

III priedas

**Preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio
atitinkamų skyrių pataisos**

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

[reikia įrašyti toliau nurodytą tekstą]

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

[šiuo metu patvirtintas indikacijas reikia išbraukti ir pakeisti tokia informacija]

Adjuvantinis ūminės stuburo patologijos skausmingų raumenų kontraktūrų gydymas suaugusiems ir paaugliams nuo 16 metų amžiaus.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

[šiuo metu patvirtintą tekstą reikia ištrinti ir pakeisti tokiu tekstu]

Dozavimas

o Per burną vartojamoms farmacinėms formoms (4 mg ir 8 mg)

Rekomenduojama ir maksimali dozė yra 8 mg kas 12 h (t. y., 16 mg per parą). Gydymo trukmė ribota - 7 dienos iš eilės.

o Į raumenis leidžiamo vaistinio preparato farmacinei formai

Rekomenduojama ir maksimali dozė yra 4 mg kas 12 h (t. y., 8 mg per parą). Gydymo trukmė ribota - 5 dienos iš eilės.

o Per burną vartojamo ir į raumenis leidžiamo vaistinio preparato farmacinėms formoms

Reikia vengti viršyti rekomenduojamą dozę arba vengti vartoti ilgą laiką (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Saugumo sumetimais <sugalvotas pavadinimas> negalima vartoti vaikams ir jaunesniems nei 16 metų paaugliams (žr. 5.3 skyrių).

Vartojimo metodas

<[Įrašyti nacionalinius duomenis]>

4.3 Kontraindikacijos

[reikia įrašyti toliau nurodytą tekstą]

Tiokolchikozido vartoti negalima:

- pacientams, kuriems padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai
- viso nėštumo laikotarpiu
- žindymo laikotarpiu
- vaisingo amžiaus moterims, nenaudojančioms kontraceptinių priemonių.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

[reikia įrašyti toliau nurodytą tekstą]

[...]

Iklinikiniai tyrimai parodė, kad vienas iš tiokolkozido metabolitų (SL59.0955) yra aneuploidinis (t.y., jame yra nevienodas į ląsteles besidalinančių chromosomų skaičius), o koncentracija yra artima tokiai, kuri veikia žmogų vartojant 8 mg dozes per burną du kartus per parą (žr. 5.3 skyrių). Aneuploidija laikoma rizikos veiksniu, galinčiu iššaukti teratogeniškumą, toksiškumą embrionui / vaisiui, spontanišką abortą ir sumažintą vyrų vaisingumą bei yra galimos vėžio rizikos veiksnys. Laikantis atsargumo priemonių reikia vengti viršyti rekomenduojamą preparato dozę ir vartoti preparatą ilgą laiką (žr. 4.2 skyrių).

Pacientus reikia atidžiai informuoti apie galimo nėštumo riziką ir apie veiksmingo kontracepcijos metodo naudojimą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

[šiuo metu patvirtintą tekstą reikia išbraukti ir pakeisti tokiu tekstu]

[...]

Nėštumas

Nėra daug duomenų apie tiokolchikozido vartojimą nėštumo metu. Taigi, galima žala embrionui ir vaisiui nėra žinoma.

Tyrimai su gyvūnais parodė teratogeninį poveikį (žr. 5.3 skyrių).

<Sugalvotas pavadinimas> draudžiama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas krūtimi

Kadangi tiokolchikozidas išsiskiria į motinos pieną, jo negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Atlikus vaisingumo tyrimą su žiurkėmis nepastebėta jokie neigiamas poveikio vaisingumui vartojant 12 mg/kg dozes, t.y. tokia dozė jokio klinikinio poveikio neturėjo. Tiokolchikozidas ir jo metabolitai skatina aneuginę veiklą esant skirtingoms koncentracijoms, o tai yra rizikos faktorius, mažinantis žmogaus vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

[...]

[reikia įrašyti toliau nurodytą tekstą]

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*.

*[*Spausdintos medžiagos ieškokite nurodytame QRD šablone.]*

[...]

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.2 Farmakokinetinės savybės

[šiuo metu patvirtintą tekstą reikia išbraukti ir pakeisti tokiu tekstu]

Absorbicija

Suleidus į raumenis tiokolchikozido C_{max} susidaro per 30 min. ir pasiekia 113 ng/ml vertę suleidus 4 mg dozę, o 175 ng/ml - 8 mg dozę. Atitinkamos AUC reikšmės yra 283 ir 417 ng·h/ml.

