

## **II lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## Teaduslikud järeldused

### Süsteemseks kasutamiseks mõeldud tiokolhikosiidi sisaldavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Tiokolhikosiid on poolsünteetiline sulfureeritud kolhikosiidi derivaat, millel on lihaseid lõõgastav farmakoloogiline toime. Müorelaksantide kasutamine on üks paljudest tänapäevastest mittespetsiifilise alaseljavalu raviviisidest. Tiokolhikosiid on näidustatud erineva tekkepõhjusega valulike lihaskontraktuuride raviks. Tiokolhikosiidi sisaldavate ravimite kasulikkus kliinilises praktikas on üldtunnustatud ja arstid kasutavad seda asjaomastes liikmesriikides laialdaselt (vt I lisa).

Pärast tiokolhikosiidi I faasi kliinilise uuringu ettevõttepoolset katkestamist uute mittekliiniliste leidude tõttu esitas Itaalia raviamet (AIFA) ühele tiokolhikosiidi müügiloa hoidjatest nõude uurida tiokolhikosiidi, eelkõige aga selle metaboliitide genotoksilist potentsiaali. Müügiloa hoidjal paluti läbi viia *in vivo* ja *in vitro* prekliinilised uuringud, et hinnata tiokolhikosiidi metaboliitide võimalikku genotoksilisust. Ühe metaboliitide uuringu (metaboliit SL59.0955, M2) tulemused juhtisid tähelepanu probleemidele: esitatud prekliinilistest uuringutest tulenevad uued andmed tiokolhikosiidi M2 metaboliidi aneuploidsuse toime kohta viitavad genotoksilisuse võimalusele.

Ülaltoodud arvesse võttes palus Itaalia 15. veebruaril 2013 inimravimite komiteel direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohaselt hinnata eelkirjeldatud aneuploidsuse riske ja selle mõju süsteemseks kasutamiseks ettenähtud tiokolhikosiidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalule. Inimravimite komiteel paluti esitada oma arvamus, kas tiokolhikosiidi sisaldavate ravimite näidustust tuleb piirata ja/või võtta muid regulatiivseid meetmeid. 21. veebruaril 2013 algatas inimravimite komitee tiokolhikosiidi sisaldavate ravimite kohta esildismenetluse.

Aneuploidsus (kromosoomide arvu varieerumine ja heterosügootsuse kadumine) on üldise tunnustuse kohaselt üks võimalik vähi tekke riskitegur, kui see esineb somaatilistes rakkudes, ning teratogeensuse, embrüotoksilisuse / spontaansete abortide ja meeste vähenenud viljakuse riskitegur, kui see esineb sugurakkudes<sup>1</sup>. Selle riski hindamise eesmärgil esitasid müügiloa hoidjad genotoksilise potentsiaali analüüsi iga süsteemse manustamise kohta koos võimalike riskitegurite analüüsiga, sealhulgas sellised asjakohased kriteeriumid nagu annus ja ravi kestus. Inimravimite komitee vaatas läbi kõik olemasolevad prekliiniliste ja kliiniliste uuringute, kirjanduses avaldatud ja turustamisjärgse kogemuse andmed aneuploidsuse kohta süsteemseks manustamiseks ettenähtud tiokolhikosiidi sisaldavate ravimite kasutamisel. Allpool on nimetatud andmete kokkuvõte.

### Prekliinilised uuringud

Tiokolhikosiidi prekliinilised uuringud on enamikus läbi viidud 1980. aastatel ja seejärel on neid täiendatud 1990. aastatel, et tagada vastavus Euroopa Liidu juhustega segatüüpi müügilubade taotluse mittekliinilise dokumentatsiooni nõuete osas (CPMP/SWP/799/95) ning uurida sel ajal kindlaks tehtud uut aktiivset metaboliiti SL18.0740 (M1). Sellele järgnevad genotoksilisele potentsiaalile keskendunud ohutuse hindamised on avaldatud aastatel 2001<sup>2</sup> ja 2003<sup>3</sup>.

