

Anexo III

Alterações às secções relevantes do resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

[O texto abaixo deve ser inserido]

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

[as indicações atualmente aprovadas devem ser eliminadas e substituídas pelas seguintes]

Tratamento adjuvante de contraturas musculares dolorosas na patologia aguda da coluna vertebral em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

Posologia Para a formulação oral 4 mg e 8 mg:

A dose recomendada e máxima é de 8 mg a cada 12 horas (isto é, 16 mg por dia). A duração do tratamento está limitada a 7 dias consecutivos.

- *Para a formulação IM:*

A dose recomendada e máxima é de 4 mg a cada 12 horas (isto é, 8 mg por dia). A duração do tratamento está limitada a 5 dias consecutivos.

- *Para ambas as formulações oral e IM:*

Devem ser evitadas doses superiores às recomendadas ou a utilização a longo prazo (ver secção 4.4).

População pediátrica

<Nome de fantasia> não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 16 anos devido a questões de segurança (ver secção 5.3).

Modo de administração

[A ser completado nacionalmente]

4.3 Contraindicações

[o texto abaixo deve ser inserido]

O tiocolquicosido não deve ser utilizado

- em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- durante todo o período da gravidez
- durante a amamentação
- em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[o texto abaixo deve ser inserido]

[...]

Os estudos pré-clínicos mostraram que um dos metabolitos de tiocolquicosido (SL59.0955) induziu aneuploidia (isto é, número desigual de cromossomas em células em divisão) em concentrações próximas da exposição em humanos observadas em doses de 8 mg duas vezes ao dia por via oral (ver secção 5.3). A aneuploidia é considerada um fator de risco para teratogenicidade, embrio/fetotoxicidade, aborto espontâneo e problemas de fertilidade nos homens e um fator de risco potencial para cancro. Como medida de precaução, a utilização do medicamento em doses que excedam a dose recomendada ou o uso a longo prazo devem ser evitados (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser cuidadosamente informados sobre o risco potencial de uma possível gravidez e sobre as medidas de contraceção eficazes a seguir.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

[...]

Gravidez

Os dados sobre a utilização de tiocolquicosido em mulheres grávidas são limitados. Por conseguinte, os potenciais perigos para o embrião e feto não são conhecidos.

Os estudos em animais revelaram efeitos teratogénicos (ver secção 5.3).

<Nome de fantasia> está contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos (ver secção 4.3).

Amamentação

Uma vez que passa para o leite materno, o uso de tiocolquicosido está contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Num estudo de fertilidade realizado em ratos, não foi observado qualquer alteração na fertilidade em doses até 12 mg/kg, isto é, em níveis de doses que não induzam qualquer efeito clínico. O tiocolquicosido e respetivos metabolitos exercem atividade aneugénica em diferentes níveis de concentração, o que representa um fator de risco para alterações na fertilidade nos humanos (ver secção 5.3).

4.8 Efeitos indesejáveis

[...]

[o texto abaixo deve ser inserido]

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*.

[*Para o material impresso, ver o document de orientação do template QRD **anotado**.]

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.2 Propriedades farmacocinéticas

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

Absorção-

- Após administração IM, a C_{max} de tiocolquicosido ocorre em 30 min e atinge valores de 113 ng/ml após uma dose de 4 mg e 175 ng/ml após uma dose de 8 mg. Os valores correspondentes de AUC são, respetivamente, 283 e 417 ng.h/ml.

O metabolito farmacologicamente ativo SL18.0740 é também observado em concentrações mais baixas com uma C_{max} de 11,7 ng/ml 5 h após a dose e uma AUC de 83 ng.h/ml.

Não existem dados disponíveis para o metabolito ativo SL59.0955.

- Após administração oral, não é detetado qualquer tiocolquicosido no plasma. Apenas são observados dois metabolitos:

O metabolito farmacologicamente ativo SL18.0740 e um metabolito inativo SL59.0955. Para ambos os metabolitos, as concentrações plasmáticas máximas ocorrem 1 hora após a administração de tiocolquicosido. Após uma dose única oral de 8 mg de tiocolquicosido, a C_{max} e AUC de SL18.0740 são de cerca de 60 ng/ml e 130 ng.h/ml, respetivamente. Para o SL59.0955 estes valores são muito inferiores: C_{max} de cerca de 13 ng/ml e AUC entre 15,5 ng.h/ml (até 3 h) e 39,7 ng.h/ml (até 24 h).

Distribuição

O volume aparente de distribuição de tiocolquicosido é calculado em cerca de 42,7 l após uma administração IM de 8 mg. Não existem dados disponíveis para ambos os metabolitos.

