

III pielikums

Grozījumi attiecīgajām zāļu apraksta, marķējuma un lietošanas instrukcijas apakšpunktiem

ZĀĻU APRAKSTS

[iāievieto zemāk aprakstītais formulējums]

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

[pašlaik apstiprinātās indikācijas jāsvītro un jāaizstāj ar sekojošo]

Sāpīgu muskuļu kontraktūru adjuvantā ārstēšana akūtas mugurkaula patoloģijas gadījumā pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

[pašlaik apstiprinātais formulējums jāsvītro un jāaizstāj ar sekojošo]

Devas

o *Perorālā veidā 4 mg un 8 mg:*

ieteicamā un maksimālā deva ir 8 mg ik pēc 12 stundām (t.i. 16 mg dienā). Ārstēšanas ilgums ir ierobežots līdz 7 dienām pēc kārtas.

o *IM veidā:*

ieteicamā un maksimālā deva ir 4 mg ik pēc 12 stundām (t.i. 8 mg dienā). Ārstēšanas ilgums ir ierobežots līdz 5 dienām pēc kārtas.

o *Gan perorāli, gan IM:*

jāizvairās no devām, kas pārsniedz ieteicamās devas vai ilgtermiņa lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

<Piešķirtais nosaukums> nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 16 gadiem drošuma apsvērumu dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

[Jāaizpilda nacionāli]

4.3. Kontrindikācijas

[iāievieto zemāk aprakstītais formulējums]

Tiokolhikozīdu nedrīkst izmantot

- pacientiem, kam ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām
- visā grūtniecības periodā
- zīdīšanas laikā
- sievietēm reproduktīvā vecumā, kas nelieto kontracepciju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

[iāievieto zemāk aprakstītais formulējums]

[...]

Preklīniskie pētījumi parādīja, ka viens no tiokolhikozīda metabolītiem (SL59.0955) izraisa aneiploīdiju (t.i.

nevienāda skaita hromosomas dalošajās šūnās) koncentrācijās, kas ir tuvu cilvēkiem lietotajām, kas novērotas pie zāļu devām 8 mg divas reizes dienā perorāli (skatīt 5.3. apakšpunktu). Aneiploīdija tiek uzskatīta par riska faktoru teratogenitātei, embriofeto toksicitātei, spontānajam abortam un auglības traucējumiem vīriešiem, un kā potenciāls vēža riska faktors. Kā piesardzības pasākumu, jāizvairās izmantot zāļu devas, kas pārsniedz ieteicamo devu vai ilgtermiņa lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientus vajadzētu rūpīgi informēt par potenciālo risku iespējamajai grūtniecībai un efektīvas kontracepcijas metodes ievērošanu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

[pašlaik apstiprinātās indikācijas jāsvītro un jāaizstāj ar sekojošo]

[...]

Grūtniecība

Dati par tiokolhikozīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Tādēļ iespējamais apdraudējums embrijam un auglim nav zināms.

Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādījuši teratogēnu ietekmi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

<Piešķirtais nosaukums> ir kontrindicēts grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kas nelieto kontracepciju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Tā kā tas izdalās mātes pienā, tiokolhikozīda izmantošana ir kontrindicēta barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Auglības pētījumā žurkām netika uzrādīta auglības pasliktināšanās devās līdz 12 mg/kg, t.i. devu līmenī, kas neizraisīja klīnisku ietekmi. Tiokolhikozīds un tā metabolīti uzrādīja aneigēnisku aktivitāti dažādos koncentrācijas līmeņos, kas ir riska faktors cilvēka auglības pasliktinājumam (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

[...]

[jāievieto zemāk aprakstītais formulējums]

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

[Drukātam materiālam, lūdzu, skatiet anotētās QRD veidnes vadlīnijas.]*

[...]

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

[pašlaik apstiprinātais formulējums jāsvītro un jāaizstāj ar sekojošo]

Uzsūkšanās

- Pēc IM ievadīšanas tiokolhikozīda C_{max} parādās 30 min un sasniedz vērtību 113 ng/ml pēc 4 mg devas un 175 ng/ml pēc 8 mg devas. AUC atbilstošās vērtības ir attiecīgi 283 un 417 ng.h/ml. Farmakoloģiski aktīvais metabolīts SL18.0740 novērots arī zemākās koncentrācijās ar C_{max} 11,7 ng/ml, kas parādās 5 h pēc devas, un AUC 83 ng.h/ml.

