

Bilaga III

**Ändringar i relevanta avsnitt av produktresumé, märkning och
bipacksedel**

PRODUKTRESUMÉ

[formuleringen nedan bör införas]

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

[de för närvarande godkända indikationerna bör utgå och ersättas med följande]

Adjuvant behandling av smärtsamma muskelkontrakturer vid akut spinal patologi hos vuxna och ungdomar från 16 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

[den för närvarande godkända formuleringen bör utgå och ersättas med följande]

Dosering

o Oral behandling 4 mg and 8 mg:

Den rekommenderade och högsta dosen är 8 mg var 12:e timme (d v s 16 mg per dag). Behandlingstiden är begränsad till 7 dagar i följd.

o Intramuskulär behandling:

Den rekommenderade och högsta dosen är 4 mg var 12:e timme (d v s 8 mg per dag). Behandlingstiden är begränsad till 5 dagar i följd.

o Oral och intramuskulär behandling:

Doser som överskrider den rekommenderade dosen eller långtidsanvändning ska undvikas (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

<Läkemedlets namn> ska inte användas hos barn och ungdomar under 16 års ålder på grund av säkerhetsmässiga skäl (se avsnitt 5.3).

Administreringsätt

[Att kompletteras nationellt]

4.3 Kontraindikationer

[formuleringen nedan bör införas]

Thiocolchicosid ska inte användas

- till patienter som är överkänsliga mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- under hela graviditeten
- under amning
- till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

4.4 Varningar och försiktighet

[formuleringen nedan bör införas]

[...]

Prekliniska studier har visat att en av thiocolcosids metaboliter (SL59.0955) inducerade aneuploidi (d v s avvikande antal kromosomer i celler som delar sig) vid koncentrationer som ligger nära

exponeringen hos människor vid orala dosen 8 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.3). Aneuploidi anses vara en riskfaktor för teratogenicitet, embryo/foster-toxicitet, spontan abort, försämrad manlig fertilitet och en möjlig riskfaktor för cancer. Som en försiktighetsåtgärd bör användningen av läkemedlet vid doser som överstiger den rekommenderade dosen eller långvarig användning undvikas (se avsnitt 4.2).

Patienterna bör noggrant informeras om den potentiella risken vid en eventuell graviditet och om effektiva preventivmedelsåtgärder som ska följas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

[den för närvarande godkända formuleringen bör utgå och ersättas med följande]

[...]

Graviditet

Det finns begränsad information från användningen av thiocolchicosid hos gravida kvinnor. Därför är de potentiella riskerna för embryo och foster okända. Djurstudier har visat teratogena effekter (se avsnitt 5.3). <Läkemedlets namn> är kontraindicerat under graviditet och till kvinnor i fertil ålder, som inte använder preventivmedel (se avsnitt 4.3).

Amning

Eftersom det passerar över i modersmjölk är användning av thiocolchicosid kontraindicerad under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

I en fertilitetsstudie på rätta sågs ingen påverkan på fertilitet vid doser upp till 12 mg/kg, d v s vid dosnivåer utan klinisk effekt. Thiocolchicosid och dess metaboliter utövar aneugen aktivitet vid olika koncentrationsnivåer, vilket är en riskfaktor för försämrad av fertilitet hos människa (se avsnitt 5.3).

4.8 Biverkningar

[...]

[formuleringen nedan bör införas]

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*.

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

[...]

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

[den för närvarande godkända formuleringen bör utgå och ersättas med följande]

Absorption

- Efter intramuskulär administrering nås C_{max} av thiocolchicosid inom 30 minuter och når värden på 113 ng/ml efter en dos på 4 mg och 175 ng/ml efter en dos på 8 mg. Motsvarande AUC-värden är 283 respektive 417 ng.timme/ml.

Den farmakologiskt aktiva metaboliten SL18.0740 observeras också vid lägre koncentrationer med ett C_{max} på 11,7 ng/ml vilket inträffade 5 timmar efter dos och ett AUC på 83 ng.timme/ml. Inga data finns tillgängliga för den inaktiva metaboliten SL59.0955.

- Efter oral administrering, kunde inget thiocolchicosid detekteras i plasma. Endast två metaboliter observerades:

Den farmakologiskt aktiva metaboliten SL18.0740 och en inaktiv metabolit SL59.0955. För båda metaboliterna uppträder den maximala plasmakoncentrationen 1 timme efter administreringen av thiocolchicosid. Efter en enstaka oral dos av 8 mg thiocolchicosid var C_{max} och AUC av SL18.0740 ca 60 ng/ml och 130 ng.timme/ml. För SL59.0955 var dessa värden mycket lägre: C_{max} omkring 13 ng/ml och AUC mellan 15,5 ng.timme/ml (efter 3 timmar) till 39,7 ng.tim/ml (efter 24 timmar).

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen av thiocolchicosid uppskattas till cirka 42,7 l efter intramuskulär administrering av 8 mg. Inga data finns tillgängliga för de båda metaboliterna.

