

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung Thiocolchicosid-haltiger Arzneimittel zur systemischen Anwendung (siehe Anhang I)

Thiocolchicosid (TCC) ist ein semisynthetisches sulfuriertes Colchicosid-Derivat mit muskelentspannender pharmakologischer Wirkung. Muskelrelaxanzien sind eine von vielen Behandlungen, die derzeit beim Management von nicht spezifischen Schmerzen im unteren Rücken angewendet werden. TCC ist zur Behandlung schmerzhafter Muskelkontrakturen in verschiedenen Bereichen angezeigt. TCC-haltige Arzneimittel werden von verschreibenden Ärzten in den betroffenen Mitgliedstaaten (siehe Anhang I) weitläufig angewendet und ihr Nutzen ist in der klinischen Praxis anerkannt.

Nachdem ein Unternehmen eine klinische Phase-I-Studie zu TCC aufgrund neuer nicht klinischer Befunde abgebrochen hatte, forderte die italienische Arzneimittelbehörde (AIFA) von einem der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von TCC weitere Untersuchungen zum genotoxischen Potenzial von TCC und insbesondere seiner Metaboliten an. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, präklinische *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien zum genotoxischen Potenzial der Metaboliten von TCC durchzuführen. Die Ergebnisse aus einer der Studien zu den Metaboliten (Metabolit SL59.0955, M2) ließen Bedenken aufkommen: Neue Daten zur aneugenischen Wirkung des Metaboliten M2 von TCC, die aus den eingereichten präklinischen Studien abgeleitet wurden, wiesen auf ein genotoxisches Potenzial hin.

Angeichts der oben aufgeführten Punkte forderte Italien den CHMP am 15. Februar 2013 gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG auf, die oben genannten Bedenken in Bezug auf Aneuploidie und ihre Wirkung auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis TCC-haltiger Arzneimittel zur systemischen Anwendung zu beurteilen. Der CHMP wurde aufgefordert, ein Gutachten darüber zu erstellen, ob die Anwendungsgebiete TCC-haltiger Arzneimittel beschränkt und/oder andere regulatorische Maßnahmen ergriffen werden sollten. Am 21. Februar 2013 leitete der CHMP ein Befassungsverfahren für TCC-haltige Arzneimittel ein.

Aneuploidie (Abweichungen bei der Chromosomenzahl und Verlust der Heterozygotie) ist als potenzieller Risikofaktor für Krebs bei Einfluss auf somatische Zellen und Teratogenität, Embryotoxizität/spontane Fehlgeburten und eingeschränkte männliche Fertilität bei Einfluss auf Keimzellen anerkannt.¹ Zur Überprüfung dieses Risikos legten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Analyse dieses genotoxischen Potenzials für jede systemische Art der Anwendung sowie eine Analyse möglicher Risikofaktoren, einschließlich relevanter Kriterien, wie etwa Dosis und Behandlungsdauer, vor. Der CHMP überprüfte alle verfügbaren Daten aus präklinischen und klinischen Studien, der Literatur und der Erfahrung nach der Markteinführung zu Aneuploidie bezüglich TCC-haltiger Arzneimittel zur systemischen Anwendung. Eine einschlägige Zusammenfassung ist im Folgenden aufgeführt.

Präklinische Studien

Die präklinische Entwicklung von TCC fand hauptsächlich während der 1980er-Jahre statt und wurde in den 1990er-Jahren ergänzt, um den europäischen Richtlinien in Bezug auf nicht klinische Unterlagen für gemischte Zulassungsanträge (CPMP/SWP/799/95) zu entsprechen und einen neuen aktiven Metaboliten, SL18.0740 (M1), der damals identifiziert wurde, zu untersuchen. Nachfolgende Sicherheitsbeurteilungen, die sich auf das genotoxische Potenzial konzentrierten, wurden 2001² und 2003³ durchgeführt.

Nach Abbrechen der oben genannten klinischen Phase-I-Studie zu TCC wurde das genotoxische Potenzial des Aglycon-Metaboliten SL59.0955 (M2) weitergehend untersucht. In den Jahren 2011 und 2012 wurden neue Studien zur Genotoxizität der Muttersubstanz (TCC), ihrem zirkulierenden Hauptmetaboliten SL18.0740 und dem Aglycon-Metaboliten SL59.0955 durchgeführt.

