



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. Januar 2014
EMA/40615/2014

Die Europäische Arzneimittel-Agentur empfiehlt Anwendungsbeschränkungen für Thiocolchicosid zum Einnehmen oder als Injektion

Das Arzneimittel sollte nur in niedrigen Dosen zur zusätzlichen kurzfristigen Linderung schmerzhafter Muskelkontrakturen angewendet werden

Am 21. November 2013 empfahl der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur, dass die zugelassenen Anwendungsgebiete für Thiocolchicosid-haltige Arzneimittel zum Einnehmen oder als Injektion in der gesamten Europäischen Union (EU) beschränkt werden sollten. Diese Arzneimittel werden von nun an nur noch als Zusatztherapie bei schmerzhaften Muskelkontrakturen (dauerhafte Anspannung des Muskelgewebes) aufgrund von Wirbelsäulenerkrankungen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren empfohlen. Darüber hinaus sollte die Dosis von Thiocolchicosid zum Einnehmen oder als Injektion beschränkt werden.

Thiocolchicosid ist ein Muskelrelaxans, das im Zuge nationaler Verfahren in mehreren EU-Mitgliedstaaten¹ zum Einnehmen oder als Injektion in die Muskeln zur Behandlung schmerzhafter Muskelerkrankungen zugelassen wurde.

Die Überprüfung von Thiocolchicosid wurde von der italienischen Arzneimittelzulassungsbehörde AIFA eingeleitet. Der Grund waren neue experimentelle Nachweise dafür, dass Thiocolchicosid im Körper in einen Metabolit umgewandelt wurde, der als M2 oder SL59.0955 bezeichnet wird und die sich teilenden Zellen schädigen könnte, was zu Aneuploidie (eine abnorme Zahl oder Anordnung der Chromosomen) führen könnte. Infolgedessen forderte die AIFA den CHMP auf, das Sicherheitsprofil dieser Arzneimittel zu untersuchen und zu prüfen, welche regulatorischen Maßnahmen angemessen sein könnten.

Der CHMP überprüfte die Nachweise, einschließlich der Meinungen von Experten auf dem Gebiet der Arzneimittelsicherheit, und schlussfolgerte, dass Aneuploidie bei M2-Konzentrationen auftreten könnte, die nicht viel größer als jene sind, die nach den empfohlenen Dosen von Thiocolchicosid zum Einnehmen beobachtet wurden. Aneuploidie ist ein Risikofaktor für eine Schädigung des sich entwickelnden Fetus und eingeschränkte männliche Fertilität und könnte theoretisch das Krebs-Risiko erhöhen. Der CHMP empfahl daher Maßnahmen zur Sicherstellung, dass Thiocolchicosid-haltige Arzneimittel so sicher wie möglich angewendet werden. Hierzu zählen bei oraler Gabe oder Anwendung als Injektion die Beschränkung der Höchstdosis sowie der Anzahl der Behandlungstage. Die Anwendung ist auch in der Schwangerschaft und Stillzeit, bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht

¹ Frankreich, Griechenland, Italien, Malta, Portugal, Spanien, Tschechische Republik und Ungarn.



verhüten, sowie bei Kindern oder im Fall von chronischen (lang andauernden) Erkrankungen kontraindiziert. Die Zubereitungen zur lokalen Anwendung auf der Haut, welche zu keinen bedeutenden M2-Konzentrationen im Körper führen, sind nicht von dieser Überprüfung betroffen.

Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die es billigte und am 17. Januar 2014 in eine endgültige EU-weit rechtlich bindende Entscheidung umwandelte.

Informationen für Patienten

- Thiocolchicosid ist ein Arzneimittel, das in einigen EU-Ländern für Erkrankungen im Zusammenhang mit Muskelschmerzen angewendet wird.
- Neue Nachweise haben gezeigt, dass Thiocolchicosid im Körper in eine Substanz, sogenanntes M2, umgewandelt wird, die in ausreichenden Mengen das Erbgut der Zellen beeinflussen kann. Dies führt zu Anomalien der Zahl oder Anordnung der Chromosomen, was bei Männern die Fruchtbarkeit verringern und während der Schwangerschaft die Entwicklung des Kindes im Mutterleib beeinträchtigen kann. Theoretisch könnte eine langfristige Aussetzung des Körpers gegenüber dem Arzneimittel das Krebs-Risiko erhöhen, obwohl derzeit keine Evidenz dafür vorliegt.
- Um die M2-Konzentrationen im Körper und alle damit verbundenen Risiken zu minimieren, werden Thiocolchicosid-haltige Arzneimittel jetzt nur noch für die kurzfristige Anwendung als Ergänzung zu anderen Schmerzbehandlungen von dauerhaften Anspannungen der Muskeln im Zusammenhang mit Problemen mit der Wirbelsäule bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren empfohlen.
- Die Behandlung sollte von nun an nur noch 7 Tage lang oral angewendet oder 5 Tage lang in den Muskel injiziert werden. Patienten, die Thiocolchicosid zur Behandlung lang andauernder Erkrankungen einnehmen, sollten ihre Behandlung beim nächsten geplanten Termin von ihrem Arzt überprüfen lassen.
- Sie dürfen Thiocolchicosid-haltige Arzneimittel in keinem Fall einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Frauen, die schwanger werden könnten, müssen verhüten, wenn sie diese Arzneimittel einnehmen.
- Thiocolchicosid-haltige Arzneimittel sind auch zur Anwendung auf der Haut erhältlich. Diese Arzneimittel führen jedoch nicht zu den gleichen Konzentrationen von M2 im Körper und man geht davon aus, dass sie das Erbgut von Zellen nicht beeinflussen. Diese Arzneimittel sind daher nicht von diesen Empfehlungen betroffen.
- Patienten, die Fragen haben, sollten diese mit ihrem Arzt oder Apotheker besprechen.