Pärast eelmainitud tiokolhikosiidi I faasi kliinilise uuringu katkestamist uuriti täiendavalt aglükoonmetaboliidi SL59.0955 (M2) genotoksilist potentsiaali. Uutes uuringutes, mis viidi läbi aastatel 2011 ja 2012, hinnati lähteaine (tiokolhikosiidi) ning selle peamise veres tsirkuleeriva metaboliidi SL18.0740 ja aglükoonmetaboliidi SL59.0955 genotoksilisust.

### Tiokolhikosiidi ja selle peamise tsirkuleeriva metaboliidi SL18.0740 (M1) genotoksilisus

Tiokolhikosiidi ja selle peamise kindlakstehtud aktiivse metaboliidi 3-O-glükuroonitud aglükooniga (SL18.0740) on läbi viidud erinevad geneetilise toksilisuse uuringud.

Nimetatud uuringute alusel järeldati, et M1 metaboliidil (SL18.0740) puudub mutageenne (geenimutatsioone esilekutsuv) ja klastogeenne (kromosoomide struktuuri muutusi põhjustav) toime, aga see võib põhjustada aneuploidsust (kromosoomide arvu muutused). Samas leiti järelkontrolli uuringus (*in vivo* mikronukleuse test), et toime puudus sisalduse 39,6 mg/kg korral. See oli seotud M1 metaboliidi vereplasma kontsentratsioonikõvera aluse pindalaga (AUC) 4073 ng·h/ml, mis on enam kui 20 suurem M1 ekspositsioonist, mida täheldatakse inimesel tiokolhikosiidi suukaudse annustamise korral 8 mg kaks korda ööpäevas (175 ng·h/ml 30. minutil).

<sup>1</sup> Parry 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002

<sup>2</sup> Kirkland DJ et al. 2001

<sup>3</sup> Gouy D., 2003

Seetõttu otsustas inimravimite komitee ülalmainitud olemasolevate andmete alusel, et tiokolhikosiidi ja selle SL18.0740 (M1) metaboliidi ohutusvaru ning kasulikkuse ja riski tasakaal on vastuvõetavad.

#### Aglükoonmetaboliidi SL59.0955 (M2) genotoksilisuse andmed

Et aglükoonmetaboliidiga SL59.0955 ei olnud geneetilise toksilisuse uuringuid varem tehtud, viidi läbi täiendavad uuringud (kromosoomide kahjustuse analüüs), et hinnata selle metaboliidi genotoksilisuse profiili ja võimet esile kutsuda aneuploidsust mittekliinilises *in vitro* (kuni 600 µg/ml) ja *in vivo* (kuni 150 mg/kg) uuringus:

- *in vitro* mikronukleuse test aglükoonmetaboliidiga (SL59.0955) inimese lümfotsüütide primaarkultuuris koos tsentromeeri värvinguga (Whitwell, J., 2012);
- *in vivo* mikronukleuse test roti luuüdis pärast aglükoonmetaboliidi (SL59.0955) suukaudset manustamist rottidele koos tsentromeeri värvinguga ning SL59.0955 metaboliidi ja 3-O-glükuroonitud aglükoonmetaboliidi (SL18.0740) ekspositsiooni täielikku hindamist, et hinnata paremini ekspositsiooniläve (Wase, K., oktoober 2012).

*In vitro* mikronukleuse test inimese lümfotsüütides näitas, et M2 põhjustas mikronukleuste tekke inimeste perifeerse vere lümfotsüütide kultuuris kõigi ravitingimuste korral. Järgnev tekkemehhanismi analüüs fluorestsentsi *in situ* hübriidsatsiooni (FISH) ja pantsentromeerseite DNA proovidega näitas, et mikronukleused tekkisid kõigi ravitingimuste korral peamiselt aneugeenilise (kromosoomide arvu anomaalia) mehhanismi teel; aneuploidsuse esinemist kinnitas veenvalt tsentromeeride värving.

Antud analüüsi puhul kaaluti ka kahjulikku toimet mitteavaldava annuse (NOAEL) ja väikseima kahjulikku toimet avaldava annuse (LOAEL) kindlakstegemist, ent arvestades, et kõige kohasem tulemusnäitaja lihaskävimürkide väikeste annuste toimete uurimisel on kromosoomide mittelahnemine (CND), siis ei olnud võimalik teha otsust aneuploidsust esilekutsuvate läviannuste kohta.

