PŘÍLOHA I

SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, LÉKOVÉ FORMY, KONCENTRACE, ZPŮSOBY PODÁNÍ, DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH

Členský stát (EU/EHP)	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**INN**	**Název**	**Koncentrace**	**Léková forma**
Česká republika	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 846/176a 160 00 Praha 6 - Vokovice Czech Republic	MUSCORIL CPS	4mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Česká republika	sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 846/176a 160 00 Praha 6 - Vokovice Czech Republic	MUSCORIL INJ	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Francie	Actavis Group PTC ehf Reykjavikurvegur 76-78 220 Hafnarfjordur Iceland	THIOCOLCHICOSIDE ACTAVIS 4 mg, comprimé	4mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	THIOCOLCHICOSIDE ALTER 4 mg, comprimé	4mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	THIOCOLCHICOSIDE ARROW 4 mg, comprimé	4mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	THIOCOLCHICOSIDE ALMUS 4 mg, comprimé	4mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	THIOCOLCHICOSIDE BIOGARAN 4 mg, comprimé	4mg	Tableta	Perorální podání

Členský stát (EU/EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma
Francie	Cristers 22 quai Gallieni 92150 Suresnes France	THIOCOLCHICOSIDE CRISTERS 4 mg, comprimé	4mg	Tableta	Perorální podání
Francie	DAIICHI SANKYO France SAS Immeuble le Corosa 1, rue Eugene et Armand Peugeot 92508 Rueil Malmaison France	MIOREL 4 mg, gélule	4mg	Tableta	Perorální podání
Francie	DAIICHI SANKYO France SAS Immeuble le Corosa 1, rue Eugene et Armand Peugeot 92508 Rueil Malmaison France	MIOREL 4 mg/2 ml, solution injectable (IM) en ampoule	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Francie	Eg Labo - Laboratoires Eurogenerics "Le Quintet" - bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	THIOCOLCHICOSIDE EG 4 mg, comprimé sécable	4mg	Půlitelná tableta	Perorální podání
Francie	Laboratoires Genevrier S.A. 280, rue de Goa Z.I. Les Trois Moulins Parc de Sophia Antipolis 06600 Antibes France	MYOPLEGE 4 mg, gélule	4mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Členský stát (EU/EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma
Francie	Laboratoires Pharmy II 26, rue des Gaudines 78100 Saint-Germain-en-Laye France	COLTHIOZID 4 mg/2 ml, solution injectable	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Francie	Mylan SAS 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	THIOCOLCHICOSIDE MYLAN 4 mg, comprimé	4mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Ratiopharm(Germany) Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	THIOCOLCHICOSIDE RATIOPHARM 4 mg, comprimé sécable	4mg	Půlitelná tableta	Perorální podání
Francie	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	THIOCOLCHICOSIDE SANDOZ 4 mg, comprimé	4mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Sanofi Aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	COLTRAMYL 4 mg, comprimé	4mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Sanofi Aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	COLTRAMYL 4 mg/2 ml, solution injectable IM en ampoule	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Francie	Sanofi Aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	THIOCOLCHICOSIDE ZENTIVA 4 mg, comprimé	4mg	Tableta	Perorální podání

Členský stát (EU/EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma
Francie	Teva Sante 110, Esplanade du Général de Gaulle 92931 Paris La Défense Cedex France	THIOCOLCHICOSIDE TEVA 4 mg, comprimé	4mg	Tableta	Perorální podání
Řecko	Iasis Pharmaceuticals Hellas AEBE, 137 Fylis Av. 13451 Kamatero,Athens Greece	RELIEF	4mg	Tobolka	Perorální podání
Řecko	Iasis Pharmaceuticals Hellas AEBE, 137 Fylis Av. 13451 Kamatero,Athens Greece	RELIEF	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Řecko	Sanofi-Aventis AEBE Syngrou Av. 348 Building A' 17674, Kallithea, Athens Greece	MUSCO-RIL	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Řecko	Sanofi-Aventis AEBE Syngrou Av. 348 Building A' 17674, Kallithea, Athens Greece	MUSCO-RIL	4mg	Tobolka	Perorální podání
Maďarsko	Sanofi-Aventis Magyarország Kereskedelmi és Szolgáltató Kft. Tó u. 1-5 Budapest 1045 Hungary	Muscoril	4mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Členský stát (EU/EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma
Maďarsko	Sanofi-Aventis Magyarország Kereskedelmi és Szolgáltató Kft. Tó u. 1-5 Budapest 1045 Hungary	Muscoril	4mg	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Itálie	Angenerico S.P.A. Via Nocera Umbra, 75 00181 Rome Italy	TIOCOLCHICOSIDE ANGENERICO	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Itálie	Crinos S.P.A. Via Pavia, 6 20136 Milan Italy	DECONTRIL	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Itálie	Doc Generici S.R.L. Via Manunzio, 7 20124 Milan Italy	TIOCOLCHICOSIDE	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Itálie	Dompe' S.P.A. Via Campo di Pile S.N.C. 67100 L'Aquila Italy	MIOTENS	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Itálie	EG S.P.A. Via Domenico Scarlatti, 31 20124 Milan Italy	TIOCOLCHICOSIDE EG	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Itálie	Epifarma S.R.L. Via San Rocco, 6 85033Episcopia (Potenza) Italy	MUSCOFLEX	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání

Členský stát (EU/EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma
Itálie	Farmaceutici Caber S.P.A. Viale Citta' D'Europa, 681 Rome Italy	TIOSIDE	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Itálie	Farmaceutici Caber S.P.A. Viale Citta' D'Europa, 681 Rome Italy	TIOSIDE	4mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	Germed Pharma S.P.A. Via Cantu', 11 20092 Cinisello Balsamo Milan Italy	TIOCOLCHICOSIDE GERMED	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Itálie	Laboratorio Farmaceutico C.T. S.R.L. Strada Solaro 75/7 Sanremo (IM) Italy	SCIOMIR	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Itálie	MDM S.P.A. Viale Papiniano, 22/B 20123 Milan Italy	STRIALISIN	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Itálie	Mylan S.P.A. Via Vittor Pisani, 20 20124 Milan Italy	TIOCOLCHICOSIDE MYLAN GENERICS	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání

Členský stát (EU/EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma
Itálie	Sandoz S.P.A. Largo Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio (Varese) Italy	TIOCOLCHICOSIDE	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Itálie	Sanofi Aventis S.P.A. Viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milan Italy	MUSCORIL	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Itálie	Sanofi Aventis S.P.A. Viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milan Italy	MUSCORIL	4mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	Sanofi Aventis S.P.A. Viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milan Italy	MUSCORIL	8mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	Sanofi Aventis S.P.A. Viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milan Italy	MUSCORIL	8mg	Tableta dispergovatelná v ústech	Perorální podání
Itálie	SPA - Societa' Prodotti Antibiotici S.P.A. Via Biella, 8 20143 Milan Italy	MIOREXIL	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání

Členský stát (EU/EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma
Itálie	Union Health S.R.L. Via Adige, 5 66020 San Giovanni Teatino (Chieti) Italy	TIOCOLCHICOSIDE UNION HEALTH	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Itálie	Wellington Street Development Pharma Limited 47, Oaklands Drive Rathgar Dublin 6 Ireland	TERASIDE	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Itálie	Zentiva Italia S.R.L. Viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milan Italy	TIOCOLCHICOSIDE ZENTIVA	4mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	Zentiva Italia S.R.L. Viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milan Italy	TIOCOLCHICOSIDE ZENTIVA	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Malta	Sanofi-Aventis Malta Ltd Floor 3, Charles de Giorgio Buildings Triq Kan. K. Pirotta Birkirkara, BKR 1114, Malta	Coltramyl	4mg	Tableta	Perorální podání
Portugalsko	Acarpia Servicos Farmaceuticos Lda Rua dos Murcas, 88 9000 Funchal - Madeira Portugal	MOVERIL	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání

Členský stát (EU/EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Název	Koncentrace	Léková forma
Portugalsko	Angelini Farmacêutica, Lda. Rua João Chagas, 53 Piso 3 1499-040 Cruz Quebrada - Dafundo Portugal	Adalgur N	2mg 500mg	Tableta	Perorální podání
Portugalsko	Generis Farmacêutica, S.A. Rua João de Deus, 19 2700-487 Amadora Portugal	Tiocolquicosido Arrowblue	4mg	Tableta	Perorální podání
Portugalsko	Generis Farmacêutica, S.A. Rua João de Deus, 19 2700-487 Amadora Portugal	Tiocolquicosido Generis	4mg	Tableta	Perorální podání
Portugalsko	Korangi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua de Santa Cruz, Lote 9 2750-063 Cascais Portugal	Coltramyl	4mg	Tableta	Perorální podání
Portugalsko	Korangi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua de Santa Cruz, Lote 9 2750-063 Cascais Portugal	Coltramyl	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání

Členský stát (EU/EHP)	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**INN**	**Název**	**Koncentrace**	**Léková forma**
Portugalsko	Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Relmus	8mg	Tobolka	Perorální podání
Portugalsko	Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Relmus	4mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Portugalsko	Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Relmus	4mg	Tobolka	Perorální podání
Portugalsko	Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal	Relmus	8mg	Tableta dispergovatelná v ústech	Perorální podání

Členský stát (EU/EHP)	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**INN**	**Název**	**Koncentrace**	**Léková forma**
Španělsko	TEOFARMA, S.R.L. Vía F Lli Cervi, 8 Valle Slimbene (Pavia) I-27010 Italy	ADALGUR COMPRIMIDOS	2mg 500mg	Tableta	Perorální podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících thiokolchikosid pro systémové použití (viz příloha I)

Thiokolchikosid (TCC) je semisyntetický sulfátový derivát kolchikosidu s myorelaxační farmakologickou aktivitou. Myorelaxancia jsou jednou z mnoha terapeutických možností, které se v současné době používají k léčbě nespecifické bolesti bederní části zad. TCC je indikován k léčbě bolestivých svalových kontraktur u různých stavů. Léčivé přípravky obsahující TCC jsou v široké míře předepisovány lékaři v dotčených členských státech (viz příloha I) a jejich přínos v klinické praxi je znám.

Poté, co společnost přerušila klinickou studii I. fáze s TCC z důvodu nových neklinických výsledků, požádala Italská agentura pro léčivé přípravky (AIFA) jednoho z držitelů rozhodnutí o registraci TCC, aby dále prozkoumal genotoxický potenciál TCC, zejména jeho metabolitů; držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby provedl preklinické studie *in vivo* a *in vitro* zaměřené na potenciální genotoxicitu metabolitů TCC. Výsledky získané v jedné ze studií metabolitů (metabolit SL59.0955, M2) vedly k obavám: nové údaje o aneugenním účinku metabolitu TCC M2 pocházející z předložených preklinických studií ukázaly náznak genotoxického potenciálu

Vzhledem k výše uvedenému požádala Itálie dne 15. února 2013 Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) podle článku 31 směrnice 2001/83/ES o posouzení výše uvedených obav týkajících se aneuploidity a jejího vlivu na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících TCC pro systémové použití. Výbor CHMP byl požádán o stanovisko, zda je třeba omezit indikace léčivých přípravků obsahujících TCC a/nebo provést jiná regulační opatření. Dne 21. února 2013 zahájil výbor CHMP proces přezkoumání léčivých přípravků obsahujících TCC.

Aneuploidita (změna počtu chromozomů a ztráta heterozygocity) je považována za potenciální rizikový faktor zhoubného bujení, pokud postihne somatické buňky, a teratogenity, embryotoxicity / spontánních potratů a narušení mužské fertility, pokud postihne zárodečné buňky[1]. Z důvodu přezkoumání tohoto rizika poskytl držitel rozhodnutí o registraci analýzu tohoto genotoxického potenciálu pro každou cestu systémového podání i analýzu možných rizikových faktorů včetně relevantních kritérií, jako je dávka nebo délka léčby. Výbor CHMP přezkoumal všechny dostupné údaje o aneuploiditě u léčivých přípravků obsahujících TCC pro systémové použití z preklinických a klinických studií, literatury a zkušeností po uvedení přípravku na trh. Dále je uveden odpovídající souhrn.