Informationen für medizinisches Fachpersonal

- Systemisches Thiocolchicosid wird nur noch als adjuvante Therapie bei akuten Muskelkontrakturen bei Wirbelsäulenpathologien bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren empfohlen.
- Es wird nicht zur Langzeitbehandlung von chronischen Erkrankungen empfohlen.
- Die empfohlene orale Höchstdosis beträgt 8 mg alle 12 Stunden; die Behandlungsdauer sollte nicht mehr als sieben aufeinander folgende Tage betragen. Bei intramuskulärer Anwendung sollte die Höchstdosis 4 mg alle 12 Stunden bis zu 5 Tage lang betragen.
- Thiocolchicosid-haltige Arzneimittel sollten nicht während der Schwangerschaft und der Stillzeit sowie nicht bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Verhütungsmaßnahmen anwenden, angewendet werden.

- Bei Patienten, die mit systemischem Thiocolchicosid behandelt werden, sollte beim nächsten routinemäßigen Arzttermin die Behandlung überprüft und geeignete alternative Behandlungen in Erwägung gezogen werden.
- Apotheker sollten Patienten mit Dauerrezept an ihre behandelnden Ärzte verweisen.
- Verschreibende Ärzte werden ein Schreiben mit weiteren Informationen über die Beschränkung der Anwendungsgebiete von systemischem Thiocolchicosid erhalten. Aufklärungsmaterialien für verschreibende Ärzte und Patienten werden ebenfalls erstellt.
- Die aktuellen Ergebnisse gelten nicht für topische Zubereitungen von Thiocolchicosid.

Die Empfehlungen des Ausschusses beruhen auf einer Überprüfung der verfügbaren Daten aus präklinischen und klinischen Studien, der veröffentlichten Literatur und Erfahrungen nach der Markteinführung sowie auf Beratungen durch eine Sachverständigengruppe für Arzneimittelsicherheit. Präklinische Studien wiesen darauf hin, dass der Thiocolchicosid-Metabolit 3-Demethylthiocolchicin (M2, SL59.0955) bei sich teilenden Zellen bei Expositionsspiegeln, die nicht viel größer als jene sind, die im Körper bei den empfohlenen oralen Höchstdosen erreicht werden, mit Aneuploidie (Abweichungen bei der Chromosomenzahl und Verlust der Heterozygotie) assoziiert sein könnte. Aneuploidie ist ein bekannter Risikofaktor für Teratogenität, Embryotoxizität oder spontane Fehlgeburten sowie eingeschränkte männliche Fertilität. Theoretisch ist auch das Krebs-Risiko erhöht, obwohl jedes signifikant erhöhte Krebs-Risiko im Allgemeinen von einer Langzeit-Exposition gegenüber der krankheitserregenden Substanz abhängen würde. Thiocolchicosid-Metaboliten wurden nicht mit Mutagenität (Veränderungen an den Genen) oder Klastogenität (strukturelle Schäden an Chromosomen) assoziiert. Der Ausschuss kam zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels vor dem Hintergrund der aktuellen Evidenz weiterhin positiv ist, sofern geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung getroffen werden, einschließlich der Beschränkung der Höchstdosis und der Anwendungsdauer sowie der Angabe der Gegenanzeigen während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Thiocolchicosid wird als Muskelrelaxans zur Behandlung schmerzhafter Muskelerkrankungen angewendet. Es wird angenommen, dass es auf Rezeptoren im Nervensystem, die an der Regulation der Muskelfunktion beteiligt sind, wirkt.

Thiocolchicosid wurde in Frankreich, Griechenland, Italien, Malta, Portugal, Spanien, der Tschechischen Republik und Ungarn über nationale Verfahren zugelassen. Es ist zum Einnehmen oder als Injektion in die Muskeln erhältlich. In einigen Ländern ist es auch als Zubereitungen zur Anwendung auf die Haut erhältlich. Diese Zubereitungen sind jedoch nicht von dieser Überprüfung betroffen.

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung systemischer Thiocolchicosid-haltiger Arzneimittel wurde am 15. Februar 2013 auf Ersuchen von Italien gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Sie erfolgte aufgrund neuer Evidenz aus experimentellen Studien, die von einem Zulassungsinhaber durchgeführt wurden und auf Auswirkungen auf die Chromosomen durch einen Metabolit von Thiocolchicosid hinweisen. Die italienische Arzneimittelbehörde ersuchte daher den CHMP um eine umfassende Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses systemischer Thiocolchicosid-haltiger Arzneimittel sowie um ein Gutachten

darüber, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für diese Arzneimittel in der gesamten Europäischen Union aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die am 17. Januar 2014 eine endgültige EU-weit rechtlich bindende Entscheidung verabschiedete.

Kontaktinformationen unserer Pressereferenten

Monika Benstetter oder Martin Harvey

Tel.: +44 (0) 20 7418 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu