

ANNEX III

**Emendi f'sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott,
tikkertar u fuljett ta' tagħrif**

OMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

[il-kliem t'hawn taħt għandu jiddaħħal]

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

[...]

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

[il-indikazzjonijiet approvati s'issa għandhom jitneħħew u minflokhom jitqiegħdu dawn li ġejjin]

Kura miżjuda biex tgħin oħrajn għal kontraazzjonijiet tal-muskoli bl-uġiġh f'patoloġija akuta tas-sinla f'adulti u adolexxenti minn 16-il sena 'l fuq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

[il-kliem approvat s'issa għandu jitneħħa u minflok u jitqiegħed dan li ġejj]

- *Għall-forma orali 4 mg u 8 mg:*
Id-doża rakkomadata u massima hija 8 mg kull 12-il siegħa (i.e. 16-il mg kuljum). It-tul ta' żmien tal-kura huwa limitat għal 7 ijiem konsekuttivi.
- *Għall-forma IM:*
Id-doża rakkomandata u massima hija ta' 4 mg kull 12-il siegħa (i.e. 8 mg kuljum). It-tul ta' żmien tal-kura huwa limitat għal 5 ijiem konsekuttivi.
- *Kemm għall-forma orali kif ukoll għall-IM:*
Għandhom jiġu evitati doži li jaqbzu d-doži rakkomandati jew użu fit-tul (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

<Isem ivvintat> m'għandux jintuza fit-tfal u adolexxenti ta' taħt is-16-il sena minħabba tħassib dwar sigurtà (ara sezzjoni 5.3).

Metodu ta' kif għandu jingħata

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Thiocolchicoside m'għandux jintuża

- f'pazjenti li għandhom sensitività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1
- waqt il-perjodu kollu tat-tqala
- waqt it-treddiġħ
- f'nisa ta' età li jista' jkollhom it-tfal li mhumiex qed jużaw kontraċezzjoni.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

[il-kliem t'hawn taħt għandu jiddaħħal]

Studji qabel l-użu kliniku urew li wieħed mill-metaboliti ta' thiocolcoside (SL59.0955) induċa aneplojdi (i.e. numru mhux indaqs ta' kromosomi f'ċelluli li qed jiddividu) f'koncentrazzjonijiet qrib l-esponiment uman osservati bid-dożi ta' 8 mg darbtejn kuljum mill-ħalq (ara sezzjoni 5.3). Aneplojdi hija rrappurtata bħala fattur ta' riskju għal teratoġeniċità, tossiċità għall-embriju u għall-fetu, abort spontanju, kanċer, u indeboliment fil-fertilità fil-irġiel. Bħala miżura ta' prekawzjoni, għandu jiġi evitat l-użu tal-prodott b'dożi aktar mid-doża rrakkomandata jew użu fit-tul (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati b'attenzjoni dwar ir-riskju possibbli jekk ikun hemm tqala u dwar miżuri ta' kontraċezzjoni effettiva li għandhom jiġu segwiti.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

[il-kliem approvat s'issa għandu jitneħħa u minflok jiqiegħed dan li ġej]

[...]Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' thiocolchicoside f'nisa tqal. Għalhekk, il-perikli li jista' jkun hemm għall-embriju u għall-fetu mhumiex magħrufa.

Studji f'annimali urew effetti teratoġeniċi (ara sezzjoni 5.3).

<Isem ivvintat> huwa kontraindikat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.3).

Treddiġħ

Minħabba li jgħaddi fil-ħalib tal-omm, l-użu ta' thiocolchicoside huwa kontraindikat waqt it-treddiġħ (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Fi studju dwar il-fertilità li sar fil-firien, ma deher l-ebda indeboliment fil-fertilità b'dożi sa 12 mg/kg, i.e. b'livelli ta' doża li ma tinduċi l-ebda effett kliniku. Thiocolchicoside u l-metaboliti tiegħu jeżerċitaw attività

anewġenika f'livelli ta' koncentrazzjoni differenti, li hija magħrufa bħala fattur ta' riskju għal indeboliment fil-fertilità tal-bniedem (ara sezzjoni 5.3).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

[...]

