta). A kezelés időtartama 7 egymást követő napra korlátozódik.

o IM forma esetén:

A javasolt és maximális dózis 12 óránként 4 mg (azaz 8 mg naponta). A kezelés időtartama 5 egymást követő napra korlátozódik.

o Orális és IM alkalmazásnál egyaránt:

A javasolt dózissnál nagyobb dózisok, illetve a hosszú távú alkalmazás kerülendő (lásd 4.4. pont).

Gyermekek

A(z) <fantázianév> biztonságossági aggályokra való tekintettel 16 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható (lásd 5.3. pont).

Az alkalmazás módja

[A tagállam tölti ki]

4.3. Ellenjavallatok

[az alábbi szöveget kell beilleszteni]

A tiokolkikozidot tilos alkalmazni

- a hatóanyaggal vagy a 6.1. pontban felsorolt bármely segédanyaggal szemben túlérzékeny betegeknél.
- a terhesség teljes időszaka alatt
- szoptatás alatt
- fogamzásgátlást nem használó fogamzóképes korban lévő nőknél

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

[az alábbi szöveget kell beilleszteni]

[...]

Preklinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a tiokolkozid egyik metabolitja (az SL59.0955) aneuploidiát váltott ki (vagyis egyenlőtlen számú kromoszómák keletkeztek az osztódó sejtekben) a naponta kétszer szájon át alkalmazott 8 mg-os dózisonál észlelt humán expozícióhoz közeli koncentrációban (lásd 5.3. pont). Az aneuploidiát a teratogenitás, embrionális/magzati toxicitás, spontán abortusz, rák és károsodott férfi fertilitás valamint a daganatok kialakulása szempontjából potenciális kockázatot jelent. Elővigyázatosságból a termék alkalmazása a javasolt dózisonál nagyobb dózisban vagy hosszú távon kerülendő (lásd 4.2. pont).

A betegeket körültekintően kell tájékoztatni az esetleges terhesség potenciális kockázatával és a követendő hatékony fogamzásgátlási módszerekkel kapcsolatban.

4.6. Termékenység, terhesség és szoptatás

[a jelenleg elfogadott szövegezést törölni kell és az alábbiakkal helyettesíteni]

[...]

Terhesség

Korlátozott adat áll rendelkezésre a tiokolkikozid terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan. Az embriót és a magzatot érintő potenciális kockázatok ezért nem ismertek.

Az állatkísérletek teratogén hatást mutattak (lásd 5.3. pont).

A(z) <fantázianév> ellenjavallt terhesség alatt és fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes korban lévő nőknél (lásd 4.3. pont).

Szoptatás

Mivel a tiokolkikozid kiválasztódik az anyatejbe, használata ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3. pont).

Termékenység

Patkányoknál végzett fertilitási vizsgálat során nem tapasztalták a fertilitás károsodását 12 mg/kg dóziséig, vagyis olyan dóziséig, amelynek nincs klinikai hatása. A tiokolkikozid és metabolitjai aneugén hatást fejtenek ki különböző koncentrációkban, amit kockázati tényező a humán fertilitás károsodása szempontjából (lásd 5.3. pont).

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

[...]

[az alábbi szöveget kell beilleszteni]

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.2. Farmakokinetikai tulajdonságok

[a jelenleg elfogadott szövegezést törölni kell és az alábbiakkal helyettesíteni]

Felszívódás

– IM alkalmazást követően a tiokolkikozid a C_{max}-ot 30 perc múlva éri el, és 4 mg-os dózis után 113 ng/ml, 8 mg-os dózis után 175 ng/ml értéket ér el. A megfelelő AUC-értékek 283, illetve 417 ng·h/ml.

