

Priloga III

**Dopolnitve, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih
značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo**

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

[Spodnje besedilo je treba vstaviti]

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

[Trenutno odobrene indikacije je treba izbrisati in zamenjati z naslednjim besedilom]

Adjuvantno zdravljenje bolečih mišičnih krčev pri akutnih spinalnih obolenjih pri odraslih in mladostnikih od 16. leta dalje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

[Trenutno odobreno besedilo je treba izbrisati in zamenjati z naslednjim besedilom]

Odmerjanje

o Za peroralno obliko 4 mg in 8 mg:

Priporočeni in največji odmerek je 8 mg na 12 ur (tj. 16 mg na dan). Trajanje zdravljenja je omejeno na 7 zaporednih dni.

o Za intramuskularno obliko:

Priporočeni in največji odmerek je 4 mg na 12 ur (tj. 8 mg na dan). Trajanje zdravljenja je omejeno na 5 zaporednih dni.

o Za peroralno in intramuskularno obliko:

Izoginiti se je treba uporabi odmerkov, večjih od priporočenih in dolgotrajni uporabi (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zdravila <Izmišljeno ime> se zaradi pomislekov v zvezi z varnostjo ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih do 16. leta starosti (glejte poglavje 5.3).

Način uporabe

[Izpolni država članica]

4.3 Kontraindikacije

[Spodnje besedilo je treba vstaviti]

Tiokolhikozida se ne sme uporabljati

- pri bolnikih, preobčutljivih na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

- med celotno nosečnostjo

- med obdobjem dojenja

- pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

[Spodnje besedilo je treba vstaviti]

[...]

Predklinične študije so pokazale, da je eden od presnovkov tiokolhikozida (SL59.0955) povzročil aneuploidijo (tj. neenako število kromosomov v delečih se celicah) v koncentracijah, ki so bile blizu

človeški izpostavljenosti, opaženi med peroralno uporabo odmerkov 8 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 5.3). Aneuploidija je ugotovljen dejavnik tveganja za teratogenost, embrio- in fetotoksičnost, spontane splave in okvarjeno plodnost moških in kot možen dejavnik tveganja za raka. Zaradi previdnosti se je treba izogniti uporabi zdravila v odmerkih, večjih od priporočenega odmerka in dolgotrajni uporabi (glejte poglavje 4.2).

Bolnike je treba natančno seznaniti z možnimi tveganji v primeru morebitne nosečnosti in z učinkovitimi kontracepcijskimi ukrepi, ki jih je treba upoštevati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

[Trenutno odobreno besedilo je treba izbrisati in zamenjati z naslednjim besedilom]

[...]

Nosečnost

Podatkov o uporabi tiokolhikozida pri nosečnicah je malo. Zato možna tveganja za zarodek in plod niso znana.

Študije na živalih so pokazale teratogene učinke (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo <Izmišljeno ime> je kontraindicirano med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Tiokolhikozid prehaja v materino mleko, zato je njegova uporaba med obdobjem dojenja kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

V študiji plodnosti pri podganah niso ugotovili okvare plodnosti v odmerkih do 12 mg/kg, tj. v odmerkih, ki ne povzročijo kliničnega učinka. Tiokolhikozid in njegovi presnovki delujejo anevgenično v različnih koncentracijah in to je dejavnik tveganja za okvaro plodnosti pri človeku (glejte poglavje 5.3).

4.8 Neželeni učinki

[...]

[Spodnje besedilo je treba vstaviti]

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#)*.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

[...]

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.2 Farmakokinetične lastnosti

[Trenutno odobreno besedilo je treba izbrisati in zamenjati z naslednjim besedilom]

Absorpcija

- Po intramuskularni uporabi se največja koncentracija tiokolhikozida v plazmi pojavi v 30 minutah in doseže 113 ng/ml po odmerku 4 mg in 175 ng/ml po odmerku 8 mg. Ustrezni vrednosti AUC sta 283 in 417 ng.h/ml.

