

Anexo I

Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens, vias de administração dos medicamentos, dos titulares das autorizações de introdução no mercado nos estados membros

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome de fantasia Nome | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|-----------------------------|---|--|----------------|---------------------------|-----------------------------|
| República Checa | sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 846/176a 160 00 Praha 6 - Vokovice Czech Republic | MUSCORIL CPS | 4mg | Cápsula, dura | Via oral |
| República Checa | sanofi-aventis, s.r.o. Evropská 846/176a 160 00 Praha 6 - Vokovice Czech Republic | MUSCORIL INJ | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| França | Actavis Group PTC ehf Reykjavikurvegur 76-78 220 Hafnarfjordur Iceland | THIOLCHICOSIDE ACTAVIS 4 mg, comprimé | 4mg | Comprimido | Via oral |
| França | Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France | THIOLCHICOSIDE ALTER 4 mg, comprimé | 4mg | Comprimido | Via oral |
| França | Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France | THIOLCHICOSIDE ARROW 4 mg, comprimé | 4mg | Comprimido | Via oral |
| França | Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France | THIOLCHICOSIDE ALMUS 4 mg, comprimé | 4mg | Comprimido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome de fantasia Nome | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|---------------------------------|---|---|----------------|---------------------------|-----------------------------|
| França | Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France | THIOLCHICOSIDE BIOGARAN 4 mg, comprimé | 4mg | Comprimido | Via oral |
| França | Cristers 22 quai Gallieni 92150 Suresnes France | THIOLCHICOSIDE CRISTERS 4 mg, comprimé | 4mg | Comprimido | Via oral |
| França | DAIICHI SANKYO France SAS Immeuble le Corosa 1, rue Eugene et Armand Peugeot 92508 Rueil Malmaison France | MIOREL 4 mg, gélule | 4mg | Comprimido | Via oral |
| França | 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 | Solução injetável | Via intramuscular |
| França | Eg Labo - Laboratoires Eurogenerics "Le Quintet" - bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France | THIOLCHICOSIDE EG 4 mg, comprimé sécable | 4mg | Comprimido divisível | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome de fantasia Nome | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|---------------------------------|---|--|----------------|---------------------------|-----------------------------|
| França | 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 | Cápsula, dura | Via oral |
| França | Laboratoires Pharmy II 26, rue des Gaudines 78100 Saint-Germain-en-Laye France | COLTHIOZID 4 mg/2 ml, solution injectable | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| França | Mylan SAS 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest France | THIOLCHICOSIDE MYLAN 4 mg, comprimé | 4mg | Comprimido | Via oral |
| França | Ratiopharm(Germany) Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany | THIOLCHICOSIDE RATIOPHARM 4 mg, comprimé sécable | 4mg | Comprimido divisível | Via oral |
| França | Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France | THIOLCHICOSIDE SANDOZ 4 mg, comprimé | 4mg | Comprimido | Via oral |
| França | Sanofi Aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France | COLTRAMYL 4 mg, comprimé | 4mg | Comprimido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome de fantasia Nome | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|---------------------------------|--|--|----------------|---------------------------|-----------------------------|
| França | Sanofi Aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France | COLTRAMYL 4 mg/2 ml, solution injectable IM en ampoule | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| França | Sanofi Aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France | THIOLCHICOSIDE ZENTIVA 4 mg, comprimé | 4mg | Comprimido | Via oral |
| França | Teva Sante 110, Esplanade du Général de Gaulle 92931 Paris La Défense Cedex France | THIOLCHICOSIDE TEVA 4 mg, comprimé | 4mg | Comprimido | Via oral |
| Grécia | Iasis Pharmaceuticals Hellas AEBE, 137 Fylis Av. 13451 Kamatero, Athens Greece | RELIEF | 4mg | Cápsula | Via oral |
| Grécia | Iasis Pharmaceuticals Hellas AEBE, 137 Fylis Av. 13451 Kamatero, Athens Greece | RELIEF | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Grécia | Sanofi-Aventis AEBE Syngrou Av. 348 Building A' 17674, Kallithea, Athens Greece | MUSCO-RIL | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome de fantasia Nome | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|---------------------------------|--|----------------------------------|----------------|---------------------------|-----------------------------|
| Grécia | Sanofi-Aventis AEBE Syngrou Av. 348 Building A' 17674, Kallithea, Athens Greece | MUSCO-RIL | 4mg | Cápsula | Via oral |
| Hungria | Sanofi-Aventis Magyarország Kereskedelmi és Szolgáltató Kft. Tó u. 1-5 Budapest 1045 Hungary | Muscoril | 4mg | Cápsula, dura | Via oral |
| Hungria | Sanofi-Aventis Magyarország Kereskedelmi és Szolgáltató Kft. Tó u. 1-5 Budapest 1045 Hungary | Muscoril | 4mg | Solução injetável | Via intramuscular |
| Itália | Angenerico S.P.A. Via Nocera Umbra, 75 00181 Rome Italy | TIOCOLCHICOSIDE ANGENERICO | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Itália | Crinos S.P.A. Via Pavia, 6 20136 Milan Italy | DECONTRIL | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Itália | Doc Generici S.R.L. Via Manunzio, 7 20124 Milan Italy | TIOCOLCHICOSIDE | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome de fantasia Nome | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|---------------------------------|---|----------------------------------|----------------|---------------------------|-----------------------------|
| Itália | Dompe' S.P.A. Via Campo di Pile S.N.C. 67100 L'Aquila Italy | MIOTENS | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Itália | EG S.P.A. Via Domenico Scarlatti, 31 20124 Milan Italy | TIOCOLCHICOSIDE EG | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Itália | Epifarma S.R.L. Via San Rocco, 6 85033Episcopia (Potenza) Italy | MUSCOFLEX | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Itália | Farmaceutici Caber S.P.A. Viale Citta' D'Europa, 681 Rome Italy | TIOSIDE | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Itália | Farmaceutici Caber S.P.A. Viale Citta' D'Europa, 681 Rome Italy | TIOSIDE | 4mg | Cápsula, dura | Via oral |
| Itália | Germed Pharma S.P.A. Via Cantu', 11 20092 Cinisello Balsamo Milan Italy | TIOCOLCHICOSIDE GERMED | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome de fantasia Nome | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|---------------------------------|--|-----------------------------------|----------------|---------------------------|-----------------------------|
| Itália | Laboratorio Farmaceutico C.T. S.R.L. Strada Solaro 75/7 Sanremo (IM) Italy | SCIOMIR | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Itália | MDM S.P.A. Viale Papiniano, 22/B 20123 Milan Italy | STRIALISIN | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Itália | Mylan S.P.A. Via Vittor Pisani, 20 20124 Milan Italy | TIOCOLCHICOSIDE MYLAN GENERICS | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Itália | Sandoz S.P.A. Largo Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio (Varese) Italy | TIOCOLCHICOSIDE | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Itália | Sanofi Aventis S.P.A. Viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milan Italy | MUSCORIL | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Itália | Sanofi Aventis S.P.A. Viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milan Italy | MUSCORIL | 4mg | Cápsula, dura | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome de fantasia Nome | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|---------------------------------|--|----------------------------------|----------------|------------------------------|-----------------------------|
| Itália | Sanofi Aventis S.P.A. Viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milan Italy | MUSCORIL | 8mg | Cápsula, dura | Via oral |
| Itália | Sanofi Aventis S.P.A. Viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milan Italy | MUSCORIL | 8mg | Comprimido orodispersível | Via oral |
| Itália | SPA - Societa' Prodotti Antibiotici S.P.A. Via Biella, 8 20143 Milan Italy | MIOREXIL | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Itália | Union Health S.R.L. Via Adige, 5 66020 San Giovanni Teatino (Chieti) Italy | TIOCOLCHICOSIDE UNION HEALTH | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Itália | Wellington Street Development Pharma Limited 47, Oaklands Drive Rathgar Dublin 6 Ireland | TERASIDE | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Itália | Zentiva Italia S.R.L. Viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milan Italy | TIOCOLCHICOSIDE ZENTIVA | 4mg | Cápsula, dura | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome de fantasia Nome | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|---------------------------------|--|----------------------------------|----------------|---------------------------|-----------------------------|
| Itália | Zentiva Italia S.R.L. Viale Luigi Bodio, 37/B 20158 Milan Italy | TIOCOLCHICOSIDE ZENTIVA | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Malta | Sanofi-Aventis Malta Ltd Floor 3, Charles de Giorgio Buildings Triq Kan. K. Pirotta Birkirkara, BKR 1114, Malta | Coltramyl | 4mg | Comprimido | Via oral |
| Portugal | Acarpia Servicos Farmaceuticos Lda Rua dos Murcas, 88 9000 Funchal - Madeira Portugal | MOVERIL | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Portugal | Angelini Farmacêutica, Lda. Rua João Chagas, 53 Piso 3 1499-040 Cruz Quebrada - Dafundo Portugal | Adalgur N | 2mg 500mg | Comprimido | Via oral |
| Portugal | Generis Farmacêutica, S.A. Rua João de Deus, 19 2700-487 Amadora Portugal | Tiocolquicosido Arrowblue | 4mg | Comprimido | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome de fantasia Nome | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|---------------------------------|---|----------------------------------|----------------|---------------------------|-----------------------------|
| Portugal | Generis Farmacêutica, S.A. Rua João de Deus, 19 2700-487 Amadora Portugal | Tiocolquicosido Generis | 4mg | Comprimido | Via oral |
| Portugal | Korangi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua de Santa Cruz, Lote 9 2750-063 Cascais Portugal | Coltramyl | 4mg | Comprimido | Via oral |
| Portugal | Korangi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua de Santa Cruz, Lote 9 2750-063 Cascais Portugal | Coltramyl | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Portugal | Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal | Relmus | 8mg | Cápsula | Via oral |

