

Príloha III

**Úpravy príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku,
označenia na obale a písomnej informácie pre používateľov**

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

[je potrebné vložiť nižšie uvedené znenie]

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

[v súčasnosti schválené indikácie sa musia zmazať a nahradiť nasledovným]

Adjuvantná liečba bolestivých svalových kontraktúr pri akútnej spinálnej patológii u dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

[v súčasnosti schválené znenie sa musí zmazať a nahradiť nasledovným]

Dávkovanie

o Pri perorálnej 4 mg a 8 mg forme:

Doporučená a maximálna dávka je 8 mg každých 12 hodín (t. j. 16 mg denne). Dĺžka liečby nesmie presiahnuť 7 po sebe nasledujúcich dní.

o Pri i. m. forme:

Doporučená a maximálna dávka je 4 mg každých 12 hodín (t. j. 8 mg denne). Dĺžka liečby nesmie presiahnuť 5 po sebe nasledujúcich dní.

o Pri perorálnej aj i. m. forme:

Neprekračujte odporúčanú dávku ani dĺžku užívania (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

<Vymyslený názov> sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 16 rokov vzhľadom na bezpečnosť (pozri časť 5.3).

Spôsob podávania

[Má byť vyplnené národne]

4.3 Kontraindikácie

[je potrebné vložiť toto znenie]

Tiokolchikozid sa nesmie použiť

- u pacientov s precitlivenosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- počas celého tehotenstva
- počas dojčenia
- u plodných žien, ktoré neužívajú antikoncepciu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

[je potrebné vložiť toto znenie]

[...]

V predklinických štúdiách sa preukázalo, že jeden z metabolitov tiokolchikozidu (SL59.0955) vyvolal aneuploidiu (t. j. nerovnaký počet chromozómov pri delení buniek) pri koncentráciách, ktoré sa približujú k hodnotám pozorovaným pri expozícii jedincov perorálne podávaným dávkam 8 mg dvakrát denne (pozri časť 5.3). Aneuploidia je považovaná za rizikový faktor vzhľadom na teratogenecitu/toxicitu plodu, spontánny potrat a poruchy mužskej plodnosti a za potenciálny rizikový faktor vzhľadom na rakovinu. Z bezpečnostných dôvodov neprekračujte odporúčanú dávku ani dĺžku užívania (pozri časť 4.2).

Pacienti musia byť podrobne informovaní o potenciálnom riziku možného otehotnenia a o účinných opatreniach na zabránenie počatiu, ktoré musia dodržiavať.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

[v súčasnosti schválené znenie sa musí zmazať a nahradiť nasledovným]

[...]

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití tiokolchikozidu u gravidných žien. Preto nie sú známe potenciálne riziká pre zárodok a plod.

Štúdie na zvieratách preukázali teratogénne účinky (pozri časť 5.3).

<Vymyslený názov> je kontraindikovaný počas gravidity a u žien vo fertílno m veku nepoužívajúcich antikoncepciu (pozri časť 4.3).

Laktácia

Keďže sa tento liek vylučuje do ľudského mlieka, používanie tiokolchikozidu je kontraindikované počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

V štúdiách plodnosti u potkanov sa nepreukázali žiadne poruchy plodnosti pri dávkach do 12 mg/kg, t. j. pri dávkach bez klinického účinku. Tiokolchikozid a jeho metabolity preukazujú aneugenické vlastnosti pri rôznych koncentráciách, čo predstavuje rizikový faktor vzhľadom na poruchy plodnosti u ľudí (pozri časť 5.3).

4.8 Nežiaduce účinky

[...]

[je potrebné vložiť toto znenie]

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. To umožní priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V*.

*[*Vytlačený materiál nájdete v pokynoch k šablóne QRD s vysvetlivkami.]*

[...]

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

[v súčasnosti schválené znenie sa musí zmazať a nahradiť nasledovným]

Absorpcia

– Po i. m. podaní tiokolchikozid dosahuje C_{max} po 30 minútach a dosahuje hodnoty 113 ng/ml po podaní 4 mg dávky a 175 ng/ml po podaní 8 mg dávky. Zodpovedajúce hodnoty AUC sú 283 a 417 ng.h/ml v tom istom poradí.

