



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. jaanuar 2014  
EMA/40615/2014

## Euroopa Ravimiamet soovib piirata tiokolhikosiidi sisaldavate suukaudsete ja süstitavate ravimite kasutamist

Ravimit võib väikestes annustes kasutada üksnes valulike lihaskontraktuuride lühiajaliseks raviks

21. novembril 2013 soovitas Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee, et tiokolhikosiidi sisaldavate suukaudsete ja süstitavate ravimite heakskiidetud kasutamismäärustusi tuleb kogu Euroopa Liidus piirata. Nimetatud ravimid on nüüdsest soovitatavad üksnes seljahaigustest tingitud valulike lihaskontraktuuride (lihaskoe püsiv kokkutõmbunud olek) täiendavaks raviks täiskasvanutel ning 16-aastastel ja vanematel noorukitel. Samuti tuleb vähendada tiokolhikosiidi annust suukaudsel manustamisel ja süstimisel.

Tiokolhikosiid on lihaslõõgasti, mis on riiklike menetluste vahendusel saanud müügiloo valulike lihashäirete suukaudseks või süstitavaks raviks mitmes Euroopa Liidu liikmesriigis.<sup>1</sup>

Tiokolhikosiidi hindamine algatati Itaalia ravimiameti (AIFA) nõudel pärast uute eksperimentaalsete andmete teatavaks saamist, mis näitasid, et tiokolhikosiid lagundatakse organismis metaboliidiks nimetusega M2 ehk SL59.0955, mis võib kahjustada jagunevaid rakke ning põhjustada aneuploidsust (kromosoomide ebanormaalne arv või paiknemine). Sellest tulenevalt palus AIFA inimravimite komiteel hinnata tiokolhikosiidi ohutusprofiili ja kaaluda, mis regulatiivsed meetmed oleksid asjakohased.

Inimravimite komitee vaatas läbi olemasolevad tõendid, sealhulgas ravimiohutuse ekspertide arvamused, ja otsustas, et aneuploidsust võib põhjustada M2 kontsentratsioon, mis ei ole väga palju suurem sellest, mida täheldatakse tiokolhikosiidi soovitatavate annuste suukaudsel manustamisel. Aneuploidsus on riskitegur arenevale lootele ja meeste vähenenud viljakusele ning teoreetiliselt võib see suurendada ka vähi tekkeriski. Seetõttu soovitas inimravimite komitee võtta meetmed, mis tagaksid tiokolhikosiidi sisaldavate ravimite võimalikult ohutu kasutamise. Nimetatud meetmete hulka kuuluvad suukaudselt ja süstidena manustatava tiokolhikosiidi maksimaalse annuse vähendamine ja lubatud ravipäevade arvu piiramine. Tiokolhikosiidi kasutamine on vastunäidustatud raseduse ja rinnaga toitmise ajal ning rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, aga ka lastele ja krooniliste (pikaajaliste) haiguste raviks. Ravimid, mida manustatakse lokaalselt nahale ja mille kasutamisel ei teki organismis piisavalt suurt M2 sisaldust, ei olnud selle hindamise objekt.

<sup>1</sup> Hispaania, Itaalia, Kreeka, Malta, Portugal, Prantsusmaa, Tšehhi Vabariik ja Ungari.



Inimravimite komitee soovitus edastati Euroopa Komisjonile, kes kiitis need heaks ja võttis 17. jaanuaril 2014 vastu lõpliku õiguslikult siduva otsuse, mis kehtib kogu Euroopa Liidus.

### **Teave patsientidele**

- Tiokolhikosiid on ravim, mida mõnes Euroopa Liidu liikmesriigis kasutatakse lihaskahjustatud haigusseisundite raviks.
- Uued andmed näitavad, et tiokolhikosiid lagundatakse organismis aineks M2, mille piisavalt suur kogus võib kahjustada rakkude geneetilist materjali. Selle tagajärjel võivad tekkida muutused kromosoomide arvus või paiknemises, mis võib vähendada meeste viljakust. Kui aneuploidsus tekib raseduse ajal, võib emakas arenev loode kahjustada saada. Teoreetiliselt võib tiokolhikosiidi pikaajaline kasutamine suurendada ka vähi tekkeriski, ehkki selle kohta puuduvad praegu tõendid.
- Organismis tekkiva M2 koguse ja sellega seotud riskide vähendamiseks soovitatakse tiokolhikosiidi sisaldavaid ravimeid kasutada nüüdsest täiskasvanutel ning 16-aastastel ja vanematel noorukitel seljahaigusest tingitud püsiva lihaste kokkutõmbumise raviks üksnes lühikest aega ja koos teiste valuvastaste ravimitega.
- Suukaudset ravi võib kasutada ainult kuni 7 päeva vältel ja lihasesiseselt süstitavat ravi kuni 5 päeva vältel. Patsientidel, kes kasutavad tiokolhikosiidi mõne pikaajalise haigusseisundi tõttu, peab nende arst järgmisel plaanitud visiidil ravi üle vaatama.
- Tiokolhikosiidi sisaldavaid ravimeid ei tohi mingil juhul kasutada raseduse või imetamise ajal. Naised, kes võivad rasestuda, peavad ravi ajal kasutama rasestumisvastaseid vahendeid.
- Tiokolhikosiidi sisaldavad ravimid on müügil ka nahale kantavate ravimvormidena, aga nende kasutamisel ei teki organismis samasuguses koguses M2 metaboliiti. Arvatakse, et nende kasutamine ei kahjusta rakkude geneetilist materjali. Seetõttu ülaltoodud soovitusel nende ravimite kohta ei kehti.
- Mis tahes küsimuste korral peavad patsiendid pöörduma oma arsti või apteekri poole.