Farmakologiškai aktyvus metabolitas SL18.0740 taip pat nustatomas, bet mažesnėmis koncentracijomis: C_{max} 11,7 ng/ml (susidaro po 5 h pavartojus dozę), o AUC 83 ng·h/ml.

Duomenų apie neaktyvų metabolitą SL59.0955 nėra.

- Pavartojus per burną kraujo plazmoje tiokolchikozido nerasta. Stebimi tik du metabolitai: farmakologiškai aktyvus metabolitas SL18.0740 ir neaktyvus metabolitas SL59.0955. Abiejų metabolitų didžiausia koncentracija plazmoje susidaro praėjus 1 valandai po tiokolchikozido pavartojimo. Pavartojus vieną 8 mg tiokolchikozido dozę C_{max} ir SL18.0740 AUC yra atitinkamai maždaug 60 ng/ml ir 130 ng·h/ml. SL59.0955 šios reikšmės yra žymiai mažesnės: C_{max} - maždaug 13 ng/ml, o AUC - nuo 15,5 ng·h/ml (iki 3 h) iki 39,7 ng·h/ml (iki 24 h).

Pasiskirstymas

Tariamasis tiokolchikozido pasiskirstymo tūris yra apytikriai 42,7 l suleidus į raumenis, kai dozė yra 8 mg. Duomenų apie abu metabolitus nėra.

Biotransformacija

Pavartojus per burną tiokolchikozidas pirmiausia metabolizuojamas į aglikon 3-demetiltiokolchiciną arba SL59.0955. Šis etapas pagrįde vyksta metabolizmo žarnyne metu, tai paaiškina, kodėl vartojant tokiu būdu kraujotakoje nėra nepakitusio tiokolchikozido.

Tada SL59.0955 gliukurokonjuguojamas į SL18.0740, kuris atitinka tiokolchikozido farmakologinį aktyvumą ir todėl palaiko farmakologinį aktyvumą po tiokolchikozido vartojimo per burną. SL59.0955 taip pat demetilinamas į didemetil-tiokolchiciną.

Eliminacija

- Suleidus į raumenis tariamas tiokolchikozido $t_{1/2}$ yra 1,5 h, o kraujo plazmos klirensas - 19,2 l/h.

- Pavartojus per burną bendras radioaktyvumas pašalinamas su išmatomis (79 %), o su šlapimu - tik 20 %. Nepakeistas tiokolchikozidas nešalinamas nei su šlapimu, nei su išmatomis. SL18.0740 ir SL59.0955 randami šlapime ir išmatose, o didemetil-tiokolchicinas randamas tik išmatose.

Tiokolchikozido pavartojus per burną SL18.0740 metabolitas pašalinamas tariamu $t_{1/2}$ per 3,2-7 h, o metabolitas SL59.0955 su $t_{1/2}$ vidutiniškai per 0,8 h.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

[Šiuo metu patvirtintą tekstą reikia išbraukti ir pakeisti tokiu tekstu]

Tiokolchikozido duomenys įvertinti *in vitro* ir *in vivo* jo pavartojus parenteraliai ir *per os*.

Tiokolchikozidas buvo gerai toleruojamas vartojant *per os* iki 6 mėn. trukmės laikotarpiais tiek tyrimuose su žiurkėmis, tiek su nežmoginiais primatais, skiriant kartotinėmis dozėmis, kurios buvo mažesnės ar lygios 2 mg/kg per parą žiurkėms ir mažesnės ar lygios 2,5 mg/kg per parą nežmoginiams primatams, ir leidžiant į raumenis primatams kartotinėmis dozėmis iki 0,5 mg/kg per parą 4 savaites.

Vartojant didelėmis dozėmis tiokolchikozidas sukėlė vėmimą šunims, diarėją žiurkėms, konvulsijas ir graužikams, ir negraužikams po ūminio pavartojimo *per os*.

Po pakartotinio pavartojimo tiokolchikozidas sukėlė skrandžio ir žarnų sutrikimus (enteritą, vėmimą) vartojant *per os* bei vėmimą leidžiant į raumenis.

Pats tiokolchikozidas nesukėlė genų mutacijos bakterijose (Ames tyrimas), nepakenkė chromosomoms *in vitro* (chromosomų aberacijos tyrimas, tiriant žmonių limfocitus) ir nepakenkė chromosomoms *in vivo* (*in vivo* pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimo metu, kai preparatas buvo skiriamas į pilvaplėvės ertmę).