Preklinické studie

Preklinický vývoj TCC probíhal převážně v 80. letech 20. století a poté byl v 90. letech doplněn, aby vyhovoval evropským doporučením pro neklinickou dokumentaci při kombinované žádosti o registraci (CPMP/SWP/799/95) a zhodnotil nový aktivní metabolit SL18.0740 (M1), který byl v té době identifikován. Následná hodnocení bezpečnosti zaměřená na genotoxický potenciál byla vydána v letech 2001[2] a 2003[3] .
Po ukončení výše uvedené klinické studie I. fáze s TCC byl dále zkoumán genotoxický potenciál aglykonového metabolitu SL59.0955 (M2). Nové studie týkající se genotoxicity mateřské látky (TCC), jejího hlavního cirkulujícího metabolitu SL18.0740 a aglykonového metabolitu SL59.0955 byly provedeny v letech 2011 a 2012.

<u>Údaje o genotoxicitě TCC a jeho hlavního cirkulujícího metabolitu SL 18.0740 (M1)</u>

S TCC a jeho hlavním zjištěným metabolitem 3-O-glukuronidovaným aglykonem (SL18.0740), který je aktivním metabolitem, byly provedeny různé geneticko-toxikologické studie.

Došly k závěru, že M1 (SL18.0740) nemá mutagenní (mutace genů) ani klastogenní (strukturální poškození chromozomů) potenciál, ale je schopen navodit aneuploiditu (poruchu počtu chromozomů). Nicméně studie následného sledování (mikronukleární test *in vivo*) určila hladinu, kdy ještě nedochází k žádnému účinku, na 39,6 mg/kg. Byla spojena s plochou pod křivkou (AUC) plazmatické koncentrace M1 4 073 ng.h/ml, což je více než 20násobek expozice M1 pozorované u lidí po perorální dávce 8 mg TCC dvakrát denně (175 ng.h/ml po 30 min).

Proto na základě výše uvedených dostupných údajů posoudil výbor CHMP bezpečnostní hranice a poměr přínosů a rizik TCC a SL18.0740 (M1) jako přijatelný.

[1] Parry, 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002
[2] Kirkland DJ Et al. 2001
[3] Gouy D., 2003

Údaje o genotoxicitě aglykonového metabolitu SL59.0955 (M2)

Vzhledem k tomu, že dříve neproběhly žádné toxikologické studie s aglykonovým metabolitem SL59.0955, byly provedeny doplňkové studie (stanovení poškození chromozomů) s cílem zhodnotit genotoxický profil tohoto metabolitu a jeho schopnost navodit aneuploiditu *in vitro* (až do 600 µg/ml) a *in vivo* (až do 150 mg/kg):

- mikronukleární (MN) test *in vitro* v primární kultuře lidských lymfocytů s aglykonovým metabolitem (SL59.0955) s barvením centromery (Whitwell J., 2012);
- MN test *in vivo* s kostní dření potkanů po perorálním podání aglykonového metabolitu (SL 59.0955) potkanům s barvením centromery a s úplným zhodnocením expozice SL59.0955 a to 3-O-glukuronidovanému aglykonovému metabolitu (SL18.0740) s cílem lépe posoudit práh expozice (Wase K., říjen 2012).

MN test in vitro u lidských lymfocytů ukázal, že M2 navozuje za všech terapeutických podmínek vznik mikrojader v kultuře lidských lymfocytů z periferní krve. Následná mechanistická analýza s využitím fluorescenční in situ hybridizace (FISH) s pan centromerickými DNA sondami prokázala, že mikrojádra se za všech terapeutických podmínek tvořila především aneugenním mechanismem (poruchou počtu chromozomů); aneuploidita byla jasně potvrzena barvením centromery.

Za podmínek stanovení byla také zvážena dávka, při které ještě není pozorován škodlivý účinek (NOAEL), a nejnižší dávka, při které je pozorován škodlivý účinek (LOAEL), ale s vědomím toho, že neoddělení chromozomů (CDN) je při hledání toxických účinků nízké dávky na dělicí vřeténko nejvhodnějším sledovaným parametrem, nebylo možné odvodit závěr hledání prahových dávek navození aneuploidity.

Při *MN testu in vivo u kostní dřeně potkanů* po perorálním podávání M2 jednou denně po dobu dvou po sobě následujících dnů v dávkách 25, 50, 70, 100 nebo 150 mg/kg/den byl zjištěn negativní výsledek mikronukleárního testu u kostní dřeně potkaních samců. U samic byla na základě průměru skupiny i individuálních údajů pozorována pozitivní odpověď při dávkách 25, 50, 70 a 100 mg/kg/den. Je známo, že nad určitým prahem expozice dochází ke genotoxickým mechanismům, jako je aneuploidita, postihujícím dělení buněk a cíle mimo DNA. Ovšem u potkaních samic nebyla nalezena žádná NOAEL pro aneugenní účinky (LOEL = 25 mg/kg) a nebyl pozorován žádný jasný účinek související s dávkou, protože u samců i samic byl pozorován jen malý rozdíl v expozici (AUC_{0-24} a C_{max}) 3-demethylthiokolchicinu (SL59.0955) mezi různými dávkami. Kromě toho vykázali samci a samice pouze malý rozdíl v expozici mezi pohlavími. Proto nelze vypočítat žádnou bezpečnostní hranici. Aneugenní účinek byl pozorován při LOEL odpovídající pouze 1,6násobku Cmax u lidí a 4,1násobku AUC (8 mg dvakrát denně per os (p.o.)).

Po parenterálním podání je očekávaná plazmatická koncentrace M2 mnohem nižší, protože k přeměně na M2 dochází po perorálním podání především cestou metabolismu ve střevech. Nicméně zda by expozice M2 byla pod prahem aneugenicity (včetně dostatečné hranice bezpečnosti) není známo, protože M2 nebyl v dostupných klinických kinetických studiích analyzován.