Metabolism

Efter peroral administrering metaboliseras först thiocolchicosid till aglykon 3-demetylthiocolchicine eller SL59.0955. Detta steg sker främst genom intestinal metabolism vilket förklarar avsaknande av cirkulerande oförändrad thiocolchicosid via denna administreringsväg.

SL59.0955 glukuronkonjugeras därefter till SL18.0740 som har lika stark farmakologisk aktivitet som thiocolchicosid och därmed stöder den farmakologiska aktiviteten efter oral administrering av thiocolchicosid. SL59.0955 demetyleras också till didemetyl-thiocolchicin.

Eliminering

- Efter intramuskulär administrering var den skenbara $t_{1/2}$ av thiocolchicosid 1,5 timmar och plasmaclearance 19,2 l/tim.

- Efter oral administrering, utsöndras den totala radioaktiviteten huvudsakligen i faeces (79%) medan urinutsöndringen endast motsvarar 20%. Ingen oförändrad thiocolchicosid utsöndras i urin eller faeces. SL18.0740 och SL59.0955 återfinns i urin och faeces medan didemetyl-thiocolchicin endast återfinns i faeces.

Efter oral administrering av thiocolchicosid eliminerar SL18.0740 metaboliten med en skenbar $t_{1/2}$ som sträcker sig från 3,2 till 7 timmar och metaboliten SL59.0955 har en $t_{1/2}$ på i genomsnitt 0,8 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

[den för närvarande godkända formuleringen bör utgå och ersättas med följande]

Thiocolchicosids profil har utretts *in vitro* och *in vivo* efter parenteral och oral administrering. Thiocolchicosid tolererades väl efter oral administrering under perioder upp till 6 månader hos både råttor och primater (icke-mänskliga) när det administrerades vid upprepade doser på mindre än eller lika med 2 mg/kg/dag i råttor och mindre eller lika med 2,5 mg/kg/dag i primater (icke-mänskliga), samt intramuskulärt till primater vid upprepade doser upp till 0,5 mg/kg/dag i 4 veckor.

Vid höga doser efter akut oral administrering framkallade thiocolchicosid kräkning hos hund, diarré hos råttor och kramper hos både gnagare och icke-gnagare.

Efter upprepad administrering framkallade thiocolchicosid mag-tarmsjukdomar, (enterit, kräkning) vid oral administrering och kräkning vid intramuskulär administrering.

Thiocolchicosid i sig framkallade inte genmutation hos bakterier (Ames test), kromosomskador *in vitro* (test av kromosomavvikelser i humana lymfocyter) eller kromosomskador *in vivo* (mikrokärnor *in vivo* i benmärg hos mus vid intraperitoneal administration).

Den huvudsakliga glukurokonjugerade metaboliten SL18.0740 inducerade inte genmutationer i bakterier (Ames test), emellertid inducerade den kromosomskador *in vitro* (mikronukleära test *in vitro* på humana lymfocyter) och kromosomskador *in vivo* (mikronukleära test *in vivo* i benmärg hos mus vid oral administrering). Mikrokärnorna resulterade huvudsakligen från kromosomförlust (centromerpositiva mikrokärnor efter FISH centromerfärgning), vilket tyder på aneugeniska egenskaper. Den aneugeniska effekten av SL18.0740 sågs vid högre koncentrationer i *in vitro*-test och AUC plasma-exponeringar *in vivo* (mer än 10 gånger baserat på AUC) än de som observerats i humant plasma vid terapeutiska doser.

Den aglykone metaboliten (3-demetylthiocolchicin-SL59.0955), som huvudsakligen bildas efter oral administrering, inducerade kromosomskador *in vitro* (mikronukleära test på humana lymfocyter *in vitro*) och kromosomskador *in vivo* (mikrokärntest på benmärg från råttor *in vivo* vid oral administrering). Mikrokärnor resulterade huvudsakligen från kromosomförlust (centromer-positiva mikrokärnor efter FISH eller CREST centromerfärgning), vilket tyder på aneugeniska egenskaper. Den aneugeniska effekten av SL59.0955 sågs i *in vitro* testet och vid exponeringar i *in vivo* testet vid koncentrationer nära dem som observerats i humanplasma vid terapeutiska orala doser på 8 mg två gånger dagligen. Aneugenisk effekt vid celledelning kan resultera i aneuploida celler. Aneuploidi är en ändring av antalet kromosomer och förlust av heterozygositet, vilket är en känd riskfaktor för teratogenicitet, embryo-toxicitet/spontan abort, försämrad manlig fertilitet, vid påverkan på könsceller och en möjlig riskfaktor för cancer då det påverkar somatiska celler. Förekomst av den aglykone metaboliten (3-demetylthiocolchicin-

SL59.0955) efter intramuskulär administrering har aldrig utvärderats och därför kan man inte utesluta att den bildas via denna administreringsväg.
Hos råttor orsakar en oral av dos av thiocolchicosid 12 mg/kg/dag grava missbildningar samt fostertoxicitet (fördröjd tillväxt, embryodöd, försämrad grad av könsfördelning). Dos utan toxisk effekt var 3 mg/kg/dag.

Hos kanin visade thiocolchicoside moderstoxicitet från 24 mg/kg/dag. Dessutom observerades mindre avvikelser (övertaliga revben, försenad benbildning).

I en fertilitetsstudie utförd på råttor sågs ingen försämring av fertiliteten vid doser upp till 12 mg/kg/dag, d v s vid dosnivåer utan någon klinisk effekt. Thiocolchicosid och dess metaboliter utövade aneugenisk effekt vid olika koncentrationsnivåer, vilket ses som en riskfaktor för försämrad fertilitet hos människa.

Den cancerframkallande potentialen utvärderades inte.

6.5 Förpackningstyp och innehåll <och särskild utrustning för användning, administrering eller implantation>

[den för närvarande godkända formuleringen bör utgå och ersättas med följande]

4 mg: 30 tabletter/kapslar

8 mg: 14 tabletter/kapslar

10 injektionsflaskor / ampuller för 4 mg / 2 ml dos.

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterförpackning för kapsel, hård, tablett/munsönderfallande tablett och injektionsvätska, lösning

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

[den för närvarande godkända formuleringen bör utgå och ersättas med följande]

4 mg

[upp till 30] hårda kapslar

[upp till 30] tablett

8 mg

[upp till 14] hårda kapslar

[upp till 14] munsönderfallande tablett

4 mg/2 ml

[upp till 10] injektionsflaskor/ampuller

BIPACKSEDEL

[formuleringen nedan bör införas]

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

[...]

PL

Bipacksedel: Information till patienten

1. Vad X är och vad det används för

[den för närvarande godkända formuleringen bör utgå och ersättas med följande]

Detta läkemedel är ett muskelavslappande medel. Det används till vuxna och ungdomar från 16 års ålder som en understödjande behandling vid smärtsamma muskelsammandragningar. Det används vid akuta tillstånd som är relaterade till ryggmärgen.

2. Vad du behöver veta innan du tar X

[formuleringen nedan bör införas]

Ta inte X om:

- du är allergisk mot thiocolchicosid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- du är gravid, kan komma att bli gravid eller tror du är gravid
- du är en kvinna i fertil ålder och inte använder preventivmedel
- om du ammar

Varningar och försiktighet

[...]

Var noga med att följa de doser och behandlingstider som anges i avsnitt 3. Du bör inte använda detta läkemedel vid högre doser eller längre tid än 7 dagar (för läkemedel som tas via munnen)/5 dagar (för läkemedel som injiceras intramuskulärt). Detta beror på att en av de produkter som bildas i kroppen när man tar thiocolchicosid vid höga doser kan orsaka skador på vissa celler (onormalt antal kromosomer). Detta har visats i djur- och laboratoriestudier. Hos människor är denna typ av skador på celler en riskfaktor för cancer, skador på det ofödda barnet, och försämrad manlig fertilitet. Diskutera med din läkare om du har ytterligare frågor.

Din läkare informerar dig om alla åtgärder som rör effektiva preventivmedel och möjlig risk vid en graviditet.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 16 år av säkerhetsmässiga skäl.

Graviditet, amning och fertilitet

[den för närvarande godkända formuleringen bör utgå och ersättas med följande]

Ta inte detta läkemedel om:

- du är gravid, kan komma att bli gravid eller tror att du är gravid
- du är en kvinna i fertil ålder som inte använder preventivmedel

Anledningen är att detta läkemedel kan skada ditt ofödda barn. Använd inte detta läkemedel om du ammar eftersom denna medicin passerar över till bröstmjölken.

Detta läkemedel kan orsaka problem vad gäller manlig fertilitet på grund av möjlig risk för skada på spermerna (onormalt antal kromosomer). Detta är baserat på laboratoriestudier (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet").

3. Hur du tar X

[den för närvarande godkända formuleringen bör utgå och ersättas med följande]

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

o För tabletter 4 mg and 8 mg:

Den rekommenderade och högsta dosen är 8 mg var 12:e timme (d v s 16 mg per dag). Behandlingens längd är begränsad till 7 dagar i följd.

o För intramuskulär användning:

Den rekommenderade och högsta dosen är 4 mg var 12:e timme (d v s 8 mg per dag). Behandlingens längd är begränsad till 5 dagar i följd.

o För tabletter och intramuskulär användning:

Överskrid inte de rekommenderade doserna och behandlingstiden längd.

Detta läkemedel ska inte användas för långtidsbehandling (se avsnitt 2 "Varningar och försiktighet").

Användning för barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 16 års ålder av säkerhetsmässiga skäl.

Om du har tagit för stor mängd av X

Om du av misstag tagit mer X än du borde, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Om du har glömt att ta X

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

[Denna formuleringen ska införas]

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

[...]

[formuleringen nedan bör införas]

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

[den för närvarande godkända formuleringen bör utgå och ersättas med följande]

4 mg: 30 tabletter/kapslar och för 8 mg: 14 tabletter/kapslar

10 injektionsflaskor / ampuller för 4 mg / 2 ml dos.