| Estado-Membro UE/EEE | Titular da Autorização de Introdução no Mercado | Nome de fantasia Nome | Dosagem | Forma farmacêutica | Via de administração |
|---------------------------------|---|----------------------------------|----------------|------------------------------|-----------------------------|
| Portugal | Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal | Relmus | 4mg/2ml | Solução injetável | Via intramuscular |
| Portugal | Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal | Relmus | 4mg | Cápsula | Via oral |
| Portugal | Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 7 3º Piso 2740-244 Porto Salvo Portugal | Relmus | 8mg | Comprimido orodispersível | Via oral |
| Espanha | TEOFARMA, S.R.L. Vía F Lli Cervi, 8 Valle Slimbene (Pavia) I-27010 Italy | ADALGUR COMPRIMIDOS | 2mg 500mg | Comprimido | Via oral |

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das
Autorizações de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo tiocolquicosido para uso sistémico (ver Anexo I)

O tiocolquicosido (TCC) é um derivado do colquicosido sulfurado semissintético com uma atividade farmacológica de relaxante muscular. Os relaxantes musculares são um dos muitos tratamentos atualmente utilizados para o tratamento da dor lombar inferior não específica. O TCC é indicado no tratamento de contraturas musculares dolorosas em diferentes cenários. Amplamente utilizado pelos prescritores nos Estados-Membros envolvidos (ver Anexo I), os benefícios dos medicamentos contendo TCC são reconhecidos na prática clínica.

Após a suspensão por uma empresa de um ensaio clínico de fase I com TCC devido a novos achados não clínicos, a Agência de Medicamentos italiana (AIFA) solicitou a um dos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (titular da AIM) do TCC que investigasse adicionalmente o potencial genotóxico do TCC e, mais especificamente, dos seus metabolitos. De facto, foi pedido ao titular da AIM que efetuasse estudos pré-clínicos *in vivo* e *in vitro* para abordar a potencial genotoxicidade dos metabolitos do TCC. Os resultados obtidos no estudo de um dos metabolitos (metabolito SL59.0955, M2) geraram preocupações: novos dados relativos ao efeito aneugénico do metabolito M2 do TCC provenientes dos estudos pré-clínicos submetidos forneceram um sinal de potencial genotóxico.