A farmakológiai aktív SL18.0740 metabolit alacsonyabb koncentrációkban szintén kimutatható 11,7 ng/ml C_{max} értékkel, amely 5 órával a dózis után következett be, illetve 83 ng·h/ml AUC-értékkel. Az SL59.0955 inaktív metabolitra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

– Orális alkalmazást követően a plazmában nem mutatható ki tiokolkikozid. Csak két metabolitot észleltek: a farmakológiai aktív SL18.0740, valamint az inaktív SL59.0955 metabolitot. Mindkét metabolit a maximális plazmakoncentrációt 1 órával a tiokolkikozid alkalmazását követően érte el. 8 mg-os tiokolkikozid egyetlen orális dózisát követően az SL18.0740 C_{max} értéke körülbelül 60 ng/ml, az AUC-értéke pedig 130 ng·h/ml volt. Az SL59.0955 metabolit esetén ezek az értékek jóval alacsonyabbak: a C_{max} 13 ng/ml körüli, az AUC pedig 15,5 ng·h/ml (3 óráig) és 39,7 ng·h/ml (24 óráig) között változott.

Eloszlás

A tiokolkikozid szemmel látható eloszlási mennyisége 8 mg IM alkalmazását követően 42,7 l körül becsülhető. Nem állnak rendelkezésre adatok a két metabolittal kapcsolatban.

Biotranszformáció

Orális alkalmazást követően a tiokolkikozid először aglikon 3-demetil-tiokolhicinre vagy SL59.0955-re metabolizálódik. Ez a lépés főként bélben zajló anyagcsereként történik, ami magyarázatot ad a keringő, változatlan tiokolkikozid hiányára ezen alkalmazási módban.

Ezután az SL59.0955 glükoronid konjugációval átalakul SL18.0740 metabolittá, amely a tiokolkikozidával megegyező farmakológiai aktivitással rendelkezik, így támogatja a farmakológiai aktivitást a tiokolkikozid orális alkalmazását követően. Az SL59.0955 di-demetil-tiokolhiccinné is demetilálódik.

Elimináció

– IM alkalmazást követően a tiokolkikozid látszólagos felezési ideje 1,5 óra, a plazma clearance pedig 19,2 l/óra.

– Orális alkalmazást követően a teljes radioaktivitás főként a székletben választódik ki (79%), míg a vizeleten keresztül történő kiválasztódás csupán 20%-ot tesz ki. Változatlan tiokolkikozid nem választódik ki sem a vizeletben, sem a székletben. Az SL18.0740 és az SL59.0955 megtalálható a vizeletben és a székletben, míg a di-demetil-tiokolhicin csak a székletben nyerhető vissza.

A tiokolkikozid orális alkalmazását követően az SL18.0740 metabolit 3,2–7 óra között változó látszólagos felezési idővel eliminálódik, az SL59.0955 metabolit felezési ideje pedig átlagosan 0,8 óra.

5.3. A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

[a jelenleg elfogadott szövegezést törölni kell és az alábbiakkal helyettesíteni]

A tiokolkikozid profilját *in vitro*, illetve parenterális és orális alkalmazás után *in vivo* értékelték.

A tiokolkikozid legfeljebb 6 hónap időtartamig tartó orális alkalmazását követően jól tolerálható volt patkányoknál és nem humán főemlősöknél, amikor 2 mg/kg/nap vagy az alatti ismételt dózisban alkalmazták patkányoknál, illetve 2,5 mg/kg/nap vagy az alatti dózisban nem humán főemlősöknél,

valamint intramuscularis dózisban főemlősoknál legfeljebb 0,5 mg/kg/nap ismételt dózisban 4 héten keresztül.

Nagy dózisban a tiokolkikozid hányást idéz elő kutyáknál, hasmenést patkányoknál és convulsiót rágcsáló és nem rágcsáló fajoknál egyaránt orális úton történő akut alkalmazást követően.

Ismételt alkalmazást követően a tiokolkikozid gastrointestinalis betegségeket (enteritis, hányás) váltott ki orális úton, illetve hányást IM úton.

A tiokolkikozid önmagában nem váltott ki génmutációt baktériumoknál (Ames-teszt), *in vitro* kromoszómakárosodást (kromoszóma-aberrációs vizsgálatok humán limfocitákon) és *in vivo* kromoszómakárosodást (*in vivo* mikronukleuszok egér csontvelőben intraperitonealis alkalmazás esetén).