Závěrem, výsledky výše uvedených preklinických studií *in vitro* i *in vivo* ukázaly, že M2 (SL59.0955) navozuje za všech terapeutických podmínek tvorbu mikrojader, ke které dochází především aneugenním mechanismem. Ve dvou provedených preklinických studiích *in vitro* a *in vivo* byly tyto výsledky (zvýšení incidence buněk s mikrojádry) pozorovány při koncentracích/expozicích blížících se expozici naměřené u lidí při terapeutických dávkách. Výbor CHMP byl proto toho názoru, že dostupné údaje umožňují potvrzení jasného aneugenního účinku metabolitu thiokolchikosidu M2 při koncentracích, které jsou 4násobkem lidské plazmatické expozice po perorální léčbě 8 mg TCC dvakrát denně (doporučená dávka) a začínají od dávky 25 mg/kg/den. Předložené údaje neumožňují určit NOEL pro aneuploiditu , takže není možné vyloučit potenciální riziko pro člověka.

Klinická bezpečnost

Držitelé rozhodnutí o registraci předložili klinické studie a spontánní hlášení po uvedení přípravku na trh.

Klinické studie

V přehledu klinických studií a literatury nebyly nalezeny žádné případy zhoubného bujení, vrozených vad, spontánních potratů ani narušení mužské fertility.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Spontánní případy po uvedení přípravku na trh byly zjištěny podle hlášení zaznamenaných ve dvou celosvětových databázích farmakovigilance držitelů rozhodnutí o registraci (k datu 15. února 2013, resp. 29. dubna 2013).

V první databázi bylo hlášeno 11 případů navazujících na expozici v těhotenství:

- šest případů vrozených vad (tj. jednou vícečetné malformace vedoucí k potratu, jednou hypoplazie plic, jednou rozštěp patra, jednou spina bifida, jednou Polandův syndrom, jeden otevřený ductus arteriosus),
- čtyři případy spontánních potratů,
- jeden případ hrozícího předčasného porodu.

Přehled hlášených případů od roku 2004 do 29. dubna 2013 z druhé databáze uváděl 23 případů v návaznosti na expozici v těhotenství a/nebo expozici *in utero*:

- 20 případů z důvodu expozice ve fázi embryonálního vývoje zahrnujících:
    - dva případy teratogenních účinků (malformace) spojených s expozicí v časném stadiu těhotenství (první čtvrtina je období s nejvyšším rizikem),
    - čtyři případy, které vedly k přerušení těhotenství (3 spontánní potraty a jeden dobrovolný potrat nikoliv ze zdravotních důvodů),
    - pět případů s příznivým vývojem (bez vlivu na novorozence),
    - devět případů bez známého vývoje těhotenství z důvodu chybějící dokumentace.

- 1 případ z důvodu expozice během fetálního období (tj. případ fetotoxických účinků, které vedly k fetálnímu nebo novorozeneckému typu postižení růstu nebo histologické či funkční zralosti orgánů (období, kdy nejvyšší riziko začíná ve druhé čtvrtině těhotenství)),
- a 2 případy s neznámým obdobím expozice:
    - 1 případ teratogenních účinků (malformace) spojených s expozicí v časném stadiu těhotenství,
    - 1 případ bez známého vývoje těhotenství z důvodu chybějící dokumentace.

Nebyl zaznamenán žádný případ účinků na novorozence v souvislosti s expozicí v pozdní fázi těhotenství nebo během porodu.

Výbor CHMP dopěl k názoru, že klinické důkazy u případů hlášených držiteli rozhodnutí o registraci týkající se důsledků aneuploidity u lidí neumožňují vyvodit jednoznačné závěry. Aneuploidita je běžná vlastnost buněk zhoubných nádorů. Dosud je však stále sporné, zda je aneuploidita jednou z příčin nebo spíše důsledkem neoplastické transformace. Navíc může být nedostatek důkazů o korelaci mezi užíváním TCC a zhoubným bujením dán obtížemi při určení příčinné souvislosti mezi léčivým přípravkem a účinkem, který se může objevit roky po užívání. Ve většině případů je léčba krátkodobá a není spojena s vnímáním zvýšeného rizika zhoubného bujení u lékařů ani u pacientů, a proto je obtížné určit příčinnou souvislost mezi výskytem zhoubného bujení a léčbou.

Výbor CHMP rovněž uvedl, že omezený počet případů malformací/embryo-fetální toxicity může být dán skutečností, že ve většině členských států je léčivý přípravek v těhotenství kontraindikován.

Poté, co vzal výbor CHMP v úvahu všechny údaje, dospěl k názoru, že příčinnou souvislost nelze vyloučit, a že je aneuploiditu třeba teoreticky považovat za rizikový faktor zhoubného bujení.

Výbor CHMP byl proto toho názoru, že je třeba zavést opatření pro minimalizaci rizik zaměřená na teratogenní rizika, embryotoxicitu / spontánní potraty, porušenou fertilitu mužů a zhoubné bujení.

- Zaprvé, vzhledem k tomu, že metabolit TCC M2 vykázal aneugenicitu při hladinách expozice blížících se terapeutické expozici u lidí, domnívá se výbor CHMP, že je dávku třeba omezit (na 8 mg dvakrát denně p.o. a 4 mg dvakrát denně i.m.) a vyhýbat se dlouhodobému podávání. V tomto ohledu byl výbor CHMP toho názoru, že indikaci „*Parkinsonova nemoc a lékově navozený parkinsonismus se speciálním zvážením neurodyslektického syndromu*" je třeba odstranit, protože v této indikaci se jedná o chronické užívání. Výbor CHMP se rovněž domnívá, že užívání TCC je třeba se vyhnout v pubertě (12 až 16–18 let) z důvodu potenciálního rizika pro fertilitu. Užívání přípravku by tedy mělo být omezeno na akutní stavy u pacientů starších 16 let; podle toho byl upraven také souhrn údajů o přípravku s omezením užívání a délky léčby. Na základě běžného užívání u akutních stavů byla zařazena další doporučení ohledně dávkování jako omezení délky léčby na 7 dnů v případě perorálního podávání a na 5 dnů v případě i.m. podávání; rovněž byl doplněn odkaz na maximální povolenou dávku. Konečně je požadován 12hodinový odstup mezi 2 po sobě následujícími dávkami z důvodu biologického poločasu vylučování metabolitu M2. Podle toho byly upraveny i odpovídající body informací o přípravku. Kromě toho byl výbor CHMP toho názoru, že velikost balení je třeba zmenšit podle počtu dní v novém doporučeném schématu (až

30 tablet nebo tobolek / 4mg balení, až 14 tablet nebo tobolek / 8mg balení a až 10 injekčních lahviček/ampulí).