Daten zur Genotoxizität von TCC und seinem zirkulierenden Hauptmetaboliten SL18.0740 (M1)

Es wurden verschiedene Studien zur genetischen Toxikologie mit TCC und seinem identifizierten Hauptmetaboliten 3-O-glucuronidiertes Aglycon (SL18.0740), bei dem es sich um den aktiven Metaboliten handelt, durchgeführt.

¹ Parry 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002

² Kirkland DJ Et al. 2001

³ Gouy D., 2003

Man kam zu dem Schluss, dass M1 (SL18.0740) weder ein mutagenes (Genmutationen) noch ein klastogenes (strukturelle Chromosomenschäden) Potenzial aufweist, jedoch in der Lage ist, Aneuploidie (numerische Chromosomenschäden) zu induzieren. Allerdings definierte eine Nachbeobachtungsstudie (*In-vivo*-Mikrokern-Test) eine Dosierung ohne Wirkung (*No-Effect-Level*) von 39,6 mg/kg. Dies wurde mit einer M1-Plasma-AUC von 4 073 ng*h/ml assoziiert, welche um mehr als das 20-Fache höher ist als eine M1-Exposition, die beim Menschen nach einer oralen TCC-Dosis von 8 mg zweimal täglich (175 ng*h/ml nach 30 min) beobachtet wurde.

Daher erachtete der CHMP auf Grundlage der oben genannten verfügbaren Daten die Sicherheitsmargen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von TCC und SL18.0740 (M1) als akzeptabel.

Genotoxizitätsdaten zum Aglycon-Metaboliten SL59.0955 (M2)

Da zuvor keine relevanten Studien zur genetischen Toxikologie mit dem Aglycon-Metaboliten SL59.0955 durchgeführt worden waren, wurden ergänzende Studien (Assays der Chromosomenschäden) durchgeführt, um das genotoxische Profil dieses Metaboliten und seine Fähigkeit, Aneuploidie zu induzieren, in nicht klinischen *In-vitro*- (bis zu 600 µg/ml) und *In-vivo*-Tests (bis zu 150 mg/kg) zu untersuchen:

- ein *In-vitro*-Mikrokern-Test in einer primären Kultur menschlicher Lymphozyten mit dem Aglycon-Metaboliten (SL59.0955) mit Centromerfärbung (Whitwell J., 2012);
- ein *In-vivo*-Mikrokern-Test an Ratten-Knochenmark nach oraler Verabreichung des Aglycon-Metaboliten (SL59.0955) an Ratten mit Centromerfärbung und eine vollständige Beurteilung der Exposition gegenüber SL59.0955 und dem Metaboliten 3-O-glucuronidiertes Aglycon (SL18.0740), um die Expositionsgrenze besser zu beurteilen (Wase K., Oktober 2012).

Der *In-vitro*-Mikrokern-Test bei menschlichen Lymphozyten zeigte, dass M2 in Kulturen menschlicher Lymphozyten aus peripherem Blut unter allen Behandlungsbedingungen Mikrokerne induzierte. Eine nachfolgende Analyse des Mechanismus mithilfe eines *FisH*-Tests mit Pan-Centromerfärbung mit DNS-Proben zeigte, dass Mikrokerne unter allen Behandlungsbedingungen vorherrschend über einen aneugenischen (numerische Chromosomenanomalie) Mechanismus gebildet wurden; Aneuploidie wurde durch die Centromerfärbung eindeutig nachgewiesen.

Unter Assay-Bedingungen wurden auch das *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) und *Lowest Observed Adverse Effect Level* (LOAEL) berücksichtigt, es wurde jedoch anerkannt, dass eine Chromosomen-Non-Disjunction (Fehlsegregation) der angemessenste Endpunkt für eine Untersuchung zur Feststellung der Wirkung bei geringen Dosen von Spindelgiften ist. Bezüglich der Feststellung von Schwellendosen für eine Aneuploidie-Induktion konnten keine Schlüsse gezogen werden.

