

BIJLAGE III

AMENDEMENTEN VOOR RELEVANTE RUBRIEKEN VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

[de onderstaande bewoording dient te worden ingevoegd]

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

[de momenteel goedgekeurde indicaties dienen te worden verwijderd en door de volgende vervangen]

Adjuvante behandeling van pijnlijke spierkrampen bij acute spinale pathologie bij volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

[de momenteel goedgekeurde bewoording moet worden verwijderd en door het volgende vervangen]

Dosering

- *Voor de orale vorm 4 mg en 8 mg:*
De aanbevolen en maximale dosis is 8 mg om de 12 uur (d.w.z. 16 mg per dag). De behandelingsduur is beperkt tot 7 opeenvolgende dagen.
- *Voor de i.m. vorm:*
De aanbevolen en maximale dosis is 4 mg om de 12 uur (d.w.z. 8 mg per dag). De behandelingsduur is beperkt tot 5 opeenvolgende dagen.
- *Voor zowel de orale als de i.m. vorm:*
Doses hoger dan de aanbevolen doses of langdurig gebruik moeten worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

<Fantasienaam> mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar wegens veiligheidsbezwaren (zie rubriek 5.3).

Wijze van toediening

[Per land in te vullen]

4.3 Contra-indicaties

[de onderstaande bewoording dient te worden ingevoegd]

Thiocolchicoside mag niet worden gebruikt

- bij overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- tijdens de hele zwangerschapsperiode
- tijdens de borstvoeding
- bij vruchtbare vrouwen die geen anticonceptie gebruiken.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[de onderstaande bewoording dient te worden ingevoegd]

[...]

In preklinisch onderzoek werd aangetoond dat een van de metabolieten van thiocolchicoside (SL59.0955) aneuploidie induceerde (d.w.z. een oneven aantal chromosomen in de zich delende cellen) bij concentraties die de blootstelling bij de mens zoals waargenomen met orale doses van 8 mg tweemaal per dag benaderen (zie rubriek 5.3). Aneuploidie wordt beschouwd als een risicofactor voor teratogeniciteit, embryo-/foetotoxiciteit, spontane abortus en verminderde vruchtbaarheid bij de man en een mogelijk risico op kanker. Als een voorzorgsmaatregel moet het gebruik van het product in doses hoger dan de aanbevolen dosis of langdurig gebruik worden vermeden (zie rubriek 4.2).

De patiënten moeten goed worden geïnformeerd over het mogelijke risico van een eventuele zwangerschap en dat doeltreffende anticonceptiemaatregelen moeten worden toegepast.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

[de momenteel goedgekeurde bewoording moet worden verwijderd en door het volgende vervangen]

[...]

Zwangerschap

Er zijn een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van thiocolchicoside bij zwangere vrouwen. De mogelijke risico's voor het embryo en de foetus zijn dus niet bekend.

Uit dieronderzoek is teratogeniciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

<Fantasienaam> is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Omdat thiocolchicoside wordt uitgescheiden in de moedermelk, is het gebruik ervan gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

In een onderzoek naar de vruchtbaarheid bij ratten, werd geen verminderde vruchtbaarheid waargenomen bij doses van maximaal 12 mg/kg, d.w.z. met dosisniveaus die geen klinisch effect induceren. Thiocolchicoside en zijn metabolieten oefenen een aneugene activiteit uit op verschillende concentratieniveaus, wat een risicofactor inhoudt op verminderde vruchtbaarheid bij de mens (zie rubriek 5.3).

4.8 Bijwerkingen

[...]

[de onderstaande bewoording dient te worden ingevoegd]

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*.

[*Voor gedrukt materiaal, zie de richtlijnen van de geannoteerde QRD template.]

[...]