Farmakološko aktivni presnovek SL18.0740 se tudi pojavi, in sicer v nižji koncentraciji (C_{max} 11,7 ng/ml) 5 ur po odmerku in z AUC 83 ng.h/ml.

Podatkov za neaktivni presnovek SL59.0955 ni.

- Po peroralni uporabi tiokolhikozid ni zaznaven v plazmi. Opažali so le dva presnovka: farmakološko aktivni presnovek SL18.0740 in neaktivni presnovek SL59.0955. Oba presnovka dosežeta največjo

koncentracijo v plazmi 1 uro po uporabi tiokolhikozida. Po posamičnem peroralnem odmerku 8 mg tiokolhikozida je C_{max} presnovka SL18.0740 približno 60 ng/ml in njegova AUC 130 ng.h/ml. Za presnovek SL59.0955 sta ti vrednosti veliko nižji: C_{max} okoli 13 ng/ml in AUC od 15,5 ng.h/ml (do 3 ure) do 39,7 ng.h/ml (do 24 ur).

Porazdelitev

Ocenjeni navidezni volumen porazdelitve tiokolhikozida po intramuskularni uporabi 8 mg je okoli 42,7 l. Podatkov za presnovka ni.

Biotransformacija

Po peroralni uporabi se tiokolhikozid najprej presnovi v aglikon 3-demetiltiokolhicin ali SL59.0955. To se v glavnem zgodi z intestinalno presnovo; to pojasni, zakaj pri tej poti uporabe v obtoku ni nespremenjenega tiokolhikozida.

SL59.0955 se nato glukurokonjugira v SL18.0740, ki ima ekvipotentno farmakološko delovanje kot tiokolhikozid in tako podpira farmakološko delovanje po peroralni uporabi tiokolhikozida.

SL59.0955 se tudi demetilira v didemetil-tiokolhicin.

Izločanje

- Po intramuskularni uporabi je navidezni t_{1/2} tiokolhikozida 1,5 ure, njegov plazemski očistek pa 19,2 l/h.

- Po peroralni uporabi se celotna radioaktivnost v glavnem izloči v blatu (79 %), v urinu pa se izloči le 20 %. Ne v urinu ne v blatu se ne izloči nič nespremenjenega tiokolhikozida. SL18.0740 in SL59.0955 se pojavita v urinu in blatu, didemetil-tiokolhicin pa se pojavi le v blatu.

Po peroralni uporabi tiokolhikozida se presnovek SL18.0740 odstrani z navideznim t_{1/2} v razponu od 3,2 do 7 ur, presnovek SL59.0955 pa ima povprečen t_{1/2} 0,8 ure.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

[Trenutno odobreno besedilo je treba izbrisati in zamenjati z naslednjim besedilom]

Profil tiokolhikozida so preučili *in vitro* ter *in vivo* po parenteralni in peroralni uporabi.

Podgane in živalski primati so tiokolhikozid po peroralni uporabi dobro prenašali v obdobju do 6 mesecev med prejetjem ponavljajočih se odmerkov, manjših ali enakih 2 mg/kg/dan pri podganah in manjših ali enakih 2,5 mg/kg/dan pri živalskih primatih, ter med intramuskularno uporabo pri primatih v ponavljajočih se odmerkih do 0,5 mg/kg/dan 4 tedne.

Po akutni peroralni uporabi velikih odmerkov je tiokolhikozid povzročil bruhanje pri psih, drisko pri podganah ter konvulzije pri glodalcih in neglodalcih.

Po ponavljajoči se uporabi je tiokolhikozid povzročil gastrointestinalne motnje (enteritis, bruhanje) po peroralni uporabi in bruhanje po intramuskularni uporabi.

Tiokolhikozid sam ni povzročil genskih mutacij pri bakterijah (Amesov test), kromosomskih okvar *in vitro* (test kromosomskih aberacij na človeških limfocitih) in kromosomskih okvar *in vivo* (mikrojedrni preizkus v mišjem kostnem mozgu *in vivo*, apliciran intraperitonealno).