Beim *In-vivo*-Mikrokern-Test an Ratten-Knochenmark nach einmal täglicher oraler Verabreichung von M2 an 2 aufeinanderfolgenden Tagen bei Dosen von 25, 50, 70, 100 oder 150 mg/kg/Tag war der Mikrokern-Test an Ratten-Knochenmark bei Männchen negativ. Bei den Weibchen wurde bei Dosen von 25, 50, 70 und 100 mg/kg/Tag basierend auf den Daten des Mittels der Gruppe und der Einzeltiere ein positives Ansprechen verzeichnet. Genotoxische Mechanismen, wie etwa Aneuploidie, einschließlich Zellteilung und Nicht-DNS-Ziele, treten bekanntermaßen oberhalb einer bestimmten Expositionsgrenze auf. Aber es wurden kein NOAEL für aneugene Wirkungen bei weiblichen Ratten (LOEL = 25 mg/kg) und keine eindeutige dosisbedingte Wirkung festgestellt, da nur leichte Unterschiede bei der Exposition (AUC_{0-24} und C_{max}) für 3-Demethylthiocolchicin (SL59.0955) bei den verschiedenen Dosen bei Männchen und Weibchen beobachtet wurden. Darüber hinaus zeigten die Männchen und Weibchen nur einen leichten geschlechtsspezifischen Unterschied bei der Exposition. Folglich konnte keine Sicherheitsmarge errechnet werden. Die aneugene Wirkung wurde bei einem LOEL, das nur 1,6 x der menschlichen C_{max} und 4,1 x der AUC (8 mg zweimal täglich, Per Os (PO)) entspricht, beobachtet.

Nach parenteraler Anwendung ist zu erwarten, dass die Plasma-Konzentrationen viel niedriger sind, da die M2-Umwandlung nach oraler Verabreichung hauptsächlich über den intestinalen Metabolismus erfolgt. Ob die Exposition gegenüber M2 allerdings unter der Grenze einer Aneugenizität (einschließlich einer hinreichenden Sicherheitsmarge) liegt, ist nicht bekannt, da M2 in den verfügbaren klinischen Studien zur Kinetik nicht analysiert wurde.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse der oben erwähnten präklinischen Studien zeigten, dass M2 (SL59.0955) *in vitro* und *in vivo* Mikrokerne induzierte, die unter allen Behandlungsbedingungen über einen vorherrschend aneugenischen Mechanismus gebildet wurden. In den 2 durchgeführten präklinischen *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien wurden die Befunde (Anstieg der Inzidenz von Zellen mit Mikrokernen) bei Konzentrationen/Expositionen beobachtet, die nahe an

den Expositionen liegen, die beim Menschen bei therapeutischen Dosen gemessen wurden. Der CHMP war daher der Ansicht, dass die verfügbaren Daten es zulassen, eine eindeutige aneugene Wirkung des Thiocolchicosid-Metaboliten M2 bei Konzentrationen, die dem 4-Fachen der menschlichen Exposition im Plasma nach oraler Behandlung mit 8 mg TCC zweimal täglich (empfohlene Dosis) entsprechen, ab Dosen von 25 mg/kg zu bestätigen. Die eingereichten Daten erlauben es nicht, ein NOEL für Aneuploidie festzulegen. Daher kann das Potenzial eines Risikos für den Menschen nicht ausgeschlossen werden.

Klinische Sicherheit

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichten klinische Prüfungen und spontane Berichte, die nach der Markteinführung erfasst wurden, ein.

Klinische Studien

Bei einer Überprüfung der klinischen Prüfungen und der Literatur wurden keine Fälle von Krebs, angeborenen Anomalien, spontanen Fehlgeburten oder eingeschränkter männlicher Fertilität gefunden.

Erfahrung nach der Markteinführung

Es wurden spontane Fälle nach der Markteinführung auf Grundlage von Berichten gesammelt, die in 2 globalen Pharmakovigilanzdatenbanken der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfasst wurden (Stichtage: 15. Februar 2013 bzw. 29. April 2013).

In der ersten Datenbank wurden 11 Fälle von gleichzeitiger Exposition während der Schwangerschaft berichtet:

- 6 Fälle von angeborenen Anomalien (d. h. 1 Fall von multiplen Missbildungen, die zu einem Abort führten, 1 Fall von Lungenhypoplasie, 1 Fall von Gaumenspalte, 1 Fall von Spina bifida, 1 Fall von Poland-Syndrom und 1 Fall von persistierendem Ductus arteriosus),
- 4 Fälle spontaner Fehlgeburten,
- 1 Fall von drohender Frühgeburt.