- Teratogenita je klasifikována jako významné zjištěné riziko. Z důvodu rizik teratogenity a embryotoxicity / spontánních potratů odsouhlasil výbor CHMP kontraindikaci TCC během celého těhotenství, kojení a u žen, které můžou otěhotnět a neužívají antikoncepci. Rovněž byly schváleny potřebné úpravy do bodů upozornění a těhotenství a kojení informací o přípravku.

- Karcinogenita a narušení fertility byly klasifikovány jako významná potenciální rizika. Pokud se týká rizika infertility mužů: je známo, že zvýšená aneuploidita chromozomů spermií souvisí s infertilitou u mužů. Nicméně větší obavy vyvstaly v souvislosti s potenciálním rizikem fetálních anomálií z důvodu aneuploidity spermií než s mužskou infertilitou per se. Vzhledem ke způsobu léčby TCC (krátkodobá, potenciálně aneugenní v maximálních dávkách) lze očekávat, že účinky na fertilitu mužů budou malé a fertilita se rychle vrátí na normální úroveň. Byly odsouhlaseny potřebné úpravy v informacích o přípravku, které se týkají těchto obav.

- Konečně, důkazy karcinogenity aneugenů jsou omezené. Významně zvýšené riziko zhoubného bujení by obecně bylo závislé na dlouhodobé/chronické expozici/dávkování aneugenu. Karcinogenita je významné potenciální riziko. Navržená opatření pro minimalizaci rizik (omezení indikací na akutní stavy, omezení délky léčby na sedm po sobě následujících dnů, vyhýbání se dlouhodobému užívání) považoval výbor CHMP za vhodné řešení.

Výbor CHMP se domníval, že je nutné rozeslání přímých informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům, které by je informovaly o výsledku uvedeného přezkoumání včetně aktualizovaných indikací, klinického užívání těchto přípravků (krátkodobého) a zdůraznily genotoxické riziko. Plán řízení rizik bude předložen příslušným vnitrostátním orgánům podle schváleného časového plánu a každé 3 roky budou předkládány pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR). Kromě toho výbor CHMP zrevidoval četnost PSUR u léčivých přípravků pro systémové použití obsahujících TCC a požaduje, aby PSUR byla předkládána každé tři roky (namísto aktuálně doporučené frekvence každých 13 let). Má se provádět stálé monitorování bezpečnostních signálů souvisejících s aneuploiditou (tj. teratogenita, embryo-fetální toxicita / spontánní potraty, narušení fertility mužů a zhoubné bujení) a hlášených těhotenství k získání strukturovaných údajů o náhodné expozici léku. Vzor výše uvedeného formuláře pro hlášení těhotenství má být součástí plánu řízení rizik a zprávu s těmito získanými údaji je třeba předložit jako součást PSUR.

Dále výbor CHMP požadoval provedení studie užívání léků s cílem lépe charakterizovat preskripční praxi u těchto léčivých přípravků při typickém klinickém používání u reprezentativní skupiny předepisujících lékařů a posoudit hlavní důvody preskripce. Studii užívání léků je třeba provést během tří let. Protokol studie je třeba předložit v rámci plánu řízení rizik.

Konečně, příslušným vnitrostátním orgánům bude jako součást plánu řízení rizik předložen také vzdělávací materiál pro předepisující lékaře a pro pacienty zdůrazňující rizika a varování o genotoxických reakcích.

Poměr přínosů a rizik

Vzhledem k výše uvedenému došel výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících TCC indikovaných v adjuvantní léčbě bolestivých svalových kontraktur u akutního postižení zad u dospělých a adolescentů od 16 let věku je i nadále příznivý za podmínek omezení, upozornění a dalších změn v informacích o přípravku, dodatečných kroků v oblasti farmakovigilance a odsouhlasených opatření pro minimalizaci rizik.

Zdůvodnění zachování rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků obsahujících thiokolchikosid pro systémové použití (viz příloha I),

- výbor zvážil všechny dostupné údaje z preklinických studií, klinických studií, farmakoepidemiologických studií, publikované literatury a zkušeností po uvedení přípravku na trh u léčivých přípravků obsahujících thiokolchikosid pro systémové použití z hlediska jeho genotoxicity,

- výbor zvážil, že léčivé přípravky obsahující thiokolchikosid pro systémové použití jsou stále účinnou adjuvantní léčbou bolestivých svalových kontraktur u akutních postižení páteře. Nicméně po zvážení rizik je třeba léčivé přípravky obsahující thiokolchikosid podávat pouze pacientům starším 16 let s akutními stavy při omezení délky léčby na 7 (perorální) a 5 (i.m.) po sobě následujících dnů. V tomto ohledu byl výbor CHMP toho názoru, že indikaci *„Parkinsonova nemoc a lékově navozený parkinsonismus se speciálním zvážením neurodyslektického syndromu*" je třeba odstranit, protože v této indikaci se jedná o chronický stav, který vyžaduje delší léčbu. Velikost balení je třeba upravit podle nově doporučeného počtu dní léčby,

- výbor rovněž zvážil, že léčivé přípravky obsahující thiokolchikosid pro systémové použití mají být kontraindikovány během celého těhotenství. Tyto přípravky mají být také kontraindikovány u žen, které můžou otěhotnět a neužívají antikoncepci a které kojí. Výbor CHMP také doporučil další změny v informacích o přípravku zahrnující informace o fertilitě,

- výbor CHMP rovněž odsouhlasil potřebu plánu řízení rizik. Dále mají všichni držitelé rozhodnutí o registraci vztahující se na tyto přípravky předkládat každé tři roky pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti (PSUR). Tyto PSUR mají zahrnovat hlášení shrnující trvalé monitorování všech bezpečnostních signálů souvisejících s aneuploiditou a těhotenstvím při náhodné expozici léku,

- výbor dospěl k závěru, že jsou nutná další opatření pro minimalizaci rizik jako studie využívání léku, která charakterizuje praxi předepisování při typickém klinickém užívání, a také že je třeba vytvořit adekvátní vzdělávací materiály pro pacienty a předepisující lékaře. Tato opatření mají být součástí plánu řízení rizik.