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

[de momenteel goedgekeurde bewoording moet worden verwijderd en door het volgende vervangen]

Absorptie

- Na i.m. toediening wordt C_{max} voor thiocolchicoside bereikt in 30 min met waarden van 113 ng/ml na een dosis van 4 mg en 175 ng/ml na een dosis van 8 mg. De overeenstemmende AUC-waarden zijn respectievelijk 283 en 417 ng.uur/ml. De farmacologisch actieve metaboliet SL18.0740 wordt ook waargenomen bij lagere concentraties met een C_{max} van 11,7 ng/ml die wordt bereikt 5 uur na toediening en een AUC van 83 ng.uur/ml. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de inactieve metaboliet SL59.0955.
- Na orale toediening wordt geen thiocolchicoside aangetroffen in plasma. Er worden slechts twee metabolieten waargenomen: de farmacologisch actieve metaboliet SL18.0740 en een inactieve metaboliet SL59.0955. Voor beide metabolieten worden maximale plasmaconcentraties 1 uur na toediening van thiocolchicoside bereikt. Na een enkele orale dosis van 8 mg thiocolchicoside zijn de C_{max} en AUC van SL18.0740 respectievelijk ongeveer 60 ng/ml en 130 ng.uur/ml. Voor SL59.0955 zijn deze waarden veel lager: C_{max} ongeveer 13 ng/ml en AUC in het bereik van 15,5 ng.uur/ml (tot 3 uur) tot 39,7 ng.uur/ml (tot 24 uur).

Distributie

Het schijnbare distributievolume van thiocolchicoside wordt op ongeveer 42,7 l geschat na een i.m. toediening van 8 mg. Voor geen van beide metabolieten zijn gegevens beschikbaar.

Biotransformatie

Na orale toediening wordt thiocolchicoside eerst gemetaboliseerd naar het aglycon 3-demethylthiocolchicine of SL59.0955. Deze stap doet zich hoofdzakelijk voor bij intestinaal metabolisme, wat het ontbreken van circulerend onveranderd thiocolchicoside via deze toedieningsweg verklaart. SL59.0955 wordt dan glucurogeconjugeerd tot SL18.0740 dat een even sterke farmacologische activiteit heeft als thiocolchicoside en zo de farmacologische activiteit na orale toediening van thiocolchicoside ondersteunt. SL59.0955 wordt ook gedemethyleerd tot didemethylthiocolchicine.

Eliminatie

- Na i.m. toediening is de schijnbare $t_{1/2}$ van thiocolchicoside 1,5 uur en de plasmaklaring 19,2 l/u.
- Na orale toediening wordt de totale radioactiviteit hoofdzakelijk uitgescheiden in de feces (79%) terwijl de uitscheiding in de urine slechts 20% vertegenwoordigt. Onveranderd thiocolchicoside wordt noch in de urine noch in de feces uitgescheiden. SL18.0740 en SL59.0955 worden in de urine en in de feces aangetroffen terwijl didemethylthiocolchicine enkel in de feces wordt gevonden. Na orale toediening van thiocolchicoside wordt de SL18.0740-metaboliet uitgescheiden met een schijnbare $t_{1/2}$ in het bereik van 3,2 tot 7 uur en de metaboliet SL59.0955 heeft een $t_{1/2}$ van gemiddeld 0,8 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

[de momenteel goedgekeurde bewoording moet worden verwijderd en door het volgende vervangen]

Het profiel van thiocolchicoside werd beoordeeld *in vitro* en *in vivo* na parenterale en orale toediening.

Thiocolchicoside werd na orale toediening zowel bij ratten als bij niet-humane primaten goed verdragen voor perioden van maximaal 6 maanden wanneer het in herhaalde doses van ten hoogste 2 mg/kg/dag werd toegediend aan ratten en ten hoogste 2,5 mg/kg/dag aan niet-humane

primaten, en via intramusculaire toediening bij primaten in herhaalde doses tot 0,5 mg/kg/dag gedurende 4 weken.

In hoge doses induceerde thiocolchicoside emesis bij honden, diarree bij ratten en convulsies bij zowel knaagdieren als niet-knaagdieren na acute toediening via de orale weg.

Na herhaalde toediening induceerde thiocolchicoside gastro-intestinale stoornissen (enteritis, emesis) via de orale weg en emesis via de i.m. weg.

Thiocolchicoside zelf induceerde geen genmutatie in bacteriën (Ames test), *in vitro* chromosomale schade (chromosoomaberratietest in humane lymfocyten) en *in vivo* chromosomale schade (*in vivo* micronucleus in beenmerg van muizen wanneer intraperitoneaal toegediend).