Farmakologicky aktívny metabolit SL18.0740 sa takisto pozoruje pri nižších koncentráciách s C_{max} 11,7 ng/ml po 5 hodinách od podania dávky a AUC je 83 ng.h/ml.

Nie sú dostupné žiadne údaje o neaktívnom metabolite SL59.0955.

– Po perorálnom podaní nebola zistená prítomnosť tiokolchikozidu v plazme. Boli pozorované iba dva metabolity:

Farmakologicky aktívny metabolit SL18.0740 a neaktívny metabolit SL59.0955. U oboch metabolitov sa maximálna plazmatická koncentrácia dosiahla 1 hodinu od podania tiokolchikozidu. Po jednorazovej dávke 8 mg tiokolchikozidu bola u SL18.0740 hodnota C_{max} približne 60 ng/ml a hodnota AUC približne 130 ng.h/ml. U SL59.0955 boli tieto hodnoty oveľa nižšie: C_{max} približne 13 ng/ml a AUC v rozmedzí od 15,5 ng.h/ml (do 3 hodín) do 39,7 ng.h/ml (do 24 hodín).

Distribúcia

Zreteľný objem distribúcie tiokolchikozidu sa odhaduje približne na 42,7 l po i. m. podaní 8 mg. U oboch metabolitov nie sú dostupné žiadne údaje.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní sa tiokolchikozid metabolizuje na aglykón 3-demetyltiokolchicín alebo SL59.0955. Tento krok nastáva pri črevnom metabolizme, čo vysvetľuje nedostatok cirkulujúceho nezmeneného tiokolchikozidu pri tomto spôsobe podávania.

SL59.0955 je potom glukurokonjugovaný na SL18.0740, ktorý má rovnocennú farmakologickú aktivitu ako tiokolchikozid a tým podporuje farmakologickú aktivitu po perorálnom podaní tiokolchikozidu. SL59.0955 je tiež demetylovaný na didemetyl-tiokolchicín.

Eliminácia

– Po i. m. podaní je zreteľný t_{1/2} tiokolchikozidu 1,5 hodiny a plazmatický klírens je 19,2 l/h.

– Po perorálnom podaní sa celá rádioaktivita vylučuje hlavne do stolice (79 %) a vylučovanie do moču predstavuje 20 %. Do stolice ani do moču sa nevylučuje žiaden nezmenený tiokolchikozid. SL18.0740 a SL59.0955 sa nachádzajú v moči a v stolici, pričom didemetyl-tiokolchicín sa nachádza iba v stolici.

Po perorálnom podaní tiokolchikozidu sa metabolit SL18.0740 vylučuje so zreteľným t_{1/2} v rozmedzí od 3,2 do 7 hodín a metabolit SL59.0955 má t_{1/2} v priemere 0,8 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

[v súčasnosti schválené znenie sa musí zmazať a nahradiť nasledovným]

Profil tiokolchikozidu bol hodnotený *in vitro* a *in vivo* po parenterálnom a perorálnom podaní.

Tiokolchikozid bol dobre znášaný po perorálnom podávaní po dobu najviac 6 mesiacov u potkanov a pri inom než ľudskom primáte pri podávaní opakovaných dávok do 2 mg/kg/deň u potkanov a dávok najviac 2,5 mg/kg/deň v inom než ľudskom primáte, a intramuskulárne v primáte pri opakovaných dávkach do 0,5 mg/kg/deň po dobu 4 týždňov.

Pri vysokých dávkach tiokolchikozid vyvolal vracanie u psov, hnačky u potkanov a kŕče u hlodavcov aj iných druhov než hlodavcov po akútnom perorálnom podaní.

Po opakovanom podávaní tiokolchikozid vyvolal gastrointestinálne poruchy (enteritída, vracanie) pri perorálnom podávaní a vracanie pri i. m. podávaní.

Samotný tiokolchikozid nevyvolal mutáciu génov u baktérií (Amesov test), *in vitro* poškodenie chromozómov (test chromozómovej aberácie u ľudských lymfocytov) a *in vivo* poškodenie chromozómov (*in vivo* mikronukleus v kostnej dreni myši pri intraperitoneálnom podávaní).