Face ao acima exposto, em 15 de fevereiro de 2013, a Itália solicitou ao CHMP, ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, que avaliasse as supramencionadas preocupações ligadas à aneuploidia e ao seu impacto na relação risco-benefício relativamente aos medicamentos contendo TCC para uso sistémico. Foi pedido ao CHMP que fornecesse o seu parecer sobre se a indicação dos medicamentos contendo TCC para uso sistémico deveria ser restringida e/ou se deveriam ser tomadas outras medidas regulamentares. Em 21 de fevereiro de 2013, o CHMP deu início a um procedimento de consulta para os medicamentos contendo TCC.

A aneuploidia (variação do número de cromossomas e perda de heterozigosidade) é reconhecida como um potencial fator de risco de cancro com impacto nas células somáticas, e teratogenicidade, embriotoxicidade/abortos espontâneos e redução da fertilidade masculina com impacto nas células germinativas¹. Para fins de revisão deste risco, os titulares das AIM forneceram uma análise deste potencial genotóxico para cada via de administração sistémica, juntamente com uma análise dos possíveis fatores de risco, incluindo critérios relevantes, como a dose e a duração do tratamento. O CHMP reviu todos os dados disponíveis provenientes dos estudos pré-clínicos e clínicos, literatura e experiência pós-comercialização no mercado relativos à aneuploidia relativamente aos medicamentos contendo TCC para uso sistémico. Segue-se a apresentação de um resumo relevante.

Estudos pré-clínicos

O desenvolvimento pré-clínico do TCC foi realizado essencialmente durante a década de 80, tendo sido posteriormente complementado na década de 90, para respeitar as normas orientadoras europeias relativas à documentação não clínica para pedidos mistos de Autorizações de Introdução no Mercado (CPMP/SWP/799/95), e ainda para investigar um novo metabolito ativo, o SL18.0740 (M1), identificado nessa altura. Foram iniciadas subseqüentes avaliações de segurança centradas no potencial genotóxico em 2001² e 2003³.

Após a suspensão do ensaio clínico de fase I supramencionado com o TCC, o potencial genotóxico do metabolito aglicona SL59.0955 (M2) foi adicionalmente investigado. Em 2011 e 2012 foram realizados novos estudos relativamente à genotoxicidade do composto principal (TCC), do principal metabolito circulante SL18.0740 e do metabolito aglicona SL59.0955.

Dados de genotoxicidade do TCC e do metabolito circulante principal SL18.0740 (M1)

Foram efetuados diversos estudos de toxicologia genética no TCC e respetivo metabolito principal identificado como aglicona 3-O-glucuronidado (SL18.0740), ou seja, o metabolito ativo.

Concluiu-se que o M1 (SL18.0740) se apresenta desprovido de potencial mutagénico (mutações genéticas) e clastogénico (lesões cromossómicas estruturais), embora tenha capacidade para induzir aneuploidia (lesões cromossómicas numéricas). Contudo, um estudo de seguimento (teste do

¹ Parry 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002

² Kirkland DJ Et al. 2001

³ Gouy D., 2003

micronúcleo *in vivo*) definiu um nível sem efeito de 39,6 mg/kg. Este nível foi associado à AUC plasmática do M1 de 4073 ng.h/ml, ou seja, mais de 20 vezes a exposição a M1 observada no ser humano após uma dose oral de 8 mg bid de TCC (175 ng.h/ml aos 30 minutos).

Por conseguinte, com base nos dados disponíveis supraindicados, o CHMP considerou aceitáveis as margens de segurança e a relação benefício-risco do TCC e do SL18.0740 (M1).

Dados de genotoxicidade do metabolito aglicona SL59.0955 (M2)

Considerando que não tinham sido previamente realizados estudos relevantes de toxicologia genética com o metabolito aglicona SL59.0955, foram efetuados estudos complementares (ensaios de lesões cromossômicas) com o propósito de se estudar o perfil genotóxico deste metabolito e a sua capacidade para induzir aneuploidia em testes não clínicos *in vitro* (até 600 µg/ml) e *in vivo* (até 150 mg/kg):

- um teste do micronúcleo (MN) *in vitro* em culturas primárias de linfócitos humanos com o metabolito aglicona (SL59.0955), com coloração do centrômero (Whitwell J., 2012);
- um teste MN *in vivo* em medula óssea de rato após a administração do metabolito aglicona (SL59.0955) por via oral em ratos com coloração do centrômero e com uma avaliação completa da exposição ao SL59.0955 e ao metabolito aglicona 3-O-glucuronidado (SL18.0740) de modo a avaliar da melhor forma o limiar de exposição (Wase K., outubro 2012).

O teste MN *in vitro* em linfócitos humanos demonstrou que o M2 induziu micronúcleos em linfócitos de sangue periférico humano de cultura em todas as condições de tratamento. A subsequente análise mecanística com o uso de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) com sondas de ADN pancentroméricas veio mostrar que os micronúcleos eram predominantemente gerados por meio de um mecanismo aneugénico (anomalia cromossômica numérica) em todas as condições de tratamento. A aneuploidia foi claramente confirmada por coloração centromérica.

Nas condições de ensaio, o nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) e o nível mínimo sem efeitos adversos observados (LOAEL) foram também considerados mas, embora confirmando que a não disjunção cromossômica (CND) é o parâmetro de avaliação final mais adequado a estudar quando se investigam os efeitos de dose baixa das toxinas de fuso, não foi possível chegar a qualquer conclusão quanto à busca de doses limiares para indução da aneuploidia.

No teste MN *in vivo* em medula óssea de rato, após a administração oral de M2 uma vez por dia durante dois dias consecutivos nas doses de 25, 50, 70, 100 ou 150 mg/kg/d, o teste do micronúcleo na medula óssea de ratos teve um resultado negativo nos machos. Nas fêmeas, observou-se uma resposta positiva nas doses de 25, 50, 70 e 100 mg/kg/d com base na média do grupo e em dados individuais. Sabe-se que, acima de um determinado limiar de exposição, ocorrem mecanismos genotóxicos, como a aneuploidia, que envolvem divisão celular e alvos não ADN. Contudo, em ratos fêmea, não se identificou qualquer NOAEL a nível de efeitos aneugénicos (LOEL = 25 mg/kg) e não se observou um efeito claro ligado à dose, porque apenas se observou uma ligeira diferença a nível da exposição (AUC₀₋₂₄ e C_{max}) com 3-demetilticolcicina (SL59.0955) entre as diferentes doses em machos e fêmeas. Além disso, os machos e as fêmeas apresentaram apenas uma ligeira diferença de género a nível da exposição. Deste modo, não foi possível calcular qualquer margem de segurança. O efeito aneugénico foi observado no nível LOEL, correspondendo apenas a 1,6 x C_{max} e 4,1 x AUC humanas (8 mg bid, *Per Os* (PO)).

Após o uso parentérico, prevê-se que a concentração plasmática do M2 seja substancialmente inferior, na medida em que a transformação de M2 ocorre após a administração oral essencialmente por metabolismo intestinal. Contudo, na medida em que o M2 não foi analisado nos estudos clínicos cinéticos disponíveis, não se sabe se a exposição ao M2 será inferior a um limiar de aneugenicidade (incluindo uma margem de segurança suficiente).

Em conclusão, os resultados dos estudos pré-clínicos supra mencionados demonstraram que o M2 (SL59.0955) induziu micronúcleos *in vitro* e *in vivo*, gerados através de um mecanismo predominantemente aneugénico em todas as condições de tratamento. Nos dois estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* realizados, os achados (aumento da incidência de células micronucleadas) foram observados em concentrações/exposições próximas das exposições medidas nos seres humanos com doses terapêuticas. Por conseguinte, o CHMP considerou que os dados disponíveis permitem confirmar um claro efeito aneugénico do metabolito M2 do tiocolquicosido em concentrações que são 4 vezes superiores à exposição humana no plasma após tratamento com 8 mg TCC bid por via oral (dose recomendada) e a partir de 25 mg/kg dose. Os dados apresentados não permitiram estabelecer um nível NOEL para a aneuploidia, não excluindo, deste modo, o potencial para um risco humano.

Segurança clínica

Os titulares das AIM apresentaram ensaios clínicos e notificações espontâneas pós-comercialização.

Estudos clínicos

Não foram recuperados casos de cancro, anomalias congénitas, aborto espontâneo e redução da fertilidade masculina numa análise de ensaios clínicos e literatura.

Experiência pós-comercialização

Foram recolhidos casos espontâneos pós-comercialização com base nas notificações registadas em duas bases de dados globais de farmacovigilância do titular da AIM (datas de *cutoff* de 15 de fevereiro de 2013 e 29 de abril de 2013, respetivamente).

Na primeira base de dados, foram notificados 11 casos secundários à exposição durante a gravidez:

- seis casos de anomalias congénitas (ou seja, um caso de malformações múltiplas causadoras de aborto, um caso de hipoplasia pulmonar, um caso de fenda palatina, um caso de espinha bífida, um caso de síndrome de Poland e um caso de canal arterial aberto),
- quatro casos de aborto espontâneo,
- um caso de ameaça de parto prematuro.

As notificações de análise de casos desde 2004 até 29 de abril de 2013 da segunda base de dados referiram 23 casos secundários à exposição durante a gravidez e/ou exposição *in utero*:

- 20 casos provocados por exposição durante o período embrionário, dos quais:
 - dois casos de efeitos teratogénicos (malformações) associados à exposição no início da gravidez (o primeiro trimestre é o período durante o qual o risco é maior),
 - quatro casos que resultaram na interrupção da gravidez (3 abortos espontâneos e um aborto voluntário não por motivo médico),
 - cinco casos com uma evolução favorável (nenhum efeito no recém-nascido),
 - nove casos com uma evolução desconhecida da gravidez devido a falta de documentação.
- 1 caso provocado por exposição durante o período fetal (ou seja, um caso de efeitos fetotóxicos que resultaram num tipo fetal ou neonatal de impacto no crescimento), ou maturação histológica ou funcional dos órgãos no lugar (o período durante o qual começa o maior risco no segundo quarto da gravidez),
- e 2 casos com um período de exposição desconhecido:
 - 1 caso de efeitos teratogénicos (malformações) associados à exposição no início da gravidez,
 - 1 caso com uma evolução desconhecida da gravidez devido a falta de documentação.

Não se registou qualquer caso de efeitos neonatais relacionados com a exposição ocorrida no final da gravidez ou durante o parto.

O CHMP considera que a evidência clínica obtida nos casos notificados pelos titulares das AIM relativamente às consequências da aneuploidia nos seres humanos não permite chegar a conclusões definitivas. A aneuploidia é uma característica comum das células cancerígenas. Contudo, é ainda objeto de controvérsia se a aneuploidia é uma causa contribuidora ou uma mera consequência da transformação neoplásica. Além disso, a falta de evidência para a correlação entre o uso do TCC e o cancro pode dever-se à dificuldade em estabelecer uma relação causal entre o medicamento e o efeito, o qual pode ocorrer vários anos após a ingestão. Na maioria dos casos, o tratamento destina-se a um uso de curta duração e não está associado à perceção de risco cancerígeno elevado, quer pelos médicos quer pelos doentes. Por conseguinte, torna-se difícil estabelecer uma relação causal entre a ocorrência de cancro e o tratamento.

O CHMP constatou ainda que o número limitado de casos de malformações/toxicidades embriofetais se pode dever ao facto de, na maioria dos Estados-Membros, o medicamento ser contra-indicado na gravidez.

Tomando em conta a totalidade dos dados, o CHMP considerou não ser possível excluir a causalidade e que a aneuploidia deveria ser tida como um fator de risco para o cancro com base em fundamentos teóricos.

Por conseguinte, o CHMP considerou ser necessário implementar medidas de minimização dos riscos (MMR) para abordar os riscos de teratogenicidade, embriotoxicidade/abortos espontâneos, redução da fertilidade masculina e cancro.