[il-kliem t'hawn taħt għandu jiddaħħal]

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#)*.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

[...]

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

[il-kliem approvat s'issa għandu jitneħħa u minfloku jitqiegħed dan li ġej]

Assorbiment

- Wara għoti ġol-muskolu, l-ogħla koncentrazzjonijiet ta' thiocolchicoside fil-plażma jseħħu fi 30 min u jilhqnu valuri ta' 113 ng/mL wara doża ta' 4 mg u 175 ng/mL wara doża ta' 8 mg. Il-valuri tal-AUC li jaqblu magħhom huma 283 u 417 ng.siegħa/mL rispettivament.

Il-metabolit attiv b'mod farmakoloġiku SL18.0740 huwa osservat ukoll f'koncentrazzjonijiet aktar baxxi b'Cmax ta' 11.7 ng/mL li jseħħu 5 sigħat wara d-doża u AUC ta' 83 ng.siegħa/mL.

M'hemm l-ebda dejta disponibbli għall-metabolit inattiv SL59.0955.

- Wara għoti mill-ħalq, l-ebda thiocolchicoside ma ġie nnutat fil-plażma. Żewġ metaboliti biss huma osservati: Il-metabolit attiv b'mod farmakoloġiku SL18.0740 u l-metabolit inattiv SL59.0955. Għat-tnejn li huma, l-ogħla koncentrazzjonijiet fil-plażma seħħew siegħa wara l-għoti ta' thiocolchicoside. Wara doża waħda ta' 8 mg ta' thiocolchicoside mill-ħalq is-Cmax u l-AUC ta' SL18.0740 jkunu madwar 60 ng/mL u 130 ng.siegħa/mL rispettivament. Għal SL59.0955 dawn il-valuri huma ħafna aktar baxxi: Cmax madwar 13 ng/mL u AUC fuq medda bejn 15.5 ng.siegħa/mL (sa 3 sigħat) sa 39.7 ng.siegħa/mL (sa 24 siegħa).

Distribuzzjoni

Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni ta' thiocolchicoside huwa stmat li huwa madwar 42.7 L wara għoti ġol-muskolu ta' 8 mg. Ma hija disponibbli l-ebda dejta għaż-żewġ metaboliti

Bijotrasformazzjoni

Wara għoti mill-ħalq, thiocolchicoside l-ewwel jiġi metabolizzat f'aglycon 3-demethylthiocolchicine jew SL59.0955. Dan il-pass iseħħ l-aktar permezz ta' metabolizmu fl-intestini li jispjega n-nuqqas ta' thiocolchicoside li jiċċirkola mhux mibdul b'din ir-rotta ta' għoti.

SL59.0955 imbagħad jiġi glukurokonjugat f'SL18.0740 li għandu attività farmakoloġika ekwipotenti għal thiocolchicoside u b'hekk isostni l-attività farmakoloġika wara għoti ta' thiocolchicoside mill-ħalq.

SL59.0955 jiġi wkoll demetilat f'didemethyl-thiocolchicine.

Eliminazzjoni

- Wara għoti ġol-muskoli t-t 1/2 apparenti ta' thiocolchicoside hija 1.5 sigħat u t-tneħħija mill-plażma hija 19.2 L/siegħa.

- Wara għoti mill-ħalq, il-biċċa l-kbira tar-radjuattività totali titneħħa mal-ippurgar (79%) filwaqt li t-tneħħija mal-awrina tirrapreżenta biss 20%. L-ebda thiocolchicoside mhux mibdul ma jitneħħa kemm mal-awrina kif ukoll mal-ippurgar. SL18.0740 u SL59.0955 jinstabu fl-awrina u fl-ippurgar filwaqt li didemethyl-thiocolchicine jiġi rkuprat biss fl-ippurgar.

