

Anexa III

Modificări aduse secțiunilor relevante ale rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

[trebuie introdusă formularea de mai jos]

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

[indicațiile aprobate în prezent trebuie șterse și înlocuite cu următoarele]

Tratamentul adjuvant al contracturilor musculare dureroase în patologia spinală acută la adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

[formularea aprobată în prezent trebuie ștearsă și înlocuită cu următoarea]

Doze

o Pentru forma orală de 4 mg și 8 mg:

Doza recomandată și maximă este de 8 mg la fiecare 12 ore (adică, 16 mg pe zi). Durata tratamentului este limitată la 7 zile consecutive.

o Pentru forma i.m.:

Doza recomandată și maximă este de 4 mg la fiecare 12 ore (adică, 8 mg pe zi). Durata tratamentului este limitată la 5 zile consecutive.

o Atât pentru forma orală, cât și pentru forma i.m.:

Trebuie să se evite dozele care depășesc doza recomandată sau utilizarea de lungă durată (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

<Numele inventat> nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani, din motive de siguranță (vezi pct. 5.3).

Mod de administrare

[A se completa la nivel național]

4.3 Contraindicații

[trebuie introdusă formularea de mai jos]

Tiocolchicozida nu trebuie utilizată

- la pacienții hipersensibili la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- pe întreaga durată a perioadei de sarcină
- în timpul alăptării
- la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

[trebuie introdusă formularea de mai jos]

[...]

Studiile preclinice au arătat că unul dintre metaboliții tiocolchicozidei (SL59.0955) a indus aneuploidie (adică, număr inegal de cromozomi în celulele divizate) la concentrații apropiate de expunerea la om, aceasta fiind observată la doze de 8 mg administrate de două ori pe zi, pe cale orală (vezi pct. 5.3). Aneuploidia este considerată un factor de risc pentru teratogenicitate, toxicitate embrionară și fetală, avort spontan și alterarea fertilității masculine, precum și un potențial factor de risc pentru cancer. Ca măsură de precauție, trebuie să se evite utilizarea medicamentului la doze care depășesc doza recomandată sau utilizarea de lungă durată (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie informați atent cu privire la riscul potențial al unei posibile sarcini și la măsurile contraceptive eficiente care trebuie respectate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

[formularea aprobată în prezent trebuie ștearsă și înlocuită cu următoarea]

[...]

Sarcina

Datele privind utilizarea tiocolchicozidei la femeile gravide sunt limitate. Prin urmare, nu se cunosc pericolele potențiale pentru embrion și făt.

Studiile la animale au evidențiat efecte teratogene (vezi pct. 5.3).

<Numele inventat> este contraindicat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Întrucât este excretată în laptele matern, utilizarea tiocolchicozidei este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

În cadrul unui studiu privind fertilitatea efectuat la șobolani, nu s-a observat nicio alterare a fertilității la doze de până la 12 mg/kg, adică la nivelurile de doză care nu induc niciun efect clinic. Tiocolchicozida și metaboliții săi exercită activitate aneugenică la diferite niveluri de concentrație, ceea ce reprezintă un factor de risc pentru afectarea fertilității la om (vezi pct. 5.3).

4.8 Reacții adverse

[...]

[trebuie introdusă formularea de mai jos]

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V*.

[*Pentru materialul tipărit, vă rugăm să consultați ghidul șablonului QRD adnotat.]

[...]

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.2 Proprietăți farmacocinetice

[formularea aprobată în prezent trebuie ștearsă și înlocuită cu următoarea]

Absorbție

- După administrarea i.m., nivelul C_{max} al tiocolchicozidei survine în 30 de minute și atinge valori de 113 ng/ml după o doză de 4 mg și de 175 mg/ml după o doză de 8 mg. Valorile corespunzătoare ale ASC sunt de 283 și, respectiv, 417 ng.h/ml.