Nav pieejamu datu par neaktīvo metabolītu SL59.0955.

- Pēc perorālas ievadīšanas tiokolhikozīds plazmā netika konstatēts. Tika novēroti tikai divi metabolīti:

farmakoloģiski aktīvais metabolīts SL18.0740 un neaktīvais metabolīts SL59.0955. Abiem metabolītiem maksimālās plazmas koncentrācijas parādījās 1 stundu pēc tiokolhikozīda lietošanas. Pēc vienas perorālas 8 mg tiokolhikozīda devas SL18.0740 C_{max} un AUC ir attiecīgi aptuveni 60 ng/ml un 130 ng.h/ml. SL59.0955 šīs vērtības ir daudz zemākas: C_{max} ap 13 ng/ml un AUC sākot no 15.5 ng.h/ml (līdz 3 h) līdz 39.7 ng.h/ml (līdz 24 h).

Izkliede

Tiokolhikozīda šķietamais izkļiedes tilpums tiek novērtēts ap 42,7 l pēc 8 mg IM ievadīšanas. Nav pieejamu datu par abiem metabolītiem.

Biotransformācija

Pēc perorālas lietošanas tiokolhikozīds vispirms tiek metabolizēts 3-demetiltiokolhicīnā vai SL59.0955. Šis solis galvenokārt notiek ar zarnu vielmaiņu, izskaidrojot nemainīgā tiokolhikozīda cirkulēšanas trūkumu šajā ievadīšanas ceļā.

SL59.0955 tad tiek glukurokonjugēts SL18.0740, kam ir tiokolhikozīdam līdzvērtīga farmakoloģiskā aktivitāte un tādējādi tas nodrošina farmakoloģisko aktivitāti pēc perorālas tiokolhikozīda ievadīšanas. SL59.0955 tiek arī demetilēts didemetil-tiokolhicīnā.

Eliminācija

- Pēc IM ievadīšanas šķietamais tiokolhikozīda $t_{1/2}$ ir 1,5 h un izvadīšana no plazmas 19,2 l/h.

- Pēc perorālas lietošanas kopējā radioaktivitāte galvenokārt izdalās ekskrementos (79 %), savukārt izdalīšanās urīnā veido tikai 20 %. Ar urīnu vai ekskrementiem neizdalās nemainīgs tiokolhikozīds. SL18.0740 un SL59.0955 ir atrodami urīnā un ekskrementos, savukārt, didemetil-tiokolhicīns parādās tikai izkārnījumos.

Pēc perorālas tiokolhikozīda ievadīšanas SL18.0740 metabolīts tiek likvidēts ar šķietamu $t_{1/2}$, sākot no 3,2 līdz 7 stundām un metabolītam SL59.0955 ir $t_{1/2}$ ar vidējo vērtību 0,8 h.

5.3. Prekliniskie dati par drošumu

[pašlaik apstiprinātais formulējums jāsvīturo un jāaizstāj ar sekojošo]

Tiokolhikozīda profils ir novērtēts *in vitro* un *in vivo* pēc parenterālas un perorālas ievadīšanas.

Tiokolhikozīds tika labi panests pēc perorālas lietošanas laika periodā līdz 6 mēnešiem gan žurkām, gan pērtiķiem, ja ievadīts atkārtotās devās, kas mazākas vai vienādas ar 2 mg/kg/dienā žurkām, un mazākas vai vienādas ar 2,5 mg/kg/dienā pērtiķiem, un intramuskulārā ceļā primātiem pie atkārtotām devām līdz 0,5 mg/kg/dienā 4 nedēļas.

Pie lielām devām tiokolhikozīds izraisīja vemšanu suņiem, caureju žurkām un krampjus gan grauzējiem, gan negrauzējiem pēc akūtas ievadīšanas perorālā ceļā.

Pēc atkārtotas ievadīšanas tiokolhikozīds izraisīja kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumus (enterīts, vemšana), ievadot perorāli, un vemšanu, ievadot IM.

Tiokolhikozīds pats neizraisīja gēnu mutāciju baktērijās (Eimsa testā), *in vitro* hromosomu bojājumus (hromosomu izmaiņu testā cilvēka limfocītos) un *in vivo* hromosomu bojājumus (*in vivo* peles kaulu smadzeņu mikrokodolu testā, ievadot intraperitoniāli).

Galvenais glukurokonjugētais metabolīts SL18.0740 neizraisīja gēnu mutāciju baktērijās (Eimsa testā), *in vitro* hromosomu bojājumus (*in vitro* mikrokodolu testā cilvēka limfocītos) un *in vivo* hromosomu bojājumus (*in vivo* peles kaulu smadzeņu mikrokodolu testā, ievadot perorāli). Mikrokodoli galvenokārt radās hromosomu zuduma dēļ (centromēru pozitīvi mikrokodoli pēc FISH centromēru krāsošanas), norādot uz aneigēniskām īpašībām. SL18.0740 aneigēniskā ietekme tika novērota pie koncentrācijām *in vitro* testā un AUC plazmas iedarbībā *in vivo* testā, kas bija lielākas (vairāk nekā 10 reizes, balstoties uz AUC) nekā tās, kas novērotas cilvēka plazmā terapeitiskās devās.

Aglikona metabolīts (3-demetiltiokolcicīna-SL59.0955) galvenokārt veidojās pēc perorālas ievadīšanas, kas inducēja *in vitro* hromosomu bojājumus (*in vitro* mikrokodolu testā cilvēka limfocītos) un *in vivo* hromosomu bojājumu (*in vivo* žurku kaulu smadzeņu mikrokodolu testā, ievadot perorāli). Mikrokodoli galvenokārt radās hromosomu zuduma dēļ (centromēru pozitīvi mikrokodoli pēc FISH vai CREST centromēru krāsošanas), norādot uz aneigēniskām īpašībām. SL59.0955 aneigēniskā ietekme tika novērota pie koncentrācijām *in vitro* testā un *in vivo* testā, koncentrācijās, kas bija tuvu tām, kas novērotas cilvēka plazmā terapeitiskās devās lietojot perorāli 8 mg divreiz dienā. Aneigēniska ietekme dalošajās šūnās var izraisīt aneiploīdas šūnas.

Aneiploidija ir modifikācija hromosomu skaitā un heterozigotitātes zudums, kas ir atzīts kā riska faktors teratogenitātei, embriotoksicitātei/ spontāniem abortiem, vīriešu auglības traucējumiem, ja ietekmē dzimumšūnas, un potenciāls riska faktors vēzim, ja ietekmē somatiskās šūnas. Aglikona metabolīta (3-demetiltiokolhiciņa-SL59.0955) klātesamība pēc intramuskulāras ievadīšanas nekad nav novērtēta, tāpēc tā veidošanos, izmantojot šo ievadīšanas ceļu, nevar izslēgt.

Žurkām perorālas tiokolhikozīda devas 12 mg/kg/dienā izraisīja apjomīgas malformācijas, kopā ar augļa toksicitāti (palēnināta augšana, embrija nāve, dzimuma sadalījuma rādītāja pasliktināšanās). Deva bez toksiskas iedarbības bija 3 mg/kg/dienā.

Truši tiokolhikozīds uzrādīja mātītes toksicitāti sākot no 24 mg/kg/dienā. Turklāt tika novērotas nelielas novirzes (lielāks ribu skaits, aizkavēta pārkaulošanās).

Auglības pētījumā žurkām netika uzrādīta auglības pasliktināšanās devās līdz 12 mg/kg/dienā, t.i. devu līmenī, kas neizraisīja klīnisku ietekmi. Tiokolhikozīds un tā metabolīti izrādīja aneigēnisku aktivitāti dažādos koncentrācijas līmeņos, kas ir atzīts kā riska faktors cilvēku auglības pasliktinājumam.

Kancerogēnais potenciāls netika novērtēts.

6.5. Iepakojuma veids un saturs <un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai>

[pašlaik apstiprinātās indikācijas jāsvītro un jāaizstāj ar sekojošo]

30 tabletes/kapsulas 4 mg devai un 14 tabletes/kapsulas 8 mg devai.

10 flakoni / ampulas 4mg / 2 ml devai.

MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kārba cietajām kapsulām /tabletēm/mutē disperģējamām tabletēm un šķīdumam injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

[pašlaik apstiprinātās indikācijas jāsvītro un jāaizstāj ar sekojošo]

4 mg

[līdz 30] cietās kapsulas

[līdz 30] tabletes

8 mg

[līdz 14] cietās kapsulas

[līdz 14] mutē disperģējamās tabletes

4 mg/2 ml

[līdz 10] flakoni/ampulas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

[*jāievieto zemāk aprakstītais formulējums*]

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

[...]