- Primeiro, considerando que foi demonstrado que o metabolito M2 do TCC é aneugénico com níveis de exposição próximos da exposição terapêutica humana, o CHMP considerou que a dose deve ser restringida (para 8 mg bid PO e 4 mg bid IM) e a utilização de longa duração evitada. Nesse ponto, o CHMP considerou que a indicação na «doença de Parkinson e Parkinsonismo induzido por medicamento, com consideração especial para a síndrome neurodisléctica» deve ser removida, dado que esta é uma indicação para um uso crónico. O CHMP considerou também que a utilização do TCC deve ser evitada durante a puberdade (12 a 16-18 anos) devido ao potencial risco para a fertilidade. A utilização do medicamento deve, por conseguinte, ser limitada a patologias agudas em doentes com idade superior a 16 anos; um RCM atualizado, com restrição para o uso e duração da terapêutica, foi aprovado em conformidade. Com base na utilização habitual em cenários agudos, foram incluídas outras recomendações para a posologia, como a limitação da duração do tratamento para 7 dias no caso de administração oral e para 5 dias no caso de administração IM; foi também recomendada uma referência à dose máxima admissível. Por último, foi solicitado um intervalo de 12 horas entre 2 administrações consecutivas, tendo em conta a semivida de eliminação do metabolito M2. As correspondentes secções da informação do medicamento foram atualizadas em conformidade. Além disso, o CHMP considerou que o tamanho da embalagem se deve restringir, de acordo com o novo esquema de dias de tratamento recomendado (até 30 comprimidos ou cápsulas/embalagem de 4 mg, até 14 comprimidos ou cápsulas/embalagem de 8 mg e até 10 frascos/ampolas).
- A teratogenicidade é classificada como um importante risco identificado. Para abordar os riscos de teratogenicidade e embriotoxicidade/abortos espontâneos, o CHMP concordou em contra-indicar o uso do TCC durante o período total da gravidez, durante o período de amamentação e em mulheres em idade fértil que não utilizam contraceção. Foram também aprovadas alterações nas secções dedicadas às advertências e à gravidez e aleitamento da informação do medicamento.
- A carcinogenicidade e a fertilidade reduzida são consideradas importantes riscos potenciais. Relativamente ao risco de infertilidade masculina: sabe-se que a aneuploidia cromossómica espermiática elevada está associada a infertilidade masculina. Contudo, foram geradas mais preocupações relativamente ao potencial risco de anomalias fetais causadas mais por aneuploidia cromossómica elevada do que pela infertilidade masculina *per se*. Considerando as condições de tratamento com o TCC (curta duração, potencialmente aneugénico nas doses máximas), os efeitos na fertilidade masculinas serão baixos, sendo de prever uma recuperação rápida para os níveis normais. Para abordar esta preocupação, acordou-se introduzir uma alteração na informação do medicamento.
- Por último, a evidência de carcinogenicidade dos aneugénicos é limitada. Um risco de cancro significativamente mais elevado dependerá, de um modo geral, da exposição/dosagem a longo prazo/crónica com o aneugénico. A carcinogenicidade constitui um importante risco potencial. Para abordá-la, as MMR propostas (indicação limitada a patologias agudas, duração do tratamento limitada a sete dias consecutivos e não utilização a longo prazo) foram consideradas adequadas pelo CHMP.

O CHMP considerou ser necessária uma Comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde (DHPC), para informá-los do resultado da presente revisão, incluindo a indicação atualizada, o uso clínico para estes medicamentos (de curta duração) e para realçar o risco genotóxico. Um plano de gestão dos riscos (PGR) será submetido às autoridades nacionais competentes em conformidade com os calendários acordados e os relatórios periódicos de segurança (RPS) serão submetidos de 3 em 3

anos. Além disso, o CHMP reviu a frequência dos RPS relativamente aos medicamentos contendo TCC para uso sistêmico e solicitou a apresentação dos mesmos de 3 em 3 anos (em vez de 13 em 13 anos, como atualmente recomendado). Deve realizar-se uma monitorização contínua de qualquer sinal de segurança correlacionado com a aneuploidia (ou seja, teratogenicidade, toxicidade embriofetal/aborto espontâneo, redução da fertilidade masculina e cancro) e gravidez por forma a recolher dados estruturados relativos à exposição acidental ao medicamento. O PGR deve fornecer um protótipo do formulário de notificação de gravidez supramencionado e os RPS devem incluir um relatório relativo a esses dados recolhidos.

Adicionalmente, o CHMP solicitou a realização de um estudo de utilização do medicamento (DUS) para melhor caracterizar as práticas prescritoras para estes medicamentos durante a utilização clínica típica em grupos representativos de prescritores, e ainda para avaliar os principais motivos da prescrição. Este DUS deve ser realizado ao longo de um período de três anos. O protocolo do estudo deve ser fornecido no PGR.

Por último, será também fornecido às autoridades nacionais competentes, no âmbito do PGR, material educacional para prescritores e para doentes que realça os riscos e as advertências das reações de genotoxicidade.

Relação benefício-risco

Considerando o referido acima, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo tiocolquicosido indicado como tratamento adjuvante das contraturas musculares dolorosas na patologia aguda da coluna em adultos e adolescentes com idade superior a 16 anos continua a ser favorável, sujeito às restrições, advertências, outras alterações na informação do medicamento, atividades adicionais de farmacovigilância e MMR acordadas.