Biotransformação

Após administração oral, o tiocolquicosido é primeiro metabolizado na aglicão 3-demetiltiocolquicina ou SL59.0955. Este passo ocorre sobretudo através do metabolismo intestinal, o que explica a falta de tiocolquicosido inalterado em circulação através desta via de administração.

O SL59.0955 é então glucoroconjugado em SL18.0740, que tem atividade farmacológica equipotente ao tiocolquicosido e, portanto, suporta a atividade farmacológica após administração oral de tiocolquicosido. O SL59.0955 passa também por uma demetilação para didemetil-tiocolquicina.

Eliminação

- Após administração IM, o t_{1/2} aparente de tiocolquicosido é de 1,5 h e a depuração plasmática é de 19,2 l/h.

- Após administração oral, a radioatividade total é sobretudo excretada nas fezes (79%), enquanto a excreção urinária representa apenas 20%. Não é excretado qualquer tiocolquicosido inalterado quer na urina quer nas fezes. O SL18.0740 e o SL59.0955 encontram-se na urina e nas fezes, enquanto a didemetil-tiocolquicina se encontra apenas nas fezes.

Após a administração oral de tiocolquicosido, o metabolito SL18.0740 é eliminado com um t_{1/2} aparente variando entre 3,2 a 7 horas e o metabolito SL59.0955 tem um t_{1/2} médio de 0,8 h.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

O perfil do tiocolquicosido foi avaliado in vitro e in vivo após administração parentérica e oral.

O tiocolquicosido foi bem tolerado após administração oral por períodos de até 6 meses quer em ratos e primatas não humanos, quando administrado em doses repetidas inferiores ou iguais a 2 mg/kg/dia em ratos e 2,5 mg/kg/dia em primatas não humanos, e pela via intramuscular nos primatas em doses repetidas até 0,5 mg/kg/dia durante 4 semanas.

Em doses elevadas, o tiocolquicosido induziu emese em cães, diarreia em ratos e convulsões quer em roedores e não roedores após administração aguda por via oral.

Após administração repetida, o tiocolquicosido induziu alterações gastrointestinais (enterite, emese) por via oral e emese por via IM.

O tiocolquicosido em si não induziu mutação genética em bactérias (teste de Ames), danos cromossómicos in vitro (teste de aberração cromossómicas em linfócitos humanos) e danos

cromossômicos *in vivo* (micronúcleo *in vivo* na medula de ratinhos administrado por via intraperitoneal).

O principal metabolito glucoroconjugado SL18.0740 não induziu mutação genética em bactérias (teste de Ames); no entanto, induziu danos nos cromossomas *in vitro* (teste de micronúcleo *in vitro* em linfócitos humanos) e danos em cromossomas *in vivo* (teste de micronúcleo *in vivo* em medula de ratinhos administrado oralmente). Os micronúcleos resultaram predominantemente da perda de cromossomas (micronúcleos com centrômero positivo após coloração de centrômero com hibridização *in situ* fluorescente [FISH]), sugerindo propriedades aneugénicas. O efeito aneugénico de SL18.0740 foi observado em concentrações no teste *in vitro* e exposições plasmáticas de AUC no teste *in vivo* superiores (mais de 10 vezes com base na AUC) do que as observadas no plasma humano em doses terapêuticas.

O metabolito de aglicão (3-demetilcolquicina-SL59.0955) formado sobretudo após administração oral induziu danos nos cromossomas *in vitro* (teste de micronúcleo *in vitro* em linfócitos humanos) e danos nos cromossomas *in vivo* (teste de micronúcleo oral *in vivo* em medula óssea de ratos administrado oralmente). Os micronúcleos resultaram predominantemente da perda de cromossomas (micronúcleos com centrômero positivo após coloração de centrômero FISH ou CREST), sugerindo propriedades aneugénicas. O efeito aneugénico de SL59.0955 foi observado em concentrações no teste *in vitro* e em exposições de teste *in vivo* próximas das observadas no plasma humano em doses terapêuticas de 8 mg duas vezes ao dia por via oral. O efeito aneugénico nas células em divisão poderá resultar em células aneuplóides. A aneuploidia é uma modificação do número de cromossomas e perda de heterozigossidade, que é reconhecida como um fator de risco para a teratogenicidade, embriotoxicidade/aborto espontâneo, problemas de fertilidade nos homens, com impacto nas células germinativas e um potencial fator de risco para cancro com impacto nas células somáticas. A presença do metabolito de aglicão (3-demetilcolquicina-SL59.0955) após administração intramuscular nunca foi avaliada, por conseguinte, a sua formação utilizando esta via de administração não pode ser excluída.

Nos ratos, uma dose oral de 12 mg/kg/dia de tiocolquicosido causou malformações graves juntamente com fetotoxicidade (atrasos no crescimento, morte do embrião, problemas da taxa de distribuição de género). A dose sem efeitos tóxicos foi de 3 mg/kg/dia.