Metabolitul activ din punct de vedere farmacologic SL18.0740 se observă, de asemenea, la concentrații scăzute, cu un nivel C_{max} de 11,7 ng/ml, care survine la 5 ore după doză și o valoare ASC de 83 ng.h/ml.

Nu sunt disponibile date pentru metabolitul inactiv SL59.0955.

- După administrarea orală, nu se detectează nicio cantitate de tiocolchicozidă în plasmă. Se observă numai doi metaboliți:

Metabolitul activ din punct de vedere farmacologic SL18.0740 și un metabolit inactiv SL59.0955. Pentru ambii metaboliți, concentrațiile plasmatice maxime survin la 1 oră după administrarea tiocolchicozidei. După administrarea unei doze orale unice de 8 mg de tiocolchicozidă, valorile C_{max} și ASC ale SL18.0740 sunt de aproximativ 60 ng/ml și, respectiv, 130 ng.h/ml. Pentru SL59.0955, aceste valori sunt mult mai scăzute: C_{max} este de aproximativ 13 ng/ml, iar ASC variază între 15,5 ng.h/ml (până la 3 ore) și 39,7 ng.h/ml (până la 24 de ore).

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al tiocolchicozidei este estimat la aproximativ 42,7 l după administrarea IM a unei doze de 8 mg. Nu sunt disponibile date pentru ambii metaboliți.

Metabolizare

După administrarea orală, tiocolchicozida este metabolizată mai întâi în aglicon 3-demetiltiocolchicină sau SL59.0955. Această etapă survine în principal prin metabolizarea intestinală, explicând lipsa de tiocolchicozidă nemodificată circulantă ca urmare a utilizării acestei căi de administrare.

SL59.0955 este apoi glucuroconjugat în SL18.0740, care are o activitate farmacologică echivalentă celei a tiocolchicozidei, sprijinind astfel activitatea farmacologică după administrarea orală a tiocolchicozidei. SL59.0955 este, de asemenea, demetilat în didemetil-tiocolchicină.

Eliminare

- După administrarea i.m., timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare aparent al tiocolchicozidei este de 1,5 ore, iar clearance-ul plasmatic este de 19,2 l/h.

- După administrarea orală, radioactivitatea totală este în principal excretată în materiile fecale (79%), în timp ce excreția pe cale urinară reprezintă numai 20%. Nu se excretă tiocolchicozidă nemodificată nici în urină, nici în materiile fecale. SL18.0740 și SL59.0955 se găsesc în urină și materiile fecale, în timp ce didemetil-tiocolchicina este recuperată numai în materiile fecale.

După administrarea orală a tiocolchicozidei, metabolitul SL18.0740 este eliminat cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare aparent care variază între 3,2 și 7 ore, iar metabolitul SL59.0955 are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu de 0,8 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

[formularea aprobată în prezent trebuie ștearsă și înlocuită cu următoarea]

Profilul tiocolchicozidei a fost evaluat *in vitro* și *in vivo* după administrarea parenterală și orală.

Tiocolchicozida a fost bine tolerată după administrarea orală în decursul perioadelor de până la 6 luni, atât la șobolani, cât și la primate neumane, atunci când aceasta a fost administrată în doze repetate mai mici sau egale cu 2 mg/kg/zi la șobolani și mai mici sau egale cu 2,5 mg/kg/zi la primate neumane, precum și după administrarea pe cale intramusculară la primate, în doze repetate de până la 0,5 mg/kg/zi timp de 4 săptămâni.

La doze ridicate, tiocolchicozida a indus emeză la câini, diaree la șobolani și convulsii atât la rozătoare, cât și la nerozătoare după administrarea acută pe cale orală.

După administrarea repetată, tiocolchicozida a indus tulburări gastro-intestinale (enterită, emeză) la utilizarea căii orale și emeză la utilizarea căii i.m..

Tiocolchicozida în sine nu a indus mutație genetică la bacterii (testul Ames), deteriorare cromozomială *in vitro* (testul de anomalii cromozomiale pe limfocite umane) și deteriorare cromozomială *in vivo* (testul *in vivo* de micronucleu pe măduva osoasă a șoarecilor, cu administrare intraperitoneală).