Fundamentos para a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que:

- O Comité teve em conta o procedimento efetuado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, para os medicamentos contendo tiocolquicosido para uso sistémico (ver Anexo I).
- O Comité reviu todos os dados disponíveis derivados de estudos pré-clínicos, estudos clínicos, estudos farmacoepidemiológicos, literatura publicada e experiência pós-comercialização no mercado relativos à segurança dos medicamentos contendo tiocolquicosido para uso sistémico em termos de genotoxicidade.
- O Comité considerou que os medicamentos contendo tiocolquicosido para uso sistémico continuam a ser um tratamento adjuvante eficaz das contraturas musculares dolorosas na patologia aguda da coluna. Contudo, depois de analisar os riscos, concluiu que os medicamentos contendo tiocolquicosido para uso sistémico só devem ser administrados a doentes com idade superior a 16 anos em patologias agudas, com uma duração do tratamento limitada a 7 (oral) e 5 (IM) dias consecutivos. Nesse ponto, o CHMP considerou que a indicação na «doença de Parkinson e Parkinsonismo induzido por medicamento, com consideração especial para a síndrome neurodisléctica» deve ser removida, dado que esta é uma patologia crónica que requer uma duração de tratamento mais longa. O tamanho da embalagem deve ser adaptado à nova duração recomendada para o tratamento.
- O Comité considerou ainda que os medicamentos contendo tiocolquicosido para uso sistémico devem ser contraindicados durante o período total da gravidez. Estes medicamentos devem ser também contraindicados nas mulheres em idade fértil que não utilizam contraceção e durante o período de aleitamento. O CHMP recomendou igualmente alterações adicionais na informação do produto, incluindo informações relativas à fertilidade.
- O CHMP concordou ainda com a necessidade de um PGR. Além disso, todos os titulares das AIM destes medicamentos devem apresentar RPS de 3 em 3 anos. Estes RPS devem incluir um relatório que compile a monitorização contínua de qualquer sinal de segurança correlacionado com a aneuploidia e a gravidez em caso de exposição accidental ao medicamento.
- O Comité considerou serem necessárias medidas adicionais de minimização dos riscos, tais como um estudo de utilização do medicamento destinado a caracterizar as práticas prescritoras durante a utilização clínica típica, bem como o desenvolvimento de materiais educacionais adequados para doentes e prescritores. Estas medidas devem ser incluídas no PGR.

Por conseguinte, o Comité concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo tiocolquicosido indicado como tratamento adjuvante das contraturas musculares dolorosas na patologia aguda da coluna em adultos e adolescentes com idade superior a 16 anos continua a ser favorável, sujeito às restrições, advertências, outras alterações na informação do medicamento, atividades adicionais de farmacovigilância e medidas de minimização dos riscos acordadas.

Anexo III

Alterações às secções relevantes do resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

[O texto abaixo deve ser inserido]

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

[as indicações atualmente aprovadas devem ser eliminadas e substituídas pelas seguintes]

Tratamento adjuvante de contraturas musculares dolorosas na patologia aguda da coluna vertebral em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

Posologia Para a formulação oral 4 mg e 8 mg:

A dose recomendada e máxima é de 8 mg a cada 12 horas (isto é, 16 mg por dia). A duração do tratamento está limitada a 7 dias consecutivos.

- *Para a formulação IM:*

A dose recomendada e máxima é de 4 mg a cada 12 horas (isto é, 8 mg por dia). A duração do tratamento está limitada a 5 dias consecutivos.

- *Para ambas as formulações oral e IM:*

Devem ser evitadas doses superiores às recomendadas ou a utilização a longo prazo (ver secção 4.4).

População pediátrica

<Nome de fantasia> não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 16 anos devido a questões de segurança (ver secção 5.3).

Modo de administração

[A ser completado nacionalmente]

4.3 Contraindicações

[o texto abaixo deve ser inserido]

O tiocolquicosido não deve ser utilizado

- em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- durante todo o período da gravidez
- durante a amamentação
- em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[o texto abaixo deve ser inserido]

[...]

Os estudos pré-clínicos mostraram que um dos metabolitos de tiocolquicosido (SL59.0955) induziu aneuploidia (isto é, número desigual de cromossomas em células em divisão) em concentrações próximas da exposição em humanos observadas em doses de 8 mg duas vezes ao dia por via oral (ver secção 5.3). A aneuploidia é considerada um fator de risco para teratogenicidade, embrio/fetotoxicidade, aborto espontâneo e problemas de fertilidade nos homens e um fator de risco potencial para cancro. Como medida de precaução, a utilização do medicamento em doses que excedam a dose recomendada ou o uso a longo prazo devem ser evitados (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser cuidadosamente informados sobre o risco potencial de uma possível gravidez e sobre as medidas de contraceção eficazes a seguir.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

[...]

Gravidez

Os dados sobre a utilização de tiocolquicosido em mulheres grávidas são limitados. Por conseguinte, os potenciais perigos para o embrião e feto não são conhecidos.

Os estudos em animais revelaram efeitos teratogénicos (ver secção 5.3).

<Nome de fantasia> está contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos (ver secção 4.3).

Amamentação

Uma vez que passa para o leite materno, o uso de tiocolquicosido está contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Num estudo de fertilidade realizado em ratos, não foi observado qualquer alteração na fertilidade em doses até 12 mg/kg, isto é, em níveis de doses que não induzam qualquer efeito clínico. O tiocolquicosido e respetivos metabolitos exercem atividade aneugénica em diferentes níveis de concentração, o que representa um fator de risco para alterações na fertilidade nos humanos (ver secção 5.3).

4.8 Efeitos indesejáveis

[...]

[o texto abaixo deve ser inserido]

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*.

[*Para o material impresso, ver o document de orientação do template QRD **anotado**.]

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.2 Propriedades farmacocinéticas

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

Absorção-

- Após administração IM, a C_{max} de tiocolquicosido ocorre em 30 min e atinge valores de 113 ng/ml após uma dose de 4 mg e 175 ng/ml após uma dose de 8 mg. Os valores correspondentes de AUC são, respetivamente, 283 e 417 ng.h/ml.

O metabolito farmacologicamente ativo SL18.0740 é também observado em concentrações mais baixas com uma C_{max} de 11,7 ng/ml 5 h após a dose e uma AUC de 83 ng.h/ml.

Não existem dados disponíveis para o metabolito ativo SL59.0955.