Výbor proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících thiokolchikosid pro systémové použití v adjuvantní léčbě bolestivých svalových kontraktur u akutního postižení páteře u dospělých a adolescentů od 16 let věku je i nadále příznivý za podmínek omezení, upozornění a dalších změn v informacích o přípravku, dodatečných činností v oblasti farmakovigilance a odsouhlasených opatření pro minimalizaci rizik.

Příloha III

Doplnění do odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

[níže uvedený text musí být vložen]

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

[stávající schválená indikace musí být odstraněna a nahrazena následující]

Adjuvantní léčba bolestivých svalových kontraktur provázejících akutní patologické stavy páteře u dospělých a dospívajících od 16 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

[stávající schválená formulace musí být odstraněna a nahrazena následující]

Dávkování

- *Perorální lékové formy 4 mg a 8 mg:*

Doporučená a maximální dávka je 8 mg každých 12 hodin (tj. 16 mg denně). Trvání léčby je omezeno na 7 po sobě jdoucích dnů.

- *Intramuskulární léková forma:*

Doporučená a maximální dávka je 4 mg každých 12 hodin (tj. 8 mg denně). Trvání léčby je omezeno na 5 po sobě jdoucích dnů.

- *Pokyny pro perorální i intramuskulární formu:*

Je třeba vyvarovat se podávání dávek přesahujících doporučenou dávku a dlouhodobé léčby (viz bod 4.4).

Pediatrická populace
Z bezpečnostních důvodů nemá být <smyšlený název> podáván dětem a dospívajícím mladším 16 let (viz bod 5.3).

Způsob podání

[doplní se na národní úrovni]

4.3 Kontraindikace

[níže uvedený text musí být vložen]

Thiokolchikosid se nesmí používat
- u pacientů hypersenzitivních na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- během celého těhotenství
- během kojení
- u žen ve fertilním věku neužívajících antikoncepci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[níže uvedený text musí být vložen]

[…]

Předklinické studie ukázaly, že jeden z metabolitů thiokolchikosidu (SL59.0955) vyvolává při koncentracích blížících se expozici pozorované u lidí při dávkách 8 mg dvakrát denně podaných perorálně aneuploidii (tzn. nestejný počet chromozomů při dělení buněk) (viz bod 5.3). Aneuploidie je považována za rizikový faktor pro teratogenitu, embryo/fetotoxicitu, spontánní potrat, poruchu plodnosti u mužů a za potenciální rizikový faktor pro nádorová onemocnění. Z preventivních důvodů je proto třeba vyvarovat se použití přípravku v dávkách překračujících doporučenou dávku nebo jeho dlouhodobého užívání (viz bod 4.2).

Pacienty je třeba důkladně informovat o potenciálním riziku v případě těhotenství a o nutnosti používat účinné antikoncepční metody.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

[stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím]

[…]

Těhotenství

K dispozici jsou omezené údaje o užívání thiokolchikosidu těhotnými ženami. Potenciální nebezpečí pro embryo a plod nejsou známa.
Studie u zvířat prokázaly teratogenní účinky (viz bod 5.3).
Přípravek <smyšlený název> je kontraindikován během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci (viz bod 4.3).

Kojení
Vzhledem k tomu že thiokolchikosid přechází do mateřského mléka je jeho použití během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita
Ve studii fertility provedené u potkanů nebyl pozorován žádný vliv na plodnost při dávkách do 12 mg/kg, tj. při úrovních dávek, které nenavozují klinický účinek. Thiokolchikosid a jeho metabolity vykazují aneugenní aktivitu při různých koncentracích, což je rizikový faktor pro poruchu fertility u lidí (viz bod 5.3).

4.8 Nežádoucí účinky

[…]

[níže uvedený text musí být vložen]

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V*.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

[stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím]

Absorpce
- Po intramuskulárním podání je Cmax thiokolchikosidu dosažena za 30 minut a dosahuje hodnot 113 ng/ml po podání dávky 4 mg resp. 175 ng/ml po podání dávky 8 mg. Odpovídající hodnoty AUC činí 283 resp. 417 ng.h/ml.
Farmakologicky aktivní metabolit SL18.0740 je pozorován i při nižších koncentracích s hodnotou Cmax 11,7 ng/ml v době 5 h po podání dávky a hodnotou AUC 83 ng.h/ml.
Pro neaktivní metabolit SL59.0955 nejsou k dispozici žádné údaje.

- Po perorálním podání není thiokolchikosid detekován v plazmě. Pozorovány jsou pouze dva jeho metabolity: farmakologicky aktivní metabolit SL18.0740 a inaktivní metabolit SL59.0955. U obou metabolitů je jejich maximální plazmatické koncentrace dosaženo 1 hodinu po podání thiokolchikosidu. Po jednorázovém perorálním podání dávky 8 mg thiokolchikosidu činí hodnota Cmax metabolitu SL18.0740 přibližně 60 ng/ml a jeho AUC je přibližně 130 ng.h/ml. U metabolitu SL59.0955 jsou tyto hodnoty výrazně nižší: hodnota Cmax činí cca 13 ng/ml a hodnota AUC se pohybuje od 15,5 ng.h/ml (do 3 h) do 39,7 ng.h/ml (do 24 h).

Distribuce
Zdánlivý distribuční objem thiokolchikosidu je odhadován na cca 42,7 l po intramuskulárním podání dávky 8 mg. Pro jednotlivé metabolity nejsou k dispozici žádné údaje.

Biotransformace
Po perorálním podání je thiokolchikosid nejprve metabolizován na aglykon 3-demethylthiokolchicin neboli SL59.0955. Tento krok probíhá zejména během metabolismu ve střevech, což vysvětluje nepřítomnost cirkulujícího nezměněného thiokolchikosidu při této cestě podání.
Metabolit SL59.0955 je následně glukurokonjugován na SL18.0740, který má ekvipotentní farmakologickou aktivitu jako thiokolchikosid a tím podporuje farmakologickou aktivitu po perorálním podání thiokolchikosidu.
Metabolit SL59.0955 je rovněž demethylován na didemethyl-thiokolchicin.

Eliminace
- Po intramuskulárním podání je zdánlivý poločas thiokolchikosidu $t_{1/2}$ 1,5 h a plazmatická clearance 19,2 l/h.
- Po perorálním podání se celková dávka radioaktivity vylučuje zejména ve stolici (79 %), zatímco vylučování močí představuje pouze 20 %. Nezměněný thiokolchikosid není vylučován ani v moči ani ve stolici. Metabolity SL18.0740 a SL59.0955 se vylučují v moči i ve stolici, zatímco didemethyl-thiokolchicin byl detekován pouze ve stolici.
Po perorálním podání thiokolchikosidu je metabolit SL18.0740 eliminován se zdánlivým poločasem $t_{1/2}$ od 3,2 do 7 hodin a průměrný poločas metabolitu $t_{1/2}$ SL59.0955 je 0,8 h.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

[stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím]

Profil thiokolchikosidu byl hodnocen *in vitro* a *in vivo* po parenterálním a perorálním podání.

Thiokolchikosid byl dobře tolerován po perorálním podávání po dobu až 6 měsíců jak u potkanů, tak i u nehumánních primátů při podání v opakovaných dávkách ≤ 2 mg/kg/den u potkanů a ≤ 2,5 mg/kg/den u nehumánních primátů, a při intramuskulárním podání u primátů v opakovaných dávkách do 0,5 mg/kg/den po dobu 4 týdnů.

Při vysokých dávkách vyvolával thiokolchikosid zvracení u psů, průjem u potkanů a konvulze u hlodavců i nehlodavců po akutním perorálním podání.
Thiokolchikosid po opakovaném podání indukoval gastrointestinální poruchy (enteritidu, zvracení) při podání perorální cestou a zvracení při podání intramuskulární cestou.
Thiokolchikosid sám o sobě nevyvolával genové mutace u bakterií (Amesův test), poškození chromozomů *in vitro* (test chromozomálních aberací u lidských lymfocytů) ani poškození chromozomů *in vivo* (mikronukleový test na buňkách myší kostní dřeně *in vivo* po peritoneálním podání).
Hlavní glukurokonjugovaný metabolit SL18.0740 neindukoval genové mutace bakterií (Amesův test); vyvolal však poškození chromozomů *in vitro* (*in vitro* mikronukleový test na lidských lymfocytech) a poškození chromozomů *in vivo* (mikronukleový test na buňkách myší kostní dřeně *in vivo* po perorálním podání). Mikrojádra predominantně pocházela z poškozených chromozomů (mikrojádra pozitivní na centromery po stanovení centromery pomocí techniky FISH), což signalizuje aneugenní vlastnosti. Aneugenní účinek SL18.0740 byl pozorován v rámci *in vitro* testu a plazmatické expozice AUC v rámci *in vivo* testů při hodnotách koncentrace vyšších (více než 10násobek na základě AUC), než byly pozorovány v lidské plazmě po podání terapeutických dávek.
Metabolit aglykonu (3-demethylthiokolchicin-SL59.0955) vznikající především po perorálním podání indukoval poškození chromozomů *in vitro* (*in vitro* mikronukleový test na lidských lymfocytech) a *in vivo* (mikronukleový test na buňkách potkaní kostní dřeně *in vivo* po perorálním podání). Mikrojádra predominantně pocházela ze zbytků chromozomů (mikrojádra pozitivní na centromery po stanovení centromer metodou FISH nebo CREST), což signalizuje aneugenní vlastnosti. Aneugenní účinek SL59.0955 byl pozorován v rámci *in vitro* testu a expozice v rámci *in vivo* testů při hodnotách koncentrace blížících se hodnotám pozorovaným v lidské plazmě po perorálním podání terapeutických dávek 8 mg dvakrát denně. Aneugenní účinek v dělících se buňkách může vést ke vzniku aneuploidních buněk. Aneuploidie je změna počtu chromozomů a ztráta heterozygozity, která je považována za rizikový faktor pro teratogenitu, embryotoxicitu/spontánní potrat, zhoršení plodnosti u mužů při postižení zárodečných buněk a za potenciální rizikový faktor pro vznik nádoru při postižení somatických buněk.
Přítomnost metabolitu aglykonu (3-demethylthiokolchicine-SL59.0955) po intramuskulárním podání nebyla nikdy zkoumána, proto jeho vznik při této cestě podání nelze vyloučit.
U potkanů způsobila dávka 12 mg/kg thiokolchikosidu závažné malformace společně s fetotoxicitou (zpomalený růst, úmrtí embrya, poruchy četnosti distribuce pohlaví). Dávka bez toxického účinku byla 3 mg/kg/den.

U králíků vykazoval thiokolchikosid maternální toxicitu od dávky 24 mg/kg/den. Navíc byly pozorovány i některé další menší abnormality (nadpočetné žebro, zpomalená osifikace).

Ve studii fertility u potkanů nebylo pozorováno zhoršení fertility při dávkách do 12 mg/kg/den, tj. při dávkové hladině nenavozující klinický účinek. Thiokolchikosid a jeho metabolity vykazují aneugenní aktivitu při různých koncentračních úrovních, což je považováno za rizikový faktor pro poruchy fertility u lidí.
Karcinogenní potenciál nebyl hodnocen.

6.5 Druh obalu a obsah balení

[stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím]

30 tablet/tobolek pro dávku 4 mg a 14 tablet/tobolek pro dávku 8 mg.
10 Injekční lahvička/ ampulí pro dávku na 4 mg / 2 ml.