Metabolitul glucuroconjugat major SL18.0740 nu a indus mutație genetică la bacterii (testul Ames); cu toate acestea a indus deteriorare cromozomială *in vitro* (testul *in vitro* de micronucleu pe limfocite umane) și deteriorare cromozomială *in vivo* (testul *in vivo* de micronucleu pe măduva osoasă a șoarecilor, cu administrare orală). Micronucleii au rezultat preponderent din pierderea cromozomială (centromeri cu micronuclei pozitivi după colorarea FISH a centromerilor), ceea ce sugerează proprietăți aneugene. Efectul aneugenic al SL18.0740 a fost observat la concentrații, în cadrul testului *in vitro*, și la expuneri plasmatice ASC, în cadrul testului *in vivo*, mai ridicate (de peste 10 ori pe baza ASC) decât cele observate în plasma umană la doze terapeutice.

Metabolitul aglicon (3-demetiltiocolchicină-SL59.0955), format în principal după administrarea orală, a indus deteriorare cromozomială *in vitro* (testul *in vitro* de micronucleu pe limfocite umane) și deteriorare cromozomială *in vivo* (testul *in vivo* de micronucleu oral pe măduva osoasă a șobolanilor, cu administrare orală. Micronucleii au rezultat preponderent din pierderea cromozomială (centromeri cu micronuclei pozitivi după colorarea FISH sau CREST a centromerilor), ceea ce sugerează proprietăți aneugene. Efectul aneugenic al SL59.0955 a fost observat la concentrații, în cadrul testului *in vitro*, și la expuneri, în cadrul testului *in vivo*, apropiate de cele observate în plasma umană la doze terapeutice de 8 mg administrate de două ori pe zi, pe cale orală. Efectul aneugenic în celulele divizate poate duce la celule aneuploide. Aneuploidia reprezintă o modificare a numărului de cromozomi și pierderea heterozigozității, fenomen care este recunoscut drept un factor de risc pentru teratogenicitate, toxicitate embrionară/avort spontan, alterarea fertilității masculine, atunci când afectează celulele germinale, precum și un factor de risc potențial pentru cancer, atunci când afectează celulele somatice. Prezența metabolitului aglicon (3-demetiltiocolchicină-SL59.0955) după administrarea intramusculară nu a fost evaluată niciodată; prin urmare, formarea acestuia utilizând această cale de administrare nu poate fi exclusă. La șobolani, o doză orală de 12 mg/kg/zi de tiocolchicozidă a cauzat malformații majore, precum și toxicitate fetală (întârzieri de creștere, moarte embrionară, alterarea ratei de distribuție a sexelor). Doza fără efect toxic a fost de 3 mg/kg/zi.

La iepuri, tiocolchicozida a demonstrat materno-toxicitate la doze începând de la 24 mg/kg/zi. Mai mult decât atât, au fost observate anomalii minore (coaste supranumerare, întârzieri de osificare).

În cadrul unui studiu privind fertilitatea efectuat pe șobolani, nu s-a observat nicio alterare a fertilității la doze de până la 12 mg/kg/zi, adică la nivelurile de doză care nu induc niciun efect clinic. Tiocolchicozida și metaboliții săi exercită activitate aneugenică la diferite niveluri de concentrație, fenomen care este recunoscut drept un factor de risc pentru alterarea fertilității la om.

Potențialul carcinogenic nu a fost evaluat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului <și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare>

[formularea aprobată în prezent trebuie ștersă și înlocuită cu următoarea]

30 comprimate/capsule pentru doza de 4 mg și 14 comprimate/capsule pentru doza de 8 mg.

10 flacoane / fiole pentru doza de 4 mg / 2 ml.