- Após administração oral, não é detetado qualquer tiocolquicosido no plasma. Apenas são observados dois metabolitos:

O metabolito farmacologicamente ativo SL18.0740 e um metabolito inativo SL59.0955. Para ambos os metabolitos, as concentrações plasmáticas máximas ocorrem 1 hora após a administração de tiocolquicosido. Após uma dose única oral de 8 mg de tiocolquicosido, a C_{max} e AUC de SL18.0740 são de cerca de 60 ng/ml e 130 ng.h/ml, respetivamente. Para o SL59.0955 estes valores são muito inferiores: C_{max} de cerca de 13 ng/ml e AUC entre 15,5 ng.h/ml (até 3 h) e 39,7 ng.h/ml (até 24 h).

Distribuição

O volume aparente de distribuição de tiocolquicosido é calculado em cerca de 42,7 l após uma administração IM de 8 mg. Não existem dados disponíveis para ambos os metabolitos.

Biotransformação

Após administração oral, o tiocolquicosido é primeiro metabolizado na aglicão 3-demetiltiocolquicina ou SL59.0955. Este passo ocorre sobretudo através do metabolismo intestinal, o que explica a falta de tiocolquicosido inalterado em circulação através desta via de administração.

O SL59.0955 é então glucoroconjugado em SL18.0740, que tem atividade farmacológica equipotente ao tiocolquicosido e, portanto, suporta a atividade farmacológica após administração oral de tiocolquicosido. O SL59.0955 passa também por uma demetilação para didemetil-tiocolquicina.

Eliminação

- Após administração IM, o t_{1/2} aparente de tiocolquicosido é de 1,5 h e a depuração plasmática é de 19,2 l/h.

- Após administração oral, a radioatividade total é sobretudo excretada nas fezes (79%), enquanto a excreção urinária representa apenas 20%. Não é excretado qualquer tiocolquicosido inalterado quer na urina quer nas fezes. O SL18.0740 e o SL59.0955 encontram-se na urina e nas fezes, enquanto a didemetil-tiocolquicina se encontra apenas nas fezes.

Após a administração oral de tiocolquicosido, o metabolito SL18.0740 é eliminado com um t_{1/2} aparente variando entre 3,2 a 7 horas e o metabolito SL59.0955 tem um t_{1/2} médio de 0,8 h.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

O perfil do tiocolquicosido foi avaliado in vitro e in vivo após administração parentérica e oral.

O tiocolquicosido foi bem tolerado após administração oral por períodos de até 6 meses quer em ratos e primatas não humanos, quando administrado em doses repetidas inferiores ou iguais a 2 mg/kg/dia em ratos e 2,5 mg/kg/dia em primatas não humanos, e pela via intramuscular nos primatas em doses repetidas até 0,5 mg/kg/dia durante 4 semanas.

Em doses elevadas, o tiocolquicosido induziu emese em cães, diarreia em ratos e convulsões quer em roedores e não roedores após administração aguda por via oral.

Após administração repetida, o tiocolquicosido induziu alterações gastrointestinais (enterite, emese) por via oral e emese por via IM.

O tiocolquicosido em si não induziu mutação genética em bactérias (teste de Ames), danos cromossómicos in vitro (teste de aberração cromossómicas em linfócitos humanos) e danos

cromossômicos *in vivo* (micronúcleo *in vivo* na medula de ratinhos administrado por via intraperitoneal).

O principal metabolito glucoroconjugado SL18.0740 não induziu mutação genética em bactérias (teste de Ames); no entanto, induziu danos nos cromossomas *in vitro* (teste de micronúcleo *in vitro* em linfócitos humanos) e danos em cromossomas *in vivo* (teste de micronúcleo *in vivo* em medula de ratinhos administrado oralmente). Os micronúcleos resultaram predominantemente da perda de cromossomas (micronúcleos com centrómero positivo após coloração de centrómero com hibridização *in situ* fluorescente [FISH]), sugerindo propriedades aneugénicas. O efeito aneugénico de SL18.0740 foi observado em concentrações no teste *in vitro* e exposições plasmáticas de AUC no teste *in vivo* superiores (mais de 10 vezes com base na AUC) do que as observadas no plasma humano em doses terapêuticas.

O metabolito de aglicão (3-demetilticolquicina-SL59.0955) formado sobretudo após administração oral induziu danos nos cromossomas *in vitro* (teste de micronúcleo *in vitro* em linfócitos humanos) e danos nos cromossomas *in vivo* (teste de micronúcleo oral *in vivo* em medula óssea de ratos administrado oralmente). Os micronúcleos resultaram predominantemente da perda de cromossomas (micronúcleos com centrómero positivo após coloração de centrómero FISH ou CREST), sugerindo propriedades aneugénicas. O efeito aneugénico de SL59.0955 foi observado em concentrações no teste *in vitro* e em exposições de teste *in vivo* próximas das observadas no plasma humano em doses terapêuticas de 8 mg duas vezes ao dia por via oral. O efeito aneugénico nas células em divisão poderá resultar em células aneuplóides. A aneuploidia é uma modificação do número de cromossomas e perda de heterozigossidade, que é reconhecida como um fator de risco para a teratogenicidade, embriotoxicidade/aborto espontâneo, problemas de fertilidade nos homens, com impacto nas células germinativas e um potencial fator de risco para cancro com impacto nas células somáticas. A presença do metabolito de aglicão (3-demetilticolquicina-SL59.0955) após administração intramuscular nunca foi avaliada, por conseguinte, a sua formação utilizando esta via de administração não pode ser excluída.

Nos ratos, uma dose oral de 12 mg/kg/dia de tiicolquicosido causou malformações graves juntamente com fetotoxicidade (atrasos no crescimento, morte do embrião, problemas da taxa de distribuição de género). A dose sem efeitos tóxicos foi de 3 mg/kg/dia.

Em coelhos, o tiicolquicosido apresentou maternotoxicidade a partir de 24 mg/kg/dia. Além disso, foram observadas anomalias menores (costelas supranumerárias, atrasos na ossificação).