De belangrijkste glucurogeconjugeerde metaboliet SL18.0740 induceerde geen genmutatie in bacteriën (Ames test), maar induceerde *in vitro* echter wel chromosomale schade (*in vitro* micronucleus test op humane lymfocyten) en *in vivo* chromosomale schade (*in vivo* micronucleus test in beenmerg van muizen wanneer oraal toegediend). De micronuclei waren hoofdzakelijk het gevolg van chromosoomverlies (centromeerpositieve micronuclei na FISH-kleuring van de centromeer), wat op aneugene eigenschappen wijst. Het aneugene effect van SL18.0740 werd waargenomen in concentraties die bij de *in-vitro*test en bij de AUC plasmablootstelling in de *in-vivo*test hoger waren (meer dan tienvoudig gebaseerd op de AUC) dan die werden waargenomen in menselijk plasma bij therapeutische doses.

De aglycon metaboliet (3-demethylthiocolchicine-SL59.0955) die hoofdzakelijk werd gevormd na orale toediening, induceerde *in vitro* chromosomale schade (*in vitro* micronucleustest op humane lymfocyten) en *in vivo* chromosomale schade (*in vivo* orale micronucleus test in beenmerg van ratten wanneer oraal toegediend). De micronuclei waren hoofdzakelijk het gevolg van chromosoomverlies (centromeerpositieve micronuclei na FISH- of CREST-kleuring van de centromeer), wat op aneugene eigenschappen wijst. Het aneugene effect van SL59.0955 werd waargenomen in concentraties in de *in-vitro*test en bij blootstellingen in de *in-vivo*test die de concentraties benaderden zoals waargenomen in menselijk plasma met orale therapeutische doses van 8 mg tweemaal per dag. Een aneugeen effect in delende cellen kan tot aneuploïde cellen leiden. Aneuploïdie is een verandering in het aantal chromosomen en verlies van heterozygositeit, wat een erkende risicofactor is voor teratogeniciteit, embryotoxiciteit/spontane abortus, verminderde vruchtbaarheid bij de man wanneer kiemcellen worden aangetast en een mogelijke risicofactor voor kanker wanneer somatische cellen worden aangetast. De aanwezigheid van de aglycon metaboliet (3-demethylthiocolchicine-SL59.0955) na intramusculaire toediening is nooit geëvalueerd; daarom kan de vorming ervan via deze wijze van toediening niet worden uitgesloten.

Bij ratten veroorzaakte een orale dosis van 12 mg/kg/dag thiocolchicoside ernstige misvormingen samen met foetotoxiciteit (vertraagde groei, afsterven van het embryo, verstoorde geslachtsverdeling). De dosis zonder toxisch effect was 3 mg/kg/dag.

Bij konijnen vertoonde thiocolchicoside maternotoxiciteit vanaf 24 mg/kg/dag. Bovendien werden kleine afwijkingen waargenomen (boventallige ribben, vertraagde ossificatie).

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten werd geen verminderde vruchtbaarheid waargenomen met doses van maximaal 12 mg/kg/dag, d.w.z. met dosisniveaus die geen klinisch effect induceren. Thiocolchicoside en zijn metabolieten oefenen een aneugene activiteit uit op verschillende concentratieniveaus, wat als een risicofactor wordt gezien voor verminderde vruchtbaarheid bij de mens.

Het carcinogene potentieel werd niet geëvalueerd.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie

[de momenteel goedgekeurde bewoording moet worden verwijderd en door het volgende vervangen]

30 tabletten/capsules voor de dosis van 4 mg en 14 tabletten/capsules voor de dosis van 8 mg.

10 injectieflacons / ampullen voor de dosis van 4 mg / 2 ml.

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking voor capsules, hard / tabletten / orodispergeerbare tabletten en oplossing voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[de momenteel goedgekeurde bewoording moet worden verwijderd en door het volgende vervangen]

4 mg

[tot 30] harde capsules

[tot 30] tabletten

8 mg

[tot 14] harde capsules

[tot 14] orodispergeerbare tabletten

4 mg/2 ml

[tot 10] injectieflacons/ampullen

BIJSLUITER

[de onderstaande bewoording dient te worden ingevoegd]

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

[...]