LI

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

1. Kas ir X un kādam nolūkam tās/to lieto

[*pašlaik apstiprinātās indikācijas jāsvītro un jāaizstāj ar sekojošo*]

Šīs zāles ir muskuļu atslābinātājs. Tās lieto pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 16 gadiem kā adjuvantu ārstēšanu sāpīgām muskuļu kontrakcijām. To jāizmanto akūtiem stāvokļiem saistībā ar mugurkaulu.

2. Kas Jums jāzina pirms X lietošanas

[*jāievieto zemāk aprakstītais formulējums*]

Nelietojiet X šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tiocolciklosīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece, varētu kļūt grūtniece vai domājat, ka Jums var būt grūtniecība;
- ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, kas nelieto kontracepciju;
- ja barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

[...]

Stingri ievērojiet devas un ārstēšanas ilgumu, kas norādīts 3. punktā. Jums nevajadzētu izmantot šīs zāles lielākās devās vai ilgāk par 7 dienām (*perorālajiem veidiem*)/5 dienām (*IM veidiem*). Tas ir tāpēc, ka viena no vielām, kas veidojas organismā, lietojot tiokolhikozīdu pie lielām devām, var izraisīt bojājumus dažās šūnās (patoloģisku hromosomu skaitu). Tas ir pierādīts pētījumos ar dzīvniekiem un laboratorijas pētījumos. Cilvēkiem šāda veida bojājums šūnām ir vēža riska faktors, kaitējums nedzimušam bērnam, un vīriešu auglības traucējumiem. Lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu, ja jums ir papildu jautājumi.

Ārsts Jūs informēs par visiem pasākumiem, kas saistīti ar efektīvu kontracepciju un potenciālo grūtniecības risku.

Bērni un pusaudži

Nedot šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam drošības apsvērumu dēļ.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

[*pašlaik apstiprinātais formulējums jāsvītro un jāaizstāj ar sekojošo*]

Nelietojiet šīs zāles šādos gadījumos:

- ja Jūs esat grūtniece, varētu kļūt grūtniece vai domājat, ka Jums var būt grūtniecība;
- ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, kas nelieto kontracepciju;

Tas ir tāpēc, ka šīs zāles var kaitēt nedzimušam bērnam. Nelietojiet šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti. Tas ir tāpēc, ka zāles nokļūst Jūsu krūts pienā.

Šīs zāles var izraisīt auglības problēmas vīriešiem iespējamā kaitējuma spermas šūnām dēļ (patoloģisks hromosomu skaits). Tas ir balstīts uz laboratorijas pētījumiem (skatīt 2. punktu „Bridinājumi un piesardzība lietošanā”).

3. Kā lietot X

[pašlaik apstiprinātais formulējums jāsvītro un jāaizstāj ar sekojošo]

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

o *Perorālā veidā 4 mg un 8 mg:*

ieteicamā un maksimālā deva ir 8 mg ik pēc 12 stundām (t.i. 16 mg dienā). Ārstēšanas ilgums ir ierobežots līdz 7 dienām pēc kārtas.

o *Intramuskulārā veidā:*

ieteicamā un maksimālā deva ir 4 mg ik pēc 12 stundām (t.i. 8 mg dienā). Ārstēšanas ilgums ir ierobežots līdz 5 dienām pēc kārtas.

o *Gan perorālā, gan intramuskulārā veidā:*

nedrīkst pārsniegt ieteicamās devas un ārstēšanas ilgumu.

Šīs zāles nedrīkst lietot ilgtermiņa ārstēšanai (skatīt 2. punktu „Bridinājumi un piesardzība lietošanā”).

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Nedot šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 16 gadu vecumam drošības apsvērumu dēļ.

Ja esat lietojis X vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis vairāk X nekā Jums vajadzētu, runājiet ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot X

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

[jāievieto zemāk aprakstītais formulējums]

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

[...]

[jāievieto zemāk aprakstītais formulējums]

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

[* *Drukātam materiālam, lūdzu, skatiet anotētās QRD veidnes vadlīnijas.*]

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

[pašlaik apstiprinātās indikācijas jāsvītro un jāaizstāj ar sekojošo]

30 tabletes/kapsulas 4 mg devai un 14 tabletes/kapsulas 8 mg devai.

10 flakoni / ampulas 4mg / 2 ml devai.