Pagrindinis su gliukurono rūgštimi besijungiantis metabolitas SL18.0740 nesukėlė genų mutacijos bakterijose (Ames tyrimas); tačiau pakenkė chromosomoms *in vitro* (*in vitro* žmonių limfocitų mikrobranduolių tyrimas) ir pakenkė chromosomoms *in vivo* (*in vivo* mikrobranduolių tyrimas, tiriant pelių kaulų čiulpus, kai preparatas buvo skiriamas *per os*). Mikrobranduoliai daugiausia susidarydavo dėl prarastų chromosomų (teigiami centromerų mikrobranduoliai po FISH centromerų dažymo), kas reiškia aneugenines savybes. Aneuginis SL18.0740 poveikis buvo pastebėtas *in vitro* tyrime ir *in vivo* tyrimo metu esant didesnėms koncentracijoms (daugiau nei 10 kartų pagal AUC) nei nustatomos žmonių kraujo plazmoje, vartojant terapinėmis dozėmis.

Aglikono metabolitas (3-demetiltiokolchicinas-SL59.0955), susidaręs pagrįde pavartojus *per os*, *in vitro* sukėlė daugiausia chromosomų pažeidimų (*in vitro* žmogaus limfocitų mikrobranduolių tyrimas) ir *in vivo* chromosomų pažeidimus (*in vivo* žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimas žiurkių kaulų čiulpuose, preparatą vartojant *per os*). Mikrobranduoliai daugiausia susidarydavo dėl prarastų chromosomų (teigiami centromerų mikrobranduoliai po FISH ar CREST centromerų dažymo), kas įtakoja aneugenines savybes. Pastebėta, kad aneuginio SL59.0955 poveikio *in vitro* mėginio metu ir *in vivo* tyrimo metu koncentracijos buvo panašios į tas, kurios pasireiškė žmonių kraujo plazmoje, vartojant 8 mg terapines dozes dukart per parą, vartojant *per os*.

Aneugeninis poveikis dalijantis ląstelėms gali sąlygoti aneuploidinių ląstelių atsiradimą. Aneuploidija - tai chromosomų skaičiaus pokytis ir heterozigotiškumo praradimas, laikomas teratogeniškumo, embriotoksiškumo / savaiminio persileidimo, sumažėjusio vyrų vaisingumo, paveikiant lytines ląsteles, rizikos faktorius ir yra potencialus vėžio rizikos faktorius paveikiant somatines ląsteles. Aglikono metabolito (3-demetiltiokolchicino-SL59.0955) atsiradimas suleidus į raumenis niekada nebuvo vertinamas, todėl negalima atmesti galimybės, kad tokiu būdu vartojant preparatą jis gali susiformuoti.

Žiurkėms per burną skiriama 12 mg/kg per parą tiokolchikozido dozė sukėlė sunkius apsigimimus ir toksiškumą vaisiui (atsilikęs augimas, embriono žūtis, lyties susiformavimo greičio sutrikimas). Dozė, kurią vartojant nepasireiškė toksinis poveikis, buvo 3 mg/kg per parą.

Triušiams vartojant tiokolchikozidą toksiškumas motinoms pasireiškė pradedant nuo 24 mg/kg per parą. Be to, pastebėta nežymių apsigimimų (papildomų šonkaulių atsiradimas, vėluojantis kaulėjimas).

Atlikus vaisingumo tyrimą su žiurkėmis nepastebėta jokie neigiamo poveikio vaisingumui vartojant 12 mg/kg per parą dozes, t. y., tokia dozė jokio klinikinio poveikio neturėjo. Tiokolchikozidas ir jo metabolitai skatina aneuginę veiklą esant skirtingoms koncentracijoms, o tai yra pripažintas rizikos faktorius, mažinantis žmonių vaisingumą.

Kancerogeninis poveikis nebuvo vertinamas.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys <bei speciali naudojimo, vartojimo ar implantavimo įranga>

[Šiuo metu patvirtintą tekstą reikia išbraukti ir pakeisti tokiu tekstu]

30 tablečių / kapsulių 4 mg dozei ir 14 tablečių / kapsulių 8 mg dozei.

10 buteliukų/ampulių - 4mg/2ml dozėmis

ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

Išorinė dėžutė kietosioms kapsulėms / burnoje disperguojamosioms tabletėms bei injekciniam tirpalui

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

[šiuo metu patvirtintą tekstą reikia išbraukti ir pakeisti tokiu tekstu]

4 mg

[iki 30] kietosios kapsulės

[iki 30] tabletės

8 mg

[iki 14] kietosios kapsulės

[iki 14] burnoje disperguojamos tabletės

4 mg/2 ml

[iki 10] flakonai / ampulės

PAKUOTĖS LAPELIS

[toliau reikia įrašyti tokį tekstą]

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

[...]