A glükoronid konjugációval létrejövő legfőbb metabolit, az SL18.0740 nem vált ki génmutációt baktériumokban (Ames-teszt), viszont kivált *in vitro* kromoszómakárosodást (*in vitro* mikronukleusz vizsgálat humán limfocitákon) és *in vivo* kromoszómakárosodást (*in vivo* mikronukleusz teszt egér csontvelőben orális alkalmazás esetén). A mikronukleuszok főként kromoszómavesztésből erednek (centromer pozitív mikronukleuszok FISH centromerfestés után), ami aneugén tulajdonságokra utal. Az SL18.0740 aneugén hatását az *in vitro* teszt koncentrációjában, valamint az *in vivo* tesztben mutatták ki a humán plazmában terápiás dózissal megfigyeltnél magasabb AUC plazma expozíciónál.

Az aglikon metabolit (3-demetil-tiokolhizin-SL59.0955) *in vitro* kromoszómakárosodást (*in vitro* mikronukleusz teszt humán limfocitákon) és *in vivo* kromoszómakárosodást (*in vivo* orális mikronukleusz teszt patkány csontvelőben) váltott ki. A mikronukleuszok főként kromoszómavesztésből erednek (centromer pozitív mikronukleuszok FISH vagy CREST centromerfestés után), ami aneugén tulajdonságokra utal. Az SL59.0955 aneugén hatását az *in vitro* teszt koncentrációjában, valamint az *in vivo* tesztben mutatták ki a humán plazmában naponta kétszer szájon át alkalmazott 8 mg-os terápiás dózissal észlelthez közeli expozíciónál. Az osztódó sejtekben az aneugén hatás aneuploid sejteket eredményezhet. Az aneuploidia a kromoszómák számának módosulása és a heterozigótaság elvesztése. A teratogenitás, embrionális-magzati toxicitás/spontán abortusz és a károsodott férfi fertilitás kockázati tényezőjeként ismerik, ha csírasejteket érint, illetve rák kockázati tényezőjeként ismert, ha testi sejteket érint. Az aglikon metabolit (3-demetil-tiokolhizin-SL59.0955) jelenlétét intramuscularis alkalmazást követően nem vizsgálták, így kialakulás ezen alkalmazási mód esetén nem lehet kizárni.

Patkányoknál 12 mg/kg/nap szájon át alkalmazott tiokolkikozid dózis jelentős mértékű fejlődési rendellenességet okozott foetotoxicitással (visszamaradt növekedés, az embrió elpusztulása, a nemi eloszlási arány sérülése). A toxikus hatás nélküli dózis 3 mg/kg/nap volt.

Nyulaknál a tiokolkikozid 24 mg/kg/nap dózistól kezdődően anyai toxicitást mutatott, emellett kisebb rendellenességeket is megfigyeltek (szám feletti bordák, visszamaradt csontképződés).

Patkányoknál végzett fertilitási vizsgálat során nem tapasztalták a fertilitás károsodását 12 mg/kg/nap dózissal, vagyis olyan dózissal, amelynek nincs klinikai hatása. A tiokolkikozid és metabolitjai aneugén hatást fejtenek ki különböző koncentrációkban, amit kockázati tényezőként ismertek el a humán fertilitás károsodása szempontjából.

A karcinogén potenciált nem értékelték.

6.5. Csomagolás típusa és kiszerelése

[a jelenleg elfogadott szövegezést törölni kell és az alábbiakkal helyettesíteni]

30 tabletta/kapszula a 4 mg-os hatáserősség esetén és 14 tabletta/kapszula a 8 mg-os hatáserősség esetén

10 injekciós üveg/ampulla 4 mg/2 ml hatáserősség esetén

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz kemény kapszulához/tablettához/szájban diszpergálódó tablettához és oldatos injekcióhoz

[a jelenleg elfogadott szövegezést törölni kell és az alábbiakkal helyettesíteni]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

[...]

4 mg

30 kemény kapszula-ig

30 tablettá-ig

8 mg

14 kemény kapszula-ig

14 szájban diszpergálódó tablettá-ig

4 mg/2 ml

10 ampulla/injekciós üveg-ig

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegttájékoztató

[Beillesztendő szöveg]

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

[...]