Bijsluiter

1. Wat is X en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

[de momenteel goedgekeurde bewoording moet worden verwijderd en door het volgende vervangen]

Dit geneesmiddel is een spierontspanner. Het wordt gebruikt bij volwassenen en jongeren vanaf 16 jaar als een aanvullende behandeling voor pijnlijke spierkrampen. Het moet worden gebruikt voor acute aandoeningen in relatie tot de wervelkolom.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

[de onderstaande bewoording dient te worden ingevoegd]

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger, kunt zwanger worden of denkt zwanger te zijn.
- U bent een vruchtbare vrouw die geen anticonceptie gebruikt.
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[...]

U dient de doses en de behandelingsduur vermeld in rubriek 3 strikt in acht te nemen. U mag dit geneesmiddel niet in een hogere dosis gebruiken en ook niet langer dan 7 dagen (*voor orale vormen*)/5 dagen (*voor i.m. vormen*). De reden hiervoor is dat een van de producten die in uw lichaam worden gevormd wanneer u thiocolchicoside in hoge doses gebruikt, bepaalde cellen kan beschadigen (abnormaal aantal chromosomen). Dit werd aangetoond in dieronderzoek en in laboratoriumonderzoeken. Bij de mens is dit type celbeschadiging een risicofactor voor kanker, schade aan een ongeboren kind en verminderde vruchtbaarheid bij de man. Hebt u nog vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

Uw arts zal u informeren over alle maatregelen voor een doeltreffende anticonceptie en over het mogelijke risico van een zwangerschap.

Gebruik bij kinderen en jongeren

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 16 jaar voor hun veiligheid.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

[de momenteel goedgekeurde bewoording moet worden verwijderd en door het volgende vervangen]

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent zwanger, kunt zwanger worden of denkt zwanger te zijn.
- U bent een vruchtbare vrouw die geen anticonceptie gebruikt.

Dit is omdat dit geneesmiddel uw ongeboren baby schade kan toebrengen. Gebruik dit geneesmiddel niet als u borstvoeding geeft. Dit is omdat het geneesmiddel uitgescheiden wordt in de moedermelk.

Dit geneesmiddel kan problemen voor de vruchtbaarheid van de man veroorzaken door mogelijke beschadiging van de zaadcellen (abnormaal aantal chromosomen). Dit is gebaseerd op laboratoriumonderzoeken (zie rubriek 2 "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?").

3. Hoe gebruikt u dit middel?

[de momenteel goedgekeurde bewoording moet worden verwijderd en door het volgende vervangen]

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- *Voor de orale vorm van 4 mg en 8 mg:*
De aanbevolen en maximale dosering is 8 mg om de 12 uur (d.w.z. 16 mg per dag). De behandelingsduur is beperkt tot 7 opeenvolgende dagen.
- *Voor de intramusculaire vorm:*
De aanbevolen en maximale dosis is 4 mg om de 12 uur (d.w.z. 8 mg per dag). De behandelingsduur is beperkt tot 5 opeenvolgende dagen.
- *Voor zowel de orale als de intramusculaire vorm:*
De aanbevolen dosis en behandelingsduur niet overschrijden.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt voor langdurige behandeling (zie rubriek 2 "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?").

Gebruik bij kinderen en jongeren

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 16 jaar voor hun veiligheid.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Heeft u per ongeluk meer X gebruikt dan u zou mogen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

[de onderstaande bewoording dient te worden ingevoegd]

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

[...]

[de onderstaande bewoording dient te worden ingevoegd]

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

*[*Voor gedrukt materiaal, zie de richtlijnen van de geannoteerde QRD template.]*

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

[de momenteel goedgekeurde bewoording moet worden verwijderd en door het volgende vervangen]

30 tabletten/capsules voor de dosis van 4 mg en 14 tabletten/capsules voor de dosis van 8 mg.
10 injectieflacons / ampullen voor de dosis van 4 mg / 2 ml.