*In vivo* roti luuüdi mikronukleuse testis leiti pärast M2 suukaudset manustamist üks kord ööpäevas kahel järjestikusel päeval annuses 25, 50, 70, 100 või 150 mg/kg, et tulemus oli isasloomadel negatiivne. Emasloomade tulemus ööpäevaste annuste 25, 50, 70 ja 100 mg/kg korral oli positiivne nii rühma keskmise kui ka individuaalsete tulemuste osas. Genotoksiline toime, näiteks aneuploidsus, mis on seotud raku jagunemisega ega ole suunatud DNA-le, ilmneb teadaolevalt teatud ekspositsiooni künnisväärtuse ületamisel. Samas ei leitud emastel rottidel aneugeeniliste toimete NOAEL-i väärtust (LOEL = 25 mg/kg) ega selget annuse ja toime vahelist seost, sest 3-demetüülkolihiini (SL59.0955) ekspositsiooni ( $AUC_{0-24}$  ja  $C_{max}$ ) osas täheldati isas- ja emasloomadel eri annuste manustamisel üksnes väikseid erinevusi. Peale selle leiti isas- ja emasloomadel üksnes vähene sooline erinevus ekspositsiooni osas. Seetõttu ei ole ka võimalik välja arvutada ohutusvaru. Aneugeenilist toimet täheldati LOEL-i sisalduse juures, mis ületab inimese  $C_{max}$ -i 1,6 korda ja  $AUC$ -d 4,1 korda (annustamise korral 8 mg kaks korda ööpäevas suukaudselt).

Parenteraalse manustamise järel on M2 plasmakontsentratsioon eeldatavalt palju väiksem, sest tiokolhikosiidi transformatsioon M2-ks leiab suukaudse manustamise korral aset peamiselt sooles toimuva metabolismi teel. Samas ei ole teada, kas M2 ekspositsioon jääb allapoole aneugeenilisuse sisaldust (koos piisava ohutusvaruga), sest M2 sisaldust ei ole läbiviidud kliinilistes kineetika uuringutes analüüsitud.

Kokkuvõttes näitasid eelkirjeldatud prekliiniliste uuringute tulemused, et M2 (SL59.0955) põhjustas kõigi ravitingimuste korral mikronukleuste tekke *in vitro* ja *in vivo*, mille peamine tekkemehhanism oli aneugeeniline mehhanism. Kahes läbiviidud *in vitro* ja *in vivo* prekliinilises uuringus täheldati toimeid (mikronukleustega rakkude esinemissageduse suurenemine) kontsentratsioonide/ekspositsiooni juures, mis on lähedane ekspositsioonile, mida on täheldatud terapeutiliste annuste kasutamisel inimesel. Seetõttu oli inimravimite komitee arvamusel, et olemasolevad andmed kinnitavad tiokolhikosiidi metaboliidi M2 selget aneugeenilist toimet kontsentratsioonide korral, mis ületavad neljakordselt ekspositsiooni inimese vereplasmas pärast tiokolhikosiidi suukaudset manustamist annuses 8 mg kaks korda ööpäevas (soovitav annus), mida täheldatakse alates annusest 25 mg/kg. Esitatud andmed ei võimaldanud kindlaks määrata NOEL-i taset aneuploidsuse jaoks, mistõttu ei saa välistada riski inimesele.

#### **Kliiniline ohutus**

Müügiloa hoidjad esitasid kliiniliste uuringute ja turustamisjärgsete spontaansete kõrvaltoime teatiste andmed.

## Kliinilised uuringud

Kliiniliste uuringute ja kirjanduse andmete ülevaatamisel ei leitud ühtegi vähi, kaasasündinud arenguhäire, spontaanse abordi ega meeste viljakuse vähenemise juhtu.

## Turustamisjärgne kogemus

Turustamisjärgsed spontaansete juhtude teatised pärinesid kahe müügiloa hoidja ülemaailmsest ravimiohutuse andmebaasist (seisuga vastavalt 15. veebruar 2013 ja 29. aprill 2013).

Esimese müügiloa hoidja andmebaasis oli registreeritud 11 juhtu, mis olid seotud rasedusaegse ekspositsiooniga ravimile:

- kuus kaasasündinud arenguhäire juhtu (üks hulgiarenguanomaaliate juht, mis kutsus esile abordi, üks kopsu hüpoplaasia juht, üks suulaelöhe juht, üks *spina bifida* juht, üks Polandi sündroomi juht ja üks avatud arterioosjuha juht);
- neli spontaanse abordi juhtu;
- üks enneaegse sünnituse ohu juht.