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější obal pro tvrdé tobolky/tablety/tablety dispergovatelné v ústech a injekční roztok

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

[stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím]

4 mg
[do 30] tvrdých tobolek
[do 30] tablet

8 mg
[do 14] tvrdých tobolek
[do 14] tablet dispergovatelných v ústech

4 mg/2 ml
[do 10] injekčních lahviček/ampulí

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

[níže uvedený text musí být vložen]

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

[…]

PI

Příbalová informace: informace pro pacienta

1. Co je přípravek X a k čemu se používá

[stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím]

Tento léčivý přípravek způsobuje uvolnění svalů. Používá se u dospělých a dospívajících od 16 let jako pomocný lék při bolestivě stažených svalech. Je určen k použití zejména u akutních stavů souvisejících s postižením páteře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X užívat

[níže uvedený text musí být vložen]

Neužívejte přípravek X:
- jestliže jste alergický(á) na thiokolchikosid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste těhotná, mohla jste otěhotnět nebo se domníváte, že byste mohla být těhotná
- jestliže jste žena v plodném věku a neužíváte antikoncepci
- jestliže kojíte

Upozornění a opatření

[…]
Důsledně dodržujte pokyny pro dávkování a délku léčby uvedené v bodu 3. Nepoužívejte lék ve vyšších dávkách a delší dobu než 7 dnů *(pro perorální lékové formy-tobolky)*/5 dnů *(pro intramuskulární lékové formy-injekce).* Důvodem je, že jeden z produktů, který se tvoří ve Vašem organismu při užívání thiokolchikosidu, by mohl ve vyšších dávkách způsobit poškození některých buněk (abnormální počet chromozomů). Bylo to prokázáno ve studiích na zvířatech a v laboratorních studiích. U lidí je tento typ poškození buněk rizikovým faktorem pro vznik nádorového onemocnění, poškození nenarozeného dítěte a zhoršení plodnosti u mužů. Případné další dotazy prodiskutujte se svým lékařem.

Váš lékař Vám podá informace o všech opatřeních souvisejících s účinnou antikoncepcí a o možném riziku v případě těhotenství.

Děti a dospívající
Z bezpečnostních důvodů nepodávejte tento lék dětem a dospívajícím mladším 16 let.

Těhotenství, kojení a plodnost

[stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím]

Neužívejte tento lék:
- jestliže jste těhotná, mohla jste otěhotnět nebo se domníváte, že můžete být těhotná
- jestliže jste žena v plodném věku a nepoužíváte antikoncepci

Přípravek by mohl způsobit poškození nenarozeného dítěte. Neužívejte tento přípravek, pokud kojíte. Léčivá látka přípravku přechází do mateřského mléka.

Tento léčivý přípravek může způsobit problémy s plodností u mužů v důsledku možného poškození spermatických buněk (abnormální počet chromozomů). Tento poznatek byl získán na základě laboratorních studií (viz bod 2 „Upozornění a opatření").

3. Jak se přípravek X užívá

[stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím]

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- *Perorální lékové formy 4 mg a 8 mg:*

Doporučená a maximální dávka je 8 mg každých 12 hodin (tj. 16 mg denně). Trvání léčby je omezeno na 7 po sobě jdoucích dnů.

- *Intramuskulární lékové formy:*

Doporučená a maximální dávka je 4 mg každých 12 hodin (tj. 8 mg denně). Trvání léčby je omezeno na 5 po sobě jdoucích dnů.

- *Obě formy, perorální i intramuskulární:*

Nepřekračujte doporučenou dávku a délku léčby.
Tento lék se nemá používat k dlouhodobé léčbě (viz bod 2 „Upozornění a opatření").

Použití u dětí a dospívajících
Z bezpečnostních důvodů nepodávejte tento lék dětem a dospívajícím mladším 16 let.

Jestliže jste užil(a) více přípravku X, než jste měl(a)
Pokud nedopatřením užijete více přípravku X než jste měl(a), informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek X
Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

[tento text musí být vložen]

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

[…]
[níže uvedený text musí být vložen]

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékař, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V*. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

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

6. Obsah balení a další informace

[stávající schválený text musí být odstraněn a nahrazen následujícím]

30 tablet/tobolek pro dávku 4 mg a 14 tablet/tobolek pro dávku 8 mg
10 Injekční lahvička/ ampulí pro dávku na 4 mg / 2 ml.

Příloha IV

Podmínky registrací

Podmínky registrace

Příslušné vnitrostátní orgány členského státu (členských států) koordinované referenčním členským státem zajistí, aby v případě nutnosti držitel(é) rozhodnutí o registraci splnil(i) následující podmínky:

Podmínky	**Termín**
Držitelé rozhodnutí o registraci mají nechat kolovat schválené přímé informační dopisy zdravotnickým pracovníkům ve spolupráci s příslušným vnitrostátním orgánem podle akčního plánu odsouhlaseného výborem CHMP.	do 30 dnů po rozhodnutí ES
Držitelé rozhodnutí o registraci mají předložit plán řízení rizik (včetně návrhu studie užívání léků a vzdělávacích materiálů viz níže) ve formátu EU.	do 2 měsíců po rozhodnutí ES
Thiokolchikosid je součástí projektu synchronizace pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) vedení agentur pro léčivé přípravky. Držitelé rozhodnutí o registraci mají předložit další pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti:	do 4. července 2015
Držitelé rozhodnutí o registraci mají v rámci předkládaného plánu řízení rizik předložit protokol studie užívání léků s cílem charakterizovat preskripční praxi u léčivých přípravků při typickém klinickém užívání u reprezentativních skupin předepisujících lékařů a posoudit hlavní důvody preskripce. Závěrečná zpráva ze studie:	do listopadu 2017
Držitelé rozhodnutí o registraci mají v rámci plánu řízení rizik předložit vzdělávací materiály pro předepisující lékaře a pro pacienty. Ty zdůrazní rizika a varování týkající se reakcí genotoxicity.	do 2 měsíců po rozhodnutí ES