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru capsule/comprimate/comprimate orodispersabile și soluție injectabilă

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

[formularea aprobată în prezent trebuie ștearsă și înlocuită cu următoarea]

4 mg

[până la 30] capsule

[până la 30] comprimate

8 mg

[până la 14] capsule

[până la 14] comprimate orodispersabile

4 mg/2 ml

[până la 10] flacoane/fiole

PROSPECTUL

[trebuie introdusă formularea de mai jos]

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

[...]

Prospect

Prospect: Informații pentru pacient

1. Ce este X și pentru ce se utilizează

[formularea aprobată în prezent trebuie ștearsă și înlocuită cu următoarea]

Acest medicament este un relaxant muscular. Acesta se utilizează la adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani, ca tratament adjuvant pentru contracțiile musculare dureroase. Acesta trebuie să se utilizeze pentru stări acute legate de coloana vertebrală.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați X

[trebuie introdusă formularea de mai jos]

Nu luați X:

- dacă sunteți alergic la tiocolchicozidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- sunteți gravidă, ați putea rămâne gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă
- sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive
- alăptați

Atenționări și precauții

[...]

Respectați cu strictețe dozele și durata tratamentului, care sunt prezentate în detaliu la pct. 3. Nu trebuie să utilizați acest medicament în doze ridicate sau timp de mai mult de 7 zile (*pentru formele orale*)/5 zile (*pentru formele i.m.*). Aceasta deoarece unul dintre produsele formate în corpul dumneavoastră atunci când luați tiocolchicozidă în doze ridicate poate cauza deteriorări ale unor celule (număr anormal de cromozomi). Acest efect a fost demonstrat în cadrul studiilor pe animale și al studiilor de laborator. La om, acest tip de deteriorare a celulelor reprezintă un factor de risc pentru cancer, vătămarea fătului și alterarea fertilității masculine. Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări suplimentare.

Medicul dumneavoastră vă va informa cu privire la măsurile legate de contracepția eficace și la potențialul risc al unei sarcini.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 16 ani din motive de siguranță.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

[formularea aprobată în prezent trebuie ștearsă și înlocuită cu următoarea]

Nu luați acest medicament dacă:

- sunteți gravidă, ați putea rămâne gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă
- sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive

Aceasta deoarece acest medicament poate dăuna fătului. Nu luați acest medicament dacă alăptați. Aceasta deoarece medicamentul este excretat în laptele matern. Acest medicament poate cauza probleme de fertilitate masculină din cauza potențialei deteriorări a celulelor spermatozoare (număr anormal de cromozomi). Această afirmație se bazează pe studii de laborator (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”).

3. Cum să luați X

[formularea aprobată în prezent trebuie ștearsă și înlocuită cu următoarea]

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

o Pentru forma orală de 4 mg și 8 mg:

Doza recomandată și maximă este de 8 mg la fiecare 12 ore (adică, 16 mg pe zi). Durata tratamentului este limitată la 7 zile consecutive.

o Pentru forma intramusculară:

Doza recomandată și maximă este de 4 mg la fiecare 12 ore (adică, 8 mg pe zi). Durata tratamentului este limitată la 5 zile consecutive.

o Atât pentru forma orală, cât și pentru forma intramusculară:

Nu depășiți dozele recomandate și durata tratamentului.

Acest medicament nu trebuie utilizat pentru tratamentul pe termen lung (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”).

Utilizarea la copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 16 ani din motive de siguranță.

Dacă luați mai mult X decât trebuie

Dacă luați accidental mai mult X decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să luați X

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

[trebuie introdusă această formulare]

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

[...]

[trebuie introdusă formularea de mai jos]

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul {sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V} *. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

[*Pentru materialul tipărit, vă rugăm să consultați ghidul șablonului QRD adnotat.]

6. Conținutul ambalajului și alte informații

[formularea aprobată în prezent trebuie ștearsă și înlocuită cu următoarea]

30 comprimate/capsule pentru doza de 4 mg și 14 comprimate/capsule pentru doza de 8 mg.
10 flacoane / fiole pentru doza de 4 mg / 2 ml.