Em coelhos, o tiocolquicosido apresentou maternotoxicidade a partir de 24 mg/kg/dia. Além disso, foram observadas anomalias menores (costelas supranumerárias, atrasos na ossificação).

Num estudo de fertilidade realizado em ratos, não foi observado qualquer problema de fertilidade em doses até 12 mg/kg/dia, isto é, em níveis de doses que não induzam qualquer efeito clínico. O tiocolquicosido e respetivos metabolitos exercem atividade aneugénica em diferentes níveis de concentração, o que representa um fator de risco de problemas de fertilidade nos humanos.

O potencial carcinogénico não foi avaliado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente <e equipamento especial para utilização, administração ou implantação>

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

30 comprimidos/cápsulas para a dose de 4 mg e 14 comprimidos/cápsulas para a dose de 8 mg.

10 frascos / ampolas para a dose de 4 mg / 2 ml.

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem secundária para cápsulas duras, comprimidos/comprimidos orodispersíveis e solução injetável

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

4 mg

[até 30] cápsulas duras

[até 30] comprimidos

8 mg

[até 14] cápsulas duras

[até 14] comprimidos orodispersíveis

4 mg/2 ml

[até 10] frascos/ampolas

FOLHETO INFORMATIVO

[o texto abaixo deve ser inserido]

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

[...]

FI

Folheto informativo: Informação para o doente

1. O que é X e para que é utilizado

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

Este medicamento é um relaxante muscular. É utilizado em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos como um tratamento adjuvante para contrações musculares dolorosas. É utilizado para episódios agudos relacionados com a coluna vertebral.

2. O que precisa de saber antes de tomar X

[o texto abaixo deve ser inserido]

Não tome X se:

- se tem alergia ao tiocolquicosido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se está grávida, se puder ficar grávida ou pensar que pode estar grávida
- se é uma mulher com potencial para engravidar que não utiliza métodos contraceptivos
- se estiver a amamentar

Advertências e precauções

[...]

Respeite rigorosamente as doses e duração do tratamento detalhadas na secção 3. Não deverá utilizar este medicamento numa dose superior ou durante mais tempo do que 7 dias (*para formas orais*)/5 dias (*para formas IM*). Isto porque um dos produtos que se formam no seu corpo ao tomar tiocolquicosido em doses elevadas poderá causar danos em algumas células (número anormal de cromossomas). Isto foi provado em estudos com animais e estudos em laboratório. Em humanos, este tipo de danos em células é um fator de risco para o cancro, lesões em fetos e problemas de fertilidade nos homens. Fale com o seu médico se tiver mais perguntas.

O médico irá informá-lo sobre todas as medidas relacionadas com uma contraceção eficaz e acerca do risco potencial de uma gravidez.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 16 anos devido a preocupações com a segurança.

Gravidez, amamentação e fertilidade

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

Não tome este medicamento se:

- está grávida, se puder ficar grávida ou se pensa poder estar grávida
 - é uma mulher com potencial para engravidar que não utiliza métodos contraceptivos
- Isto porque este medicamento poderá causar lesões no feto. Não tome este medicamento se estiver a amamentar. Isto porque o medicamento passa para o leite materno.

Este medicamento pode causar problemas de fertilidade nos homens devido ao danos potenciais nos espermatozoides (número anormal de cromossomas). Este facto baseia-se em estudos laboratoriais (ver secção 2 “Advertências e precauções”).

3. Como tomar X

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

Tome este medicamento exatamente de acordo como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- *Para a formulação oral 4 mg e 8 mg:*
A dose recomendada e máxima é de 8 mg a cada 12 horas (isto é, 16 mg por dia). A duração do tratamento está limitada a 7 dias consecutivos.
- *Para a formulação intramuscular:*
A dose recomendada e máxima é de 4 mg a cada 12 horas (isto é, 8 mg por dia). A duração do tratamento está limitada a 5 dias consecutivos.
- *Para ambas as formulações oral e intramuscular:*
Não exceda as doses recomendadas e a duração do tratamento.

Este medicamento não deve ser utilizado para tratamento de longa duração (ver secção 2 “Advertências e precauções”).

Utilização em crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 16 anos devido a questões de segurança.

Se tomar mais X do que deveria

Se tomar acidentalmente mais X do que deveria, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de tomar X

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

[este texto deve ser inserido]

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

[...]

[o texto abaixo deve ser inserido]

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*. Ao

comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

[*Para o material impresso, ver o document de orientação do template QRD **anotado**.]

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

30 comprimidos/cápsulas para a dose de 4 mg e 14 comprimidos/cápsulas para a dose de 8 mg.

10 frascos / ampolas para a dose de 4 mg / 2 ml.