### **Teave tervishoiutöötajatele**

- Süsteemseks kasutamiseks mõeldud tiokolhikosiid on soovitatav üksnes seljahaigustest tingitud ägedate lihaskontraktuuride täiendavaks raviks täiskasvanutel ning 16-aastastel ja vanematel noorukitel.
- See ei ole soovitatav krooniliste haigusseisundite pikaajaliseks raviks.
- Maksimaalne soovitatav suukaudne annus on 8 mg iga 12 tunni tagant ja ravi kestus ei tohi ületada 7 järjestikust päeva. Lihasesisesel manustamisel on maksimaalne annus 4 mg iga 12 tunni tagant kuni 5 päeva järjest.
- Tiokolhikosiidi ei tohi kasutada rasedad ega imetavad patsiendid ega rasestumisvõimelised naised, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Patsientide ravi süsteemseks kasutamiseks mõeldud tiokolhikosiidiga tuleb üle vaadata nende järgmisel plaanilisel visiidil, kaaludes ravi alustamist mõne sobiva alternatiivse ravimiga.
- Apteekrid peavad ütlema patsientidele, kes tulevad apteeki tiokolhikosiidi korduva retseptiga, et nad pöörduksid oma raviarsti poole.

- Tiokolhikosiidi väljakirjutavatele arstidele saadetakse kiri, milles on lisateave süsteemseks kasutamiseks mõeldud tiokolhikosiidi näidustuste piirangute kohta. Samuti koostatakse teabematerjalid arstidele ja patsientidele.
- Praegused järeldused ei kehti tiokolhikosiidi toopiliste ravimvormide kohta.

Inimravimite komitee soovitused põhinesid olemasolevate prekliiniliste ja kliiniliste uuringute andmete, kirjanduses avaldatud andmete ja turustamisjärgse kogemuse andmete ülevaatamisel ning konsultatsioonidel ravimiohutuse ekspertide töörühmaga. Prekliinilised uuringud näitasid, et tiokolhikosiidi metaboliiti 3-demetüültiokolhitsiini (M2, SL59.0955) võib seostada jagunevate rakkude aneuploidsusega (kromosoomide ebanormaalne arv ja heterosügootsuse kadumine) kokkupuute korral, mis ei ole väga palju suurem sellest, mis tekib maksimaalsete soovitatavate ööpäevaste annustega. Aneuploidsus on teratogeensuse, embrüotaksilisuse või spontaanse abordi ning meeste vähenenud viljakuse kindlakstehtud riskitegur. Teoreetiliselt võib see suurendada ka vähiriski, ehkki oluliselt suurenenud vähirisk on üldiselt seotud seda põhjustava aine pikaajalise kokkupuutega. Tiokolhikosiidi metaboliidid ei olnud seotud mutageensuse (geenide muutusega) ega klastogeensusega (kromosoomide struktuuri kahjustustega). Inimravimite komitee otsustas, et olemasolevate tõendite põhjal on ravimi kasulikkuse ja riski tasakaal endiselt positiivne, kui võetakse asjakohased riskivähendamise meetmed, sealhulgas ravimi maksimaalse soovitatava annuse vähendamine ja kasutamise kestuse piiramine ning vastunäidustus kasutamiseks raseduse ja imetamise ajal ning lastel.

---

### **Ravimi lisateave**

Tiokolhikosiidi kasutatakse valusündroomiga kulgevate lihashaiguste ravis lihaseid lõõgastava vahendina. Arvatakse, et see toimib närvisüsteemi retseptoritele, mis osalevad lihaste talitluse reguleerimises.

Tiokolhikosiid on saanud riiklike menetluste vahendusel müügiloa Hispaanias, Itaalias, Kreekas, Maltal, Portugalis, Prantsusmaal, Tšehhi Vabariigis ja Ungaris. Seda turustatakse manustamiseks suukaudselt ja ka lihasesiseste süstidena. Mõnedes riikides on see müügil ka nahale kantavate preparaatidena, aga need ravimid ei olnud käesoleva hindamise objektiks.

### **Menetluse lisateave**

Tiokolhikosiidi sisaldavate süsteemseks kasutamiseks ettenähtud ravimite hindamine vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31 algas 15. veebruaril 2013 Itaalia palvel. Hindamine algatati pärast uute tõendite saamist müügiloa hoidja korraldatud eksperimentaaluurinutes, mis näitasid, et tiokolhikosiidi metaboliit toimib kromosoomidele. Sellest tulenevalt palus Itaalia ravimiamet inimravimite komiteel teha tiokolhikosiidi sisaldavate süsteemseks kasutamiseks ettenähtud ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalu täielik hindamine ning esitada arvamus nende müügilubade säilitamise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta Euroopa Liidus.

Inimravimite komitee soovitused edastati Euroopa Komisjonile, kes kiitis need heaks ja võttis 17. jaanuaril 2014 vastu lõpliku õiguslikult siduva otsuse, mis kehtib kogu Euroopa Liidus.

## **EMA pressiesindajad**

---

Monika Benstetter või Martin Harvey

Tel +44 (0) 20 7 418 8427

E-post [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)