In den Berichten über die Überprüfung der Fälle von 2004 bis zum 29. April 2013 aus der zweiten Datenbank wurden 23 Fälle von gleichzeitiger Exposition während der Schwangerschaft und/oder Exposition *in utero* angegeben:

- 20 Fälle aufgrund einer Exposition während der Embryonalphase, davon
 - o 2 Fälle von teratogenen Wirkungen (Missbildungen) im Zusammenhang mit einer Exposition in der frühen Schwangerschaft (das erste Viertel ist der Zeitraum, in dem das Risiko am höchsten ist),
 - o 4 Fälle, die zu einem Abort führten (3 spontane Fehlgeburten und 1 freiwilliger Schwangerschaftsabbruch ohne medizinischen Grund),
 - o 5 Fälle mit einer positiven Entwicklung (keine Wirkung auf das Neugeborene),
 - o 9 Fälle mit unbekannter Entwicklung der Schwangerschaft aufgrund fehlender Dokumentation.
- 1 Fall aufgrund einer Exposition während der Fetalphase (d. h. 1 Fall von fetotoxischen Effekten, die einen Einfluss auf das fetale bzw. neonatale Wachstum oder auf die histologische oder funktionelle Reifung bestehender Organe hatten (der Zeitraum, in dem das größte Risiko beginnt, ist das zweite Viertel der Schwangerschaft)),
- und 2 Fälle mit unbekanntem Expositionszeitraum:
 - o 1 Fall von teratogenen Wirkungen (Missbildungen) im Zusammenhang mit einer Exposition in der frühen Schwangerschaft,
 - o 1 Fall mit unbekannter Entwicklung der Schwangerschaft aufgrund fehlender Dokumentation.

Es wurden keine Fälle von neonatalen Effekten im Zusammenhang mit einer Exposition in der späten Schwangerschaft oder während der Entbindung erfasst.

Der CHMP ist der Ansicht, dass die klinische Evidenz aus den von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen berichteten Fällen, welche die Folgen von Aneuploidie beim Menschen betreffen, keine endgültigen Schlussfolgerungen zulässt. Aneuploidie ist eine häufige Eigenschaft von Krebszellen. Allerdings ist es noch umstritten, ob Aneuploidie eine Mitursache oder vielmehr eine Folge neoplastischer Transformationen ist. Darüber hinaus könnte das Fehlen von Evidenz für den Zusammenhang zwischen der Anwendung von TCC und Krebs auf die Schwierigkeit

zurückzuführen sein, einen Kausalzusammenhang zwischen dem Arzneimittel und der eventuell erst Jahre nach der Einnahme auftretenden Wirkung herzustellen. In den meisten Fällen ist die Behandlung kurzfristig und wird von Ärzten und Patienten nicht als mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden wahrgenommen. Daher ist es schwierig, einen Kausalzusammenhang zwischen dem Auftreten von Krebs und der Behandlung herzustellen.

Der CHMP stellte auch fest, dass die begrenzte Anzahl an Fällen von Missbildungen/embryofetalen Toxizitäten auf die Tatsache zurückgeführt werden kann, dass das Arzneimittel in den meisten Mitgliedstaaten während der Schwangerschaft kontraindiziert ist.

Unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Daten gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass eine Kausalität nicht ausgeschlossen werden kann und Aneuploidie aus theoretischen Gründen als Risikofaktor für Krebs erachtet werden sollte.

Der CHMP war daher der Ansicht, dass Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden sollten, um den Risiken von Teratogenität, Embryotoxizität/spontanen Fehlgeburten, eingeschränkter männlicher Fertilität und Krebs entgegenzuwirken.