Wara għoti ta' thiocolchicoside mill-ħalq, il-metabolit SL18.0740 jiġi eliminat b't_{1/2} apparenti fuq medda minn 3.2 sa 7 sigħat u l-metabolit SL59.0955 għandu t_{1/2} b'medja ta' 0.8 sigħat.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

[il-kliem approvat s'issa għandu jitneħħa u minflok jittqiegħed dan li ġej]

Il-profil ta' thiocolchicoside ġie evalwat *in vitro*, u *in vivo* wara għoti fil-vini u mill-ħalq.

Thiocolchicoside kien ittollerat tajjeb wara għoti mill-ħalq għal perjodi sa 6 xhur kemm fil-far kif ukoll fil-primat mhux uman meta ngħata b'dozi ripetuti ta' inqas minn jew ta' 2 mg/kg/jum fil-far u inqas minn jew 2.5 mg/kg/jum fil-primat mhux uman, u permezz tar-rotta ġol-muskolu fil-primat b'dozi ripetuti sa 0.5 mg/kg/jum għal 4 ġimgħat.

B'dozi għoljin, thiocolchicoside induċa rimettar fil-kelb, dijarea fil-far, u konvulżjonijiet kemm fl-annimali gerriema u annimali mhux gerriema wara għoti akut mir-rotta tal-ħalq.

Wara għoti ripetut, thiocolchicoside induċa disturbi gastrointestinali (enterite, rimettar) mir-rotta tal-ħalq u rimettar mir-rotta ġol-muskolu.

Thiocolchicoside nnifsu ma induċiex tibdil ġenetiku fil-batterji (test ta' Ames), ħsara fil-kromosomi *in vitro* (test ta' aberrazzjoni fil-kromosomi tal-limfoċiti umani) u ħsara fil-kromosomi *in vivo* (mikronukleju ta' ġol-peritonew fil-mudullun tal-għadam tal-ġurdien *in vivo*).

Il-metabolit glukurokonjugat prinċipali SL18.0740 ma induċiex tibdil ġenetiku fil-batterji (test ta' Ames); madankollu huwa induċa ħsara fil-kromosomi *in vitro* (test tal-mikronukleju fuq il-limfoċiti umani *in vitro*) u ħsara fil-kromosomi *in vivo* (test tal-mikronukleju orali fil-mudullun tal-għadam tal-ġurdien *in vivo*). L-biċċa l-kbira tal-mikronukleji kienu kkawżati minn telf ta' kromosomi (mikronukleji pożittivi għal *centromere* wara li kienu mlewina b'FISH għas-*centromere*), li jissuggerixxi proprjetajiet aneugeniċi. L-effett aneugeniċu ta' SL18.0740 kien osservat fit-test *in vitro* u fl-esponent tal-AUC tal-plażma fit-test

in vivo f'koncentrazzjonijiet ogħla (aktar minn 10 darbiet abbażi tal-AUC) minn dawk osservati fil-plażma tal-bniedem b'dożi terapewtiċi.

Il-metabolit aglycon (3-demethylthiocolchicine-SL59.0955) induċa ħsara fil-kromosomi *in vitro* (test tal-mikronukleju fuq il-limfociti umani *in vitro*) u ħsara fil-kromosomi *in vivo* (test tal-mikronukleju orali fil-mudullun tal-għadam tal-gurdien *in vivo*). Il-biċċa l-kbira tal-mikronukleji kienu kkawżati minn telf tal-kromosomi (mikronukleji pożittivi għal *centromere* wara li kienu mlewna b'FISH jew CREST għas-*centromere*), li jissuġġerixxi proprjetajiet aneuploidi. L-effett aneuploidi ta' SL59.0955 kien osservat f'koncentrazzjonijiet fit-test *in vitro* u f'esponimenti fit-test *in vivo* qrib dawk osservati fil-plażma umana bid-dożi terapewtiċi ta' 8 mg darbtejn kuljum mill-ħalq. L-effett aneuploidi f'ċelluli li qed jiddividu jista' jirriżulta f'ċelluli aneuploidi. Aneuploidi hija modifika fin-numru ta' kromosomi u telf ta' eterozigożità, li huwa rikonossut bħala fattur ta' riskju għal teratoġenicità, tossicità tal-embriju/abort spontanju, fertilità indebolita fl-irġiel meta taffettwa ċ-ċelluli *germ* u kanċer meta taffettwa ċ-ċelluli somatiċi. Il-presenza tal-metabolit aglycon (3-demethylthiocolchicine-SL59.0955) wara t-teħid minn ġol-muskoli qatt ma ġie evalwat, għalhekk il-formazzjoni tiegħu b'dan il-mod ta' teħid ma jistax jiġi eskluż.

Fil-far, doża orali ta' 12-il mg/kg /jum ta' thiocolchicoside ikkawżat formazzjonijiet difettużi kbar flimkien ma' tossicità fil-fetu (baqqi lura fl-iżvilupp fiżiku, mewt tal-embriju, indebolimnet fir-rata ta' distribuzzjoni tas-sess). Id-doża mingħajr effett tossiku kienet ta' 3 mg/kg/jum.

Fil-fenek, thiocolchicoside wera tossicità fl-omm li bdiet mid-doża ta' 24 mg/kg/jum. Barra minn hekk, kienu osservati anormalitajiet żgħar (kustilji żejda, dewmien fl-ossifikazzjoni).

Fi studju dwar il-fertilità li sar fil-firien, ma deher l-ebda indeboliment fil-fertilità b'dożi sa 12 mg/kg, i.e. b'livelli ta' doża li ma tinduċi l-ebda effett kliniku. Thiocolchicoside u l-metaboliti tiegħu jeżerċitaw attività aneuploidi f'livelli ta' koncentrazzjonijiet differenti, li huwa rikonossut bħala fattur ta' riskju għal indeboliment tal-fertilità fil-bniedem.

Il-potenzjal li jikkawża kanċer ma ġiex stmat.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni jew għall-impjan

[il-kliem approvat s'issa għandu jitneħħa u minfloku jitqiegħed dan li ġej]

30 pillola/kapsula għad-doża ta' 4 mg u 14-il pillola/kapsula għad-doża ta' 8 mg.

10 kunjetti / ampulli għad-doża ta' 4 mg / 2 ml.

TIKKETTAR

TAGHRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra għall-kapsuli, ibsin/pilloli/pilloli li jinħallu fil-ħalq u għas-soluzzjoni għall-injezzjoni

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

[il-kliem approvat s'issa għandu jitneħħa u minfloku jitqiegħed dan li ġej]

[...]

4 mg

[sa 30] kapsula iebsa

[sa 30] pillola

8 mg

[sa 14-il] kapsula iebsa

[sa 14-il] pillola li tinħall fil-ħalq

4 mg/2 ml

[sa 10] kunjetti/ampulli

FULJETT TA' TAGHRIF

[il-kliem t'hawn taht għandu jiddaħħal]

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

[...]

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

1. X'inhu X u għalxiex jintuża

[il-kliem approvat s'issa għandu jitneħħa u minfloku jitqiegħed dan li ġej]

Din il-mediċina hija rilassant tal-muskoli. Hija tintuża fl-adulti u fl-adolesxenti minn 16-il sena 'l fuq bħala terapija miżjuda biex tgħin oħrajn għal kontrażzjonijiet tal-muskoli bl-uġiġħ. Huwa għnadu jintuża għal kundizzjonijiet akuti marbuta mas-sinla tad-dahar.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu X

[il-kliem t'hawn taht għandu jiddaħħal]

Tiħux X jekk:

- inti allergiku għal thicolchicoside jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- inti tqila, tista' tingqabad tqila jew taħseb li tista' tkun tqila
- inti mara ta' età li jista' jkollok it-tfal u mintix qed tuża kontraċezzjoni
- inti qed tredde

Twissijiet u prekawzjonijiet

[...]

Osserva bl-eżatt id-doži u t-tul ta' żmien iddettaljati f'sezzjoni 3. Inti m'għandekx tuża din il-mediċina f'doża ogħla jew għal aktar minn 7 ijiem (*għal forom mill-ħalq*)/5 ijiem (*għal forom minn ġol-muskoli*). Dan minħabba li wieħed mill-prodotti li jiffirma fil-ġisem tiegħek meta tieħu thicolchicoside f'doži qawwijin jista' jikkawża ħsara lil xi ċelluli (numru mhux normali ta' kromosomi). Dan intwera fi studji fl-animali u fi studji tal-laboratorju. Fil-bnedmin, din it-tip ta' ħsara liċ-ċelluli hija fattur ta' riskju għall-kanċer, ħsara lit-tarbija mhux imwielda, u indeboliment tal-fertilità fl-irġiel. Jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk għandek aktar mistoqsijiet.

It-tabib tiegħek se jinfurmak dwar il-miżuri kollha marbuta ma kontraċezzjoni effettiva u dwar ir-riskju possibbli ta' tqala.

Tfal u adolesxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolesxenti ta' taht 'il 16-il sena minħabba tħassib dwar sigurtà.

Tqala, treddiġh u fertilità

[il-kliem approvat s'issa għandu jitneħħa u minfloku jitqiegħed dan li ġej]

Tiħux din il-medicina jekk:

- inti tqila, tista' tingqabad tqila jew taħseb li tista' tkun tqila
- inti mara ta' età li jista' jkollok it-tfal u mintix qed tuża kontraċezzjoni

Dan minħabba li din il-medicina tista' tagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielta tiegħek. Tiħux din il-medicina jekk inti qed tredda'. Dan minħabba li l-medicina tgħaddi ġol-ħalib ta' sidrek.

Din il-medicina tista' tikkawża problemi ta' fertilità fl-irġiel minħabba ħsara li tista' tagħmel fiċ-ċelluli tal-isperma (numru mhux normali ta' kromosomi). Dan huwa bbażat fuq studji fil-laboratorju (ara sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet").

3. Kif għandek tieġu X

[il-kliem approvat s'issa għandu jitneħħa u minfloku jitqiegħed dan li ġej]

Dejjem għandek tieġu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- o *Għall-forma mill-ħalq 4 mg u 8 mg:*
Id-doża rakkomandata u massima hija 8 mg kull 12-il siegħa (i.e. 16-il mg kuljum). It-tul ta' żmien tal-kura huwa limitat għal 7 ijiem konsekuttivi.
- o *Għall-forma minn ġol-muskoli:*
Id-doża rakkomandata u massima hija 4 mg kull 12-il siegħa (i.e. 8 mg kuljum). It-tul ta' żmien tal-kura huwa limitat għal 5 ijiem konsekuttivi.
- o *Kemm għall-forma mill-ħalq kif ukoll għall-forma minn ġol-muskoli:*
Taqbiżx id-doża rakkomandata u t-tul ta' żmien tal-kura.

Din il-medicina m'għandiex tintuża għall-kura fuq perjodu twil ta' żmien (ara sezzjoni 2 "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal u adolexxenti ta' taħt is-16-il sena minħabba tħassib dwar sigurtà.

Jekk tieġu X aktar milli support

Jekk bi żball tieġu X aktar milli support inti għandek tkellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

Jekk tinsa tieġu X

M'għandekx tieġu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieġu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi it-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

[Dan il-kliem għandu jiddaħħal...]

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

[...]

[il-kliem t'hawn taht għandu jiddaħħal]

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

[il-kliem approvat s'issa għandu jitneħħa u minflok jittqiegħed dan li ġej]

30 pillola/kapsula għad-doża ta' 4 mg u 14-il pillola/kapsula għad-doża ta' 8 mg.

10 kunjetti / ampolli għad-doża ta' 4 mg / 2 ml.