1. Milyen típusú gyógyszer a(z) X és milyen betegségek esetén alkalmazható?

[a jelenleg elfogadott szövegezést törölni kell és az alábbiakkal helyettesíteni]

Ez a gyógyszer izomrelaxáns. Felnőtteknél és 16 évesnél idősebb serdülőknél alkalmazható kiegészítő kezelésként fájdalmas izomsugorodás esetén. A gerinchez kapcsolódó akut állapotok kezelésére alkalmazandó.

2. Tudnivalók a(z) X szedése előtt

[az alábbi szöveget kell beilleszteni]

Ne szedje a(z) X-et:

- ha allergiás a tiokolkikozidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha Ön terhes, előfordulhat, hogy terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes
- ha Ön fogamzóképes korban lévő nő és nem használ fogamzásgátlást
- ha szoptat

Figyelmeztetések és óvintézkedések

[...]

Szigorúan tartsa be a 3. pontban részletezett dózisokat és kezelési időtartamot. Tilos ezt a gyógyszert magasabb dózisban vagy 7 napnál (szájon át szedhető gyógyszerformák)/5 napnál (IM gyógyszerformák) tovább szedni. Ez azért van, mert az egyik termék, amely tiokolkikozid szedése során a szervezetben képződik, nagy dózisban egyes sejtek károsodását okozhatja (a kromoszómák rendellenes számát). Ezt igazolták állatkísérletek, illetve laboratóriumi vizsgálatok. Embereknél ez a típusú sejtkárosodás a rák, a magzat károsodásának és a férfi termékenység károsodásának kockázati tényezője. Kérjük, forduljon orvosához, ha további kérdései vannak.

Orvosa tájékoztatja Önt a hatékony fogamzásgátlással kapcsolatos összes teendőről és a terhesség potenciális kockázatairól.

Gyermekek és serdülők

Biztonságossági aggályok miatt ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek és 15 évesnél fiatalabb serdülőknek.

[a jelenleg elfogadott szövegezést törölni kell és az alábbiakkal helyettesíteni]

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha:

- Ön terhes, előfordulhat, hogy terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes
 - Ön fogamzóképes korban lévő nő és nem használ fogamzásgátlást
- Ennek oka az, hogy ez a gyógyszer károsíthatja a magzatot.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha szoptat, mert a gyógyszer kiválasztódik az anyatejbe.

Ez a gyógyszer a hímivarsejtek potenciális károsodása (a kromoszómák rendellenes száma) miatt problémát okozhat a férfi termékenységnél. Ez az eredmény laboratóriumi vizsgálatokon alapul (lásd a 2., „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontot).

3. Hogyan kell szedni a(z) X-et?

[a jelenleg elfogadott szövegezést törölni kell és az alábbiakkal helyettesíteni]

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

o A 4 mg-os és 8 mg-os szájon át szedhető gyógyszerforma esetén:

A készítmény ajánlott és maximális adagja 12 óránként 8 mg (azaz 16 mg naponta). A kezelés időtartama 7 egymást követő napra korlátozódik.

o intramuszkuláris forma esetén:

A készítmény ajánlott és maximális adagja 12 óránként 4 mg (azaz 8 mg naponta). A kezelés időtartama 5 egymást követő napra korlátozódik.

o Szájon át történő és intramuszkuláris alkalmazásnál egyaránt:

Ne lépje át az ajánlott dózist és kezelési időtartamot.

Ez a gyógyszer nem használható hosszú távú kezelésre (lásd a 2., „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontot).

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Biztonságossági aggályok miatt ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek és 16 évesnél fiatalabb serdülőknél.

Ha az előírtnál több X-et vett be

Ha véletlenül az előírtnál több X-et vett be, forduljon orvosához, gyógyszerészéhez vagy az egészségügyi szakszemélyzethez.

Ha elfelejtette bevenni a(z) X-et

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

4. Lehetséges mellékhatások

[az alábbi szöveget kell beilleszteni]

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

[...]

[az alábbi szöveget kell beilleszteni]

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

[a jelenleg elfogadott szövegezést törölni kell és az alábbiakkal helyettesíteni]

30 tabletta/kapszula a 4 mg-os hatáserősség esetén és 14 tabletta/kapszula a 8 mg-os hatáserősség esetén

10 injekciós üveg/ampulla 4 mg/2 ml hatáserősség esetén