Teise müügiloa hoidja andmebaasis ajavahemikus 2004 kuni 29. aprill 2013 registreeriti 23 juhtu, mis olid seotud ekspositsiooniga ravimile raseduse ajal ja/või loote ekspositsiooniga *in utero*:

- 20 juhul oli tegu ekspositsiooniga embrüonaalse arengu perioodil:
  - kaks teratogeense toime juhtu (loote väärarengud), mis olid seotud ekspositsiooniga ravimile raseduse varases järgus (raseduse esimene veerandik on periood, mil kõnealune risk on kõige suurem);
  - neli juhtu, mis lõppesid raseduse katkemise/katkestamisega (3 spontaanse abordi juhtu ja üks tehisliku abordi juht mittemeditsiinilistel põhjustel);
  - viis soodsa raseduse kuluga juhtu (kahjulikke toimeid vastsündinule ei täheldatud);
  - üheksa teadmata raseduse kuluga juhtu vastava dokumentatsiooni puudumise tõttu;
- üks juht, mis oli seotud ekspositsiooniga ravimile lootelise arengu perioodil (toksiline toime lootele, mis toob kaasa mõju loote või vastsündinu organite kasvule või histoloogilisele või funktsionaalsele küpsemisele; periood, mil kõnealune risk on suurim, algab raseduse teisest veerandikust);
- kaks teadmata ekspositsiooniperioodiga juhtu:
  - üks teratogeense toime juht (loote väärarengud), mis oli seotud ekspositsiooniga ravimile raseduse varases järgus;
  - üks teadmata raseduse kuluga juht vastava dokumentatsiooni puudumise tõttu.

Andmebaasides ei olnud registreeritud ühtegi juhtu, mis oleks olnud seotud toimetega vastsündinule ekspositsiooni tõttu ravimile raseduse hilises järgus või sünnituse ajal.

Inimravimite komitee leidis, et kliiniline tõendusmaterjal, mille müügiloa hoidjad esitasid kõrvaltoimete teatistena, mis käsitlesid aneuploidsuse tagajärgi inimestel, ei võimalda teha kindlaid otsuseid. Aneuploidsus on sageli esinev vähirakkude iseloomulik tunnus. Samas ei ole endiselt selge, kas aneuploidsus on kasvaja tekkele kaasaaitav põhjus või lihtsalt neoplastilise transformatsiooni tagajärg. Peale selle võib tõendite puudumine tiokolhikosiidi ja vähi vahelise seose kohta olla tingitud raskustest põhjusliku seose kindlakstegemisel ravimi ning toime vahel, mis pealegi võib ilmneda alles palju aastaid pärast ravimi kasutamist. Enamikul juhtudest on ravi tiokolhikosiidiga lühiajaline ega ole seotud suurema tajutava vähiriskiga nii arstide kui ka patsientide silmis, mistõttu on põhjuslikku seost vähi tekke ja ravi vahel väga keeruline kindlaks teha.

Inimravimite komitee märkis samuti, et väärarengute / embrüofetaalse toksilisuse juhtude väike arv võib olla seotud asjaoluga, et enamikus liikmesriikidest on ravimi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud.

Võttes arvesse kõiki olemasolevaid andmeid, otsustas inimravimite komitee, et põhjuslikku seost ei saa välistada ja et aneuploidsust võib teoreetilistel põhjustel pidada vähi riskiteguriks.

Seetõttu oli inimravimite komitee arvamusel, et teratogeensuse, embrüotoksilisuse / spontaansete abortide, meeste viljakuse vähenemise ja vähi riski tõttu tuleb võtta riskivähendamismeetmed.

- Esiteks, et tiokolhikosiidi M2 metaboliit avaldab aneugeenilist toimet ekspositsiooni korral, mis on sarnane ekspositsiooniga terapeutiliste annuste manustamise järel inimesele, otsustas inimravimite komitee, et ravimi annust tuleb piirata (maksimaalselt kuni 8 mg kaks korda ööpäevas suukaudse ravi korral ja 