Glavni glukurokonjugirani presnovek SL18.0740 ni povzročil genskih mutacij pri bakterijah (Amesov test), povzročil pa je kromosomske okvare *in vitro* (mikrojedrni preizkus na človeških limfocitih *in vitro*) in kromosomske okvare *in vivo* (mikrojedrni preizkus v mišjem kostnem mozgu *in vivo*, apliciran peroralno). Mikrojedra so nastala pretežno zaradi izgube kromosomov (centromerno pozitivna mikrojedra po barvanju centromerov FISH), kar nakazuje anevgenične lastnosti. Anevgenični učinek SL18.0740 so opazili v koncentracijah, ki so bile pri testu *in vitro* in plazemski izpostavljenosti AUC v testu *in vivo* višje (več kot 10-krat na podlagi AUC), kot so opazene v človeški plazmi po terapevtskih odmerkih.

Aglikonski presnovek (3-demetiltiokolhicin – SL59.0955), ki nastane v glavnem po peroralni uporabi, je povzročil kromosomske okvare *in vitro* (mikrojedrni preizkus na človeških limfocitih *in vitro*) in kromosomske okvare *in vivo* (peroralni mikrojedrni test v podganjem kostnem mozgu *in vivo*).

Mikrojedra so nastala pretežno zaradi izgube kromosomov (centromerno pozitivna mikrojedra po barvanju centromerov FISH ali CREST), kar nakazuje anevgenične lastnosti. Anevgenični učinek SL59.0955 so opazili v koncentracijah, ki so bile pri testu *in vitro* in pri izpostavljenosti v testu *in vivo* blizu koncentracijam, opaženim v človeški plazmi med peroralno uporabo terapevtskih odmerkov 8 mg dvakrat na dan. Anevgenični učinek v delečih se celicah lahko povzroči nastanek anevploidnih celic.

Anevplodija je sprememba števila kromosomov in izguba heterozigotnosti. To je ugotovljen dejavnik tveganja za teratogenost, embriotoksičnost/spontani splav, okvarjeno plodnost moških v primeru vpliva na klične celice in možen dejavnik tveganja za raka v primeru vpliva na somatske celice.

Prisotnost aglikonskega presnovka (3-demetiltiokolhicin – SL59.0955) po intramuskularni aplikaciji ni bila nikoli raziskana, zato njegove tvorbe z uporabo tega načina aplikacije ni mogoče izključiti.

Pri podganah je odmerek 12 mg/kg/dan tiokolhikozida povzročil pomembne malformacije in fetotoksičnost (upočasnjeno rast, smrt zarodka, okvaro deleža spolne porazdelitve). Odmerek brez toksičnega učinka je bil 3 mg/kg/dan.

Pri kuncih je bil tiokolhikozid toksičen za samice matere od odmerka 24 mg/kg/dan. Poleg tega so opazili manjše nepravilnosti (nadštevilna rebra, zapoznelo osifikacijo).

V študiji plodnosti pri podganah niso ugotovili okvare plodnosti v odmerkih do 12 mg/kg/dan, tj. v odmerkih, ki ne povzročijo kliničnega učinka. Tiokolhikozid in njegovi presnovki delujejo anevgenično v različnih koncentracijah in to je ugotovljen dejavnik tveganja za okvaro plodnosti pri človeku. Kancerogenosti niso preučili.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina <ter posebna oprema za uporabo, dajanje in implantacijo>

[Trenutno odobreno besedilo je treba izbrisati in zamenjati z naslednjim besedilom]

30 tablet/kapsul za 4 mg odmerek in 14 tablet/kapsul za 8 mg odmerek

10 vial/ampule za 4 mg / 2 ml odmerka.

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja ovojnina za trde kapsule / tablete / orodisperzibilne tablete in raztopino za injiciranje

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

[Trenutno odobreno besedilo je treba izbrisati in zamenjati z naslednjim besedilom]

4 mg

[do 30] trde kapsule

[do 30] tablete

8 mg

[do 14] trde kapsule

[do 14] orodisperzibilne tablete

4 mg/2 ml

[do 10] vial/ampule

NAVODILO ZA UPORABO

[Spodnje besedilo je treba vstaviti]

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

[...]