Num estudo de fertilidade realizado em ratos, não foi observado qualquer problema de fertilidade em doses até 12 mg/kg/dia, isto é, em níveis de doses que não induzam qualquer efeito clínico. O tiicolquicosido e respetivos metabolitos exercem atividade aneugénica em diferentes níveis de concentração, o que representa um fator de risco de problemas de fertilidade nos humanos.

O potencial carcinogénico não foi avaliado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente <e equipamento especial para utilização, administração ou implantação>

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

30 comprimidos/cápsulas para a dose de 4 mg e 14 comprimidos/cápsulas para a dose de 8 mg.

10 frascos / ampolas para a dose de 4 mg / 2 ml.

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem secundária para cápsulas duras, comprimidos/comprimidos orodispersíveis e solução injetável

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

4 mg

[até 30] cápsulas duras

[até 30] comprimidos

8 mg

[até 14] cápsulas duras

[até 14] comprimidos orodispersíveis

4 mg/2 ml

[até 10] frascos/ampolas

FOLHETO INFORMATIVO

[o texto abaixo deve ser inserido]

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

[...]

FI

Folheto informativo: Informação para o doente

1. O que é X e para que é utilizado

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

Este medicamento é um relaxante muscular. É utilizado em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos como um tratamento adjuvante para contrações musculares dolorosas. É utilizado para episódios agudos relacionados com a coluna vertebral.

2. O que precisa de saber antes de tomar X

[o texto abaixo deve ser inserido]

Não tome X se:

- se tem alergia ao tiocolquicosido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se está grávida, se puder ficar grávida ou pensar que pode estar grávida
- se é uma mulher com potencial para engravidar que não utiliza métodos contraceptivos
- se estiver a amamentar

Advertências e precauções

[...]

Respeite rigorosamente as doses e duração do tratamento detalhadas na secção 3. Não deverá utilizar este medicamento numa dose superior ou durante mais tempo do que 7 dias (*para formas orais*)/5 dias (*para formas IM*). Isto porque um dos produtos que se formam no seu corpo ao tomar tiocolquicosido em doses elevadas poderá causar danos em algumas células (número anormal de cromossomas). Isto foi provado em estudos com animais e estudos em laboratório. Em humanos, este tipo de danos em células é um fator de risco para o cancro, lesões em fetos e problemas de fertilidade nos homens. Fale com o seu médico se tiver mais perguntas.

O médico irá informá-lo sobre todas as medidas relacionadas com uma contraceção eficaz e acerca do risco potencial de uma gravidez.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 16 anos devido a preocupações com a segurança.

Gravidez, amamentação e fertilidade

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

Não tome este medicamento se:

- está grávida, se puder ficar grávida ou se pensa poder estar grávida
 - é uma mulher com potencial para engravidar que não utiliza métodos contraceptivos
- Isto porque este medicamento poderá causar lesões no feto. Não tome este medicamento se estiver a amamentar. Isto porque o medicamento passa para o leite materno.

Este medicamento pode causar problemas de fertilidade nos homens devido ao danos potenciais nos espermatozoides (número anormal de cromossomas). Este facto baseia-se em estudos laboratoriais (ver secção 2 “Advertências e precauções”).

3. Como tomar X

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

Tome este medicamento exatamente de acordo como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- *Para a formulação oral 4 mg e 8 mg:*
A dose recomendada e máxima é de 8 mg a cada 12 horas (isto é, 16 mg por dia). A duração do tratamento está limitada a 7 dias consecutivos.
- *Para a formulação intramuscular:*
A dose recomendada e máxima é de 4 mg a cada 12 horas (isto é, 8 mg por dia). A duração do tratamento está limitada a 5 dias consecutivos.
- *Para ambas as formulações oral e intramuscular:*
Não exceda as doses recomendadas e a duração do tratamento.

Este medicamento não deve ser utilizado para tratamento de longa duração (ver secção 2 “Advertências e precauções”).

Utilização em crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 16 anos devido a questões de segurança.

Se tomar mais X do que deveria

Se tomar acidentalmente mais X do que deveria, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de tomar X

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

[este texto deve ser inserido]

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

[...]

[o texto abaixo deve ser inserido]

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*. Ao

comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

[*Para o material impresso, ver o document de orientação do template QRD **anotado**.]

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

[o texto atualmente aprovado deve ser eliminado e substituído pelo seguinte]

30 comprimidos/cápsulas para a dose de 4 mg e 14 comprimidos/cápsulas para a dose de 8 mg.
10 frascos / ampolas para a dose de 4 mg / 2 ml.

Anexo IV

Condições para as Autorizações de Introdução no Mercado

Condições para a Autorização de Introdução no Mercado

As autoridades nacionais competentes do(s) Estado(s)-Membro(s) coordenado(s) pelo(s) Estado(s)-Membro(s) de referência, se aplicáveis, devem assegurar que as seguintes condições são satisfeitas pelo(s) titular(es) da(s) AIM:

| Condições | Data |
|---|---|
| Os titulares das AIM devem fazer circular a DHPC acordada em coordenação com as ANC, segundo o plano de ação acordado pelo CHMP. | Um período de 30 dias a contar da decisão da CE |
| Os titulares das AIM devem submeter um plano de gestão dos riscos (incluindo elaboração de DUS e materiais educacionais, ver também abaixo) no formato da UE. | Um período de 2 meses a contar da decisão da CE |
| O tiocolquicosido participa no projeto de sincronização de RPS dos Diretores das Agências de Medicamentos. O(s) titular(es) da AIM deve(m) submeter o RPS seguinte até: | 4 de julho de 2015 |
| O(s) titular(es) da AIM deve(m) fornecer, no âmbito da apresentação do plano de gestão dos riscos, um protocolo para o estudo de utilização do medicamento para caracterizar as práticas de prescrição para os medicamentos durante o uso clínico típico em grupos representativos de prescritores e para avaliar os principais motivos da prescrição. Relatório final do estudo até: | Novembro de 2017 |
| Os titulares das AIM devem fornecer, no âmbito do plano de gestão dos riscos, material educacional para prescritores e doentes. Este reforçará os riscos e as advertências das reações de genotoxicidade. | Um período de 2 meses a contar da decisão da CE |