Hlavný glukuro konjugovaný metabolit SL18.0740 nevyvolal mutáciu génov u baktérií (Amesov test), avšak vyvolal *in vitro* poškodenie chromozómov (*in vitro* test zameraný na mikronukleus u ľudských lymfocytov) a *in vivo* poškodenie chromozómov (*in vivo* test zameraný na mikronukleus v kostnej dreni myši pri perorálnom podávaní). Mikronukleá boli prevažne dôsledkom úbytku chromozómov (pozitívne mikronukleá centroméry po zafarbení centroméry FISH), čo naznačuje aneugenické vlastnosti. Aneugenický účinok SL18.0740 bol pozorovaný pri koncentráciách v *in vitro* testoch a pri AUC plazmatickej expozície v *in vivo* testoch s vyššími hodnotami (viac ako 10-násobok hodnoty AUC) než boli hodnoty pozorované v ľudskej plazme pri terapeutických dávkach.

Metabolit aglykón (3-demetyltiokolchicín – SL59.0955), ktorý sa tvoril hlavne po perorálnom podávaní, vyvolal *in vitro* poškodenie chromozómov (*in vitro* test zameraný na mikronukleus u ľudských lymfocytov) a *in vivo* poškodenie chromozómov (*in vivo* orálny test zameraný na mikronukleus v kostnej dreni potkanov pri perorálnom podávaní). Mikronukleá boli prevažne dôsledkom úbytku chromozómov (pozitívne mikronukleá centroméry po zafarbení centroméry FISH alebo CREST), čo naznačuje aneugenické vlastnosti. Aneugenický účinok SL59.0955 bol pozorovaný pri koncentráciách v *in vitro* testoch a pri expozíciách v *in vivo* testoch s hodnotami

približujúcimi sa k hodnotám pozorovaným v ľudskej plazme pri terapeutických perorálnych dávkach 8 mg dvakrát denne. Aneugenický účinok pri delení buniek môže viesť k vzniku aneuploidných buniek. Aneuploidia je zmena v počte chromozómov a strate heterozygoty, ktorý sa pokladá za rizikový faktor vzhľadom na teratogenitu, embryotoxicitu/ spontánny abort, poruchy mužskej plodnosti pri účinku na pohlavné bunky, a za potenciálny rizikový faktor vzhľadom na rakovinu pri účinku na somatické bunky. Prítomnosť metabolitu aglykón (3-demetyltiokolchicín – SL59.0955) nebola nikdy zisťovaná po intramuskulárnom podávaní, a preto jeho tvorbu pri tomto spôsobe podávania nemožno vylúčiť.

U potkanov spôsobila perorálne podávaná dávka tiokolchikozidu 12 mg/kg/deň závažné malformácie, ako aj fetotoxicitu (oneskorený rast, úmrtie embrya, zhoršenie miery pohlavnej distribúcie). Dávka bez toxického účinku bola 3 mg/kg/deň.

U králikov tiokolchikozid preukázal maternotoxicitu už od dávky 24 mg/kg/deň. Okrem toho boli pozorované menšie abnormality (nadpočetné rebrá, spomalená osifikácia).

V štúdiách plodnosti u potkanov sa nepreukázali žiadne poruchy plodnosti pri dávkach do 12 mg/kg/deň, t. j. pri dávkach bez klinického účinku. Tiokolchikozid a jeho metabolity preukazujú aneugenické vlastnosti pri rôznych koncentráciách, čo predstavuje rizikový faktor vzhľadom na poruchy plodnosti u ľudí.

Karcinogénny potenciál sa nehodnotil.

6.5 Druh obalu a obsah balenia <a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu>

[v súčasnosti schválené znenie sa musí zmazať a nahradiť nasledovným]

30 tabliet/kapsúl pre 4 mg dávku a 14 tabliet/kapsúl pre 8 mg dávku.

10 liekoviek/ampulí pre dávku na 4 mg / 2 ml.

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajší obal pre kapsuly, tvrdé/tablety/orodispergovateľné tablety a injekčný roztok

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

[v súčasnosti schválené znenie sa musí zmazať a nahradiť nasledovným]

4 mg

[najviac 30] tvrdých kapsúl

[najviac 30] tabliet

8 mg

[najviac 14] tvrdých kapsúl

[najviac 14] orodispergovateľných tabliet

4 mg/2 ml

[najviac 10] liekoviek/ampulí

PÍSOBNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

[Je potrebné vložiť nižšie uvedené znenie]

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

[...]

PI

Písomná informácia pre používateľa: Informácie pre pacientov

1. Čo je X a na čo sa používa

[v súčasnosti schválené znenie sa musí zmazať a nahradiť nasledovným]

Tento liek je myorelaxancium. Používa sa ako podporná liečba bolestivých svalových kontraktúr u dospelých a dospievajúcich vo veku od 16 rokov. Je určená na akútne stavy súvisiace s chrbticou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete X

[Je potrebné vložiť toto znenie]

Neužívajte X:

- ak ste alergický/á na tiokolchikozid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť
- ak ste plodná žena, ktorá neužíva antikoncepciu
- ak dojčíte

Varovania a upozornenia

[...]

Prísne dodržiavajte dávky a dĺžku liečby, ako je uvedené v 3. časti. Nesmiete užívať vyššie dávky tohto lieku alebo dlhšie ako 7 dní (*platí pre perorálne formy*)/5 dní (*platí pre i. m. formy*). Je to z toho dôvodu, že jeden z produktov tvoriacich sa vo vašom organizme môže pri užívaní tiokolchikozidu vo vysokých dávkach spôsobiť poškodenie niektorých buniek (abnormálny počet chromozómov). Preukázalo sa to v štúdiách na zvieratách a v laboratórnych štúdiách. U ľudí je tento druh poškodenia buniek rizikovým faktorom vzhľadom na rakovinu, poškodenie nenarodeného dieťaťa a poškodenie mužskej plodnosti. Ak máte ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.

Váš lekár vás bude informovať o všetkých opatreniach týkajúcich sa účinnej antikoncepcie a o potenciálnom riziku pri tehotenstve.

Deti a dospievajúci

Tento liek nepodávajú deťom a dospievajúcim mladších ako 16 rokov vzhľadom na bezpečnosť.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

[v súčasnosti schválené znenie sa musí zmazať a nahradiť nasledovným]

Tento liek neužívajte,

- ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť
- ak ste plodná žena, ktorá neužíva antikoncepciu

To je z toho dôvodu, že tento liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa. Neužívajte tento liek, ak dojčíte. To je z toho dôvodu, že tento liek sa vylučuje do materského mlieka.

Tento liek môže poškodiť mužskú plodnosť vzhľadom na potenciálne poškodenie spermií (abnormálny počet chromozómov). Vyplýva to z laboratórnych štúdií (pozri 2. časť „Upozornenia a opatrenia“).

3. Ako užívať X

[v súčasnosti schválené znenie sa musí zmazať a nahradiť nasledovným]

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý/á, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

o Pri perorálnej 4 mg a 8 mg forme:

Doporučená a maximálna dávka je 8 mg každých 12 hodín (t. j. 16 mg denne). Dĺžka liečby nesmie presiahnuť 7 po sebe nasledujúcich dní.

o Pri intramuskulárnej forme:

Doporučená a maximálna dávka je 4 mg každých 12 hodín (t. j. 8 mg denne). Dĺžka liečby nesmie presiahnuť 5 po sebe nasledujúcich dní.

o Pri perorálnej aj pri intramuskulárnej forme:

Neprekračujte stanovené dávky a dĺžku liečby.

Tento liek sa nemá užívať dlhodobo (pozri 2. časť „Upozornenia a opatrenia“).

Použitie u detí a dospelých

Tento liek nepodávajú deťom a dospelým mladším ako 16 rokov vzhľadom na bezpečnosť.

Ak užijete viac X, ako máte

Ak náhodou užijete viac X, ako máte, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestry.

Ak zabudnete užiť X

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

[je potrebné vložiť toto znenie]

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

[...]

[je potrebné vložiť nižšie uvedené znenie]

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom {národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V}*. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

*[*Vytlačený materiál nájdete v pokynoch k šablóne QRD s vysvetlivkami.]*

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

[v súčasnosti schválené znenie sa musí zmazať a nahradiť nasledovným]

30 tabliet/kapsúl pre 4 mg dávku a 14 tabliet/kapsúl pre 8 mg dávku.

10 liekoviek/ampulí pre dávku na 4 mg / 2 ml.