PL

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

1. Kas yra X ir kam jis vartojamas

[šiuo metu patvirtintą tekstą reikia išbraukti ir pakeisti tokiu tekstu]

Šis vaistas yra raumenis atpalaiduojantis preparatas. Jis vartojamas suaugusiems ir vyresniems nei 16 metų paaugliams adjuvantiniam skausmingų raumenų susitraukimų gydymui. Jį reikia vartoti esant ūminėms stuburo sutrikimo būklėms.

2. Kas žinotina prieš vartojant X

[toliau reikia įrašyti tokį tekstą]

X vartoti negalima, jei:

- esate alergiškas tiokolchikozidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje),
- esate nėščia, galite pastoti ar manote, kad galite būti nėščia,
- esate vaisinga moteris, nenaudojanti kontraceptinių priemonių,
- maitinate krūtimi.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

[...]

Griežtai laikykitės 3 skyriuje nustatytų dozių ir gydymo trukmės. Šio vaisto negalima vartoti didesnėmis dozėmis ar ilgiau nei 7 dienas (*vartojant per burną*) / 5 dienas (*leidžiant į raumenis*). Taip yra todėl, kad viena iš medžiagų, kuri susidaro Jūsų organizme vartojant tiokolchikozidą didelėmis dozėmis, gali pažeisti tam tikras ląsteles (susidaro neįprastas chromosomų skaičius). Tai parodė tyrimai su gyvūnais ir laboratoriniai tyrimai. Žmonėms tokio tipo ląstelių pažeidimai yra rizikos faktorius, ir gali sukelti vėžį, pakenkti negimusiam kūdikiui ir sumažinti vyrų vaisingumą. Jei yra daugiau klausimų, pasitarkite su gydytoju.

Gydytojas Jus informuos apie visas priemones, susijusias su veiksminga kontracepcija ir apie galimą nėštumo riziką.

Vaikai ir paaugliai

Saugumo sumetimais šio vaisto neduokite vaikams ir jaunesniems nei 16 metų paaugliams.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

[šiuo metu patvirtintą tekstą reikia išbraukti ir pakeisti tokiu tekstu]

Šio vaisto nevartokite jei:

- esate nėščia, galite pastoti ar manote, kad galite būti nėščia,
- esate vaisinga moteris, nenaudojanti kontracepcijos priemonių,

Taip yra todėl, kad šis vaistinis preparatas gali pakenkti dar negimusiam kūdikiui. Šio vaisto nevartokite, jei maitinate krūtimi. Taip yra todėl, kad šis vaistas patenka į Jūsų pieną.

Šis vaistas gali sukelti problemų vyrų vaisingumui dėl galimos žalos spermos ląstelėms (nenormalus chromosomų skaičius). Tai pagrįsta laboratoriniais tyrimais (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

3. Kaip vartoti X

[Šiuo metu patvirtintą tekstą reikia išbraukti ir pakeisti tokiu tekstu]

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

o *Per burną vartojamoms farmacinėms formoms, 4 mg ir 8 mg:*

Rekomenduojama ir didžiausia dozė yra 8 mg kas 12 h. (t.y., 16 mg per parą). Gydomo trukmė ribota - 7 dienos iš eilės.

o *Į raumenis leidžiamo vaistinio preparato farmacinei formai:*

Rekomenduojama ir didžiausia dozė yra 4 mg kas 12 h (t.y., 8 mg per parą). Gydomo trukmė ribota - 5 dienos iš eilės.

o *Per burną vartojamo ir į raumenis leidžiamo vaistinio preparato farmacinėms formoms*

Ņeviršykite rekomenduojamos dozės ir gydymo trukmės.

Šio vaisto turite nevartoti ilgą laiką (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Saugumo sumetimais šio vaisto neduokite vaikams ir jaunesniems nei 16 metų paaugliams.

Ką daryti pavartojus per didelę X dozę?

Jei netyčia pavartojote daugiau vaisto X nei turėtumėte, pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja.

Pamiršus pavartoti X

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

[Reikia įrašyti tokį tekstą]

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.
[...]

[toliau reikia įrašyti tokį tekstą]

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai Taip pat jei pasireiškė šiame informaciniame lapelyje nenurodytas šalutinis poveikis. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

[*Spausdintos medžiagos ieškokite nurodytame ORD šablone.]

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

[Šiuo metu patvirtintą tekstą reikia išbraukti ir pakeisti tokiu tekstu]

30 tablečių / kapsulių 4 mg dozei ir 14 tablečių / kapsulių 8 mg dozei.
10 buteliuku/ampulių - 4mg/2ml dozėmis