- Erstens, da der TCC-Metabolit M2 bei Expositionsspiegeln nahe den therapeutischen Expositionsspiegeln beim Menschen erwiesenermaßen aneugen ist, war der CHMP der Auffassung, dass die Dosis beschränkt (auf 8 mg zweimal täglich PO und 4 mg zweimal täglich i.m.) und eine Langzeitanwendung vermieden werden sollte. Daher war der CHMP der Ansicht, dass das Anwendungsgebiet „*Parkinson-Krankheit und arzneimittelinduziertes Parkinson-Syndrom unter besonderer Berücksichtigung des neurodyslektischen Syndroms*“ entfernt werden sollte, da es sich hierbei um eine Indikation mit chronischer Anwendung handelt. Der CHMP gelangte auch zu der Auffassung, dass die Anwendung von TCC während der Pubertät (12 bis 16-18 Jahre) aufgrund des potenziellen Risikos für Unfruchtbarkeit vermieden werden sollte. Die Anwendung des Arzneimittels sollte daher auf akute Erkrankungen bei Patienten ab 16 Jahren begrenzt sein. Eine aktualisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit Beschränkung der Anwendung und Behandlungsdauer wurde entsprechend befürwortet. Beruhend auf der häufigen Anwendung bei akuten Erkrankungen wurden andere Empfehlungen für die Dosierung in Form einer Begrenzung der Behandlungsdauer auf 7 Tage im Falle einer oralen Verabreichung und auf 5 Tage im Falle einer i.m. Verabreichung aufgenommen. Es wurde außerdem eine Bezugnahme auf die zulässige Höchstdosis empfohlen. Abschließend wurde angesichts der Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten M2 ein Abstand von 12 Stunden zwischen 2 aufeinanderfolgenden Gaben gefordert. Die entsprechenden Abschnitte der Produktinformationen wurden demgemäß aktualisiert. Darüber hinaus war der CHMP der Ansicht, dass die Packungsgrößen dem empfohlenen neuen Behandlungstageschema entsprechend beschränkt werden sollten (bis zu 30 Tabletten oder Kapseln/4-mg-Packung, bis zu 14 Tabletten oder Kapseln/8-mg-Packung und bis zu 10 Flaschen/Ampullen).
- Teratogenität wurde als wichtiges identifiziertes Risiko klassifiziert. Um den Risiken von Teratogenität und Embryotoxizität/spontanen Fehlgeburten entgegenzuwirken, vereinbarte der CHMP, dass TCC während der gesamten Schwangerschaft, Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, kontraindiziert sein sollte. Änderungen an den Abschnitten der Produktinformationen mit den Warnhinweisen und zur Schwangerschaft und Stillzeit wurden ebenfalls befürwortet.
- Karzinogenität und beeinträchtigte Fertilität werden als wichtige potenzielle Risiken kategorisiert. Bezüglich der Risiken für männliche Unfruchtbarkeit: Erhöhte Aneuploidie bei den Chromosomen des Spermiums ist bekanntermaßen mit männlicher Unfruchtbarkeit assoziiert. Allerdings wurden größere Bedenken bezüglich des potenziellen Risikos fetaler Anomalien aufgrund erhöhter Aneuploidie des Spermiums als bezüglich männlicher Unfruchtbarkeit per se erhoben. Aufgrund der Behandlungsbedingungen bei TCC (kurzfristig, potenziell aneugen bei Höchstdosen) sind die Wirkungen auf die männliche Fertilität niedrig und eine schnelle Rückkehr zu normalen Spiegeln ist zu erwarten. Eine Änderung an den Produktinformationen wurde vereinbart, um diesen Bedenken entgegenzuwirken.
- Abschließend wurde festgestellt, dass die Evidenz für Karzinogenität aneugener Mittel begrenzt ist. Ein signifikanter Anstieg des Krebsrisikos würde im Allgemeinen von einer langfristigen/chronischen Exposition/Dosierung des aneugen Mittel abhängen. Karzinogenität ist ein wichtiges potenzielles Risiko. Um diesem entgegenzuwirken, wurden die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (Anwendungsgebiet auf akute

Erkrankungen beschränkt, Behandlungsdauer auf 7 aufeinanderfolgende Tage begrenzt, Vermeiden einer Langzeitanwendung) vom CHMP als angemessen erachtet.

Der CHMP war der Ansicht, dass eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) erforderlich ist, um über das Ergebnis der vorliegenden Überprüfung, einschließlich der Aktualisierungen des Anwendungsgebiets, und die klinische Anwendung dieser Arzneimittel (kurzfristig) zu informieren und das genotoxische Risiko zu verdeutlichen. Den zuständigen nationalen Behörden werden ein Risikomanagementplan (RMP) gemäß den vereinbarten Zeitplänen und alle 3 Jahre regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs) vorgelegt. Darüber hinaus überprüfte der CHMP die PSUR-Häufigkeit für TCC-haltige Arzneimittel zur systemischen Anwendung und forderte, dass die PSURs alle 3 Jahre (anstatt alle 13 Jahre wie derzeit empfohlen) eingereicht werden. Es sollte eine kontinuierliche Überwachung jeglicher Sicherheitssignale im Zusammenhang mit Aneuploidie (d. h. Teratogenität, embryofetale Toxizität/spontane Fehlgeburten, beeinträchtigte männliche Fertilität und Krebs) erfolgen und über Schwangerschaften berichtet werden, um strukturierte Daten zur unbeabsichtigten Exposition gegenüber dem Arzneimittel zu erfassen. Im RMP sollte ein Modell des Formulars der oben erwähnten Berichte über Schwangerschaften enthalten sein und es sollte ein Bericht über diese erfassten Daten als Teil der PSURs eingereicht werden.

Außerdem forderte der CHMP eine Studie zur Arzneimittelanwendung zur besseren Charakterisierung der Verschreibungspraxis für diese Arzneimittel im Zuge der typischen klinischen Anwendung in repräsentativen Gruppen verschreibender Ärzte und zur Beurteilung der Hauptgründe für eine Verschreibung. Diese Studie zur Arzneimittelanwendung sollte über einen Zeitraum von 3 Jahren laufen. Der Prüfplan sollte ebenfalls in den RMP aufgenommen werden.

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass den zuständigen nationalen Behörden Informationsmaterialien für verschreibende Ärzte und Patienten, in denen die Risiken und Warnhinweise für genotoxische Reaktionen betont werden, ebenfalls als Teil des RMP vorgelegt werden.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der CHMP gelangte nach Feststellung der oben genannten Punkte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis TCC-haltiger Arzneimittel, die zur Begleitbehandlung schmerzhafter Muskelkontrakturen bei akuten Rückenpathologien bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren angezeigt sind, vorbehaltlich der vereinbarten Beschränkungen, Warnhinweise, anderen Änderungen an den Produktinformationen, zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Gründe für die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Thiocolchicosid-haltige Arzneimittel zur systemischen Anwendung (siehe Anhang I).
- Der Ausschuss berücksichtigte alle verfügbaren Daten aus präklinischen Studien, klinischen Studien, pharmakoepidemiologischen Studien, der veröffentlichten Literatur und der Erfahrung nach der Markteinführung zur Sicherheit Thiocolchicosid-haltiger Arzneimittel zur systemischen Anwendung in Hinblick auf seine Genotoxizität.
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass Thiocolchicosid-haltige Arzneimittel zur systemischen Anwendung weiterhin eine wirksame Begleitbehandlung schmerzhafter Muskelkontrakturen bei akuten Rückenpathologien sind. Allerdings sollten Thiocolchicosid-haltige Arzneimittel zur systemischen Anwendung unter Berücksichtigung der Risiken nur an Patienten ab 16 Jahren bei akuten Erkrankungen mit einer auf 7 (oral) und 5 (i.m.) aufeinanderfolgende Tage begrenzten Behandlungsdauer verabreicht werden. Daher war der CHMP der Ansicht, dass das Anwendungsgebiet *„Parkinson-Krankheit und arzneimittelinduziertes Parkinson-Syndrom unter besonderer Berücksichtigung des neurodyslektischen Syndroms“* entfernt werden sollte, da es sich hierbei um eine chronische Erkrankung handelt, die eine längere Behandlungsdauer erfordert. Die Packungsgröße sollte an das empfohlene neue Behandlungstageschema angepasst werden.
- Der Ausschuss war ferner der Ansicht, dass Thiocolchicosid-haltige Arzneimittel zur systemischen Anwendung während der gesamten Schwangerschaft nicht angewendet werden sollten. Diese Arzneimittel sollten außerdem bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, sowie während der Stillzeit kontraindiziert sein. Der CHMP empfahl auch weitere Änderungen an den Produktinformationen, einschließlich der Aufnahme von Informationen zur Fertilität.
- Der CHMP einigte sich darüber hinaus auf die Notwendigkeit eines RMP. Des Weiteren sollten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen alle 3 Jahre PSURs einreichen. Diese PSURs sollten einen Bericht zur unbeabsichtigten Exposition gegenüber dem Arzneimittel enthalten, in dem die kontinuierliche Überwachung jeglicher Sicherheitssignale im Zusammenhang mit Aneuploidie und Schwangerschaft dargelegt wird.
- Der Ausschuss zog den Schluss, dass weitere Maßnahmen zur Risikominimierung, wie etwa eine Studie zur Arzneimittelanwendung zur Charakterisierung der Verschreibungspraxis im Zuge der typischen klinischen Anwendung, sowie angemessene Informationsmaterialien, die sich an Patienten und verschreibende Ärzte richten, notwendig sind. Diese Maßnahmen sollten ebenfalls in den RMP aufgenommen werden –

gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Thiocolchicosid-haltiger Arzneimittel zur systemischen Anwendung zur Begleitbehandlung schmerzhafter Muskelkontrakturen bei akuten Rückenpathologien bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren vorbehaltlich der vereinbarten Beschränkungen, Warnhinweise, anderen Änderungen an den Produktinformationen, zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.