Navodilo za uporabo

1. Kaj je zdravilo X in za kaj ga uporabljamo

[Trenutno odobreno besedilo je treba izbrisati in zamenjati z naslednjim besedilom]

To zdravilo je mišični relaksant. Uporabljamo ga pri odraslih in mladostnikih od 16. leta dalje kot dodatno zdravljenje bolečih mišičnih krčev. Namenjeno je za uporabo pri akutnih obolenjih hrbtenice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo X

[Spodnje besedilo je treba vstaviti]

Ne jemljite zdravila X:

- če ste alergični na tiokolhikozid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če ste noseči, bi lahko zanosili, ali mislite, da ste noseči
- če ste ženska v rodni dobi in ne uporabljate kontracepcije
- če dojite

Opozorila in previdnostni ukrepi

[...]

Strogo upoštevajte odmerke in trajanje zdravljenja, ki so podrobno opisani v 3. poglavju. Tega zdravila ne smete uporabljati v večjem odmerku ali dlje kot 7 dni (*peroralne oblike*) oziroma 5 dni (*intramuskularne oblike*). Vzrok za to je, da lahko ena od snovi, ki v telesu nastanejo med jemanjem velikih odmerkov tiokolhikozida, okvari nekatere celice (povzroči nenormalno število kromosomov). To so pokazale študije na živalih in laboratorijske študije. Pri človeku je takšna okvara celic dejavnik tveganja za raka, okvaro pri nerojenem otroku in okvaro plodnosti pri moškem. Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravnik vas bo seznanil z vsemi ukrepi v zvezi z učinkovito kontracepcijo in o možnih tveganjih za zanositev.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila zaradi pomislekov v zvezi z varnostjo ne smete dajati otrokom in mladostnikom do 16. leta starosti.

Nosečnost, dojenje in plodnost

[Trenutno odobreno besedilo je treba izbrisati in zamenjati z naslednjim besedilom]

Ne jemljite tega zdravila:

- če ste noseči, bi lahko zanosili, ali mislite, da ste noseči,
- če ste ženska v rodni dobi in ne uporabljate kontracepcije.

To zdravilo namreč lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku.

Ne jemljite tega zdravila, če dojite. Zdravilo namreč prehaja v materino mleko.

To zdravilo lahko povzroči težave s plodnostjo pri moškem, ker lahko okvari semenčice (nenormalno število kromosomov). Ta ugotovitev temelji na laboratorijskih študijah (glejte 2. poglavje, "Opozorila in previdnostni ukrepi").

3. Kako jemati zdravilo X

[Trenutno odobreno besedilo je treba izbrisati in zamenjati z naslednjim besedilom]

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

o Za peroralno obliko 4 mg in 8 mg:

Priporočeni in največji odmerek je 8 mg na 12 ur (tj. 16 mg na dan). Trajanje zdravljenja je omejeno na 7 zaporednih dni.

o Za intramuskularno obliko:

Priporočeni in največji odmerek je 4 mg na 12 ur (tj. 8 mg na dan). Trajanje zdravljenja je omejeno na 5 zaporednih dni.

o Za peroralno in intramuskularno obliko:

Ne prekoračite priporočenih odmerkov in trajanja zdravljenja.

Tega zdravila se ne sme uporabljati za dolgotrajno zdravljenje (glejte 2. poglavje, "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Tega zdravila zaradi pomislekov v zvezi z varnostjo ne smete dajati otrokom in mladostnikom do 16. leta starosti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila X, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete večji odmerek zdravila X, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili vzeti zdravilo X

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali z medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

[Spodnje besedilo je treba vstaviti]

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

[...]

[Spodnje besedilo je treba vstaviti v to poglavje]

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na {nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#)}. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

*[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]*

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

[Trenutno odobreno besedilo je treba izbrisati in zamenjati z naslednjim besedilom]

30 tablet/kapsul za 4 mg odmerkov in 14 tablet/kapsul za 8 mg odmerkov
10 vial/ampule za 4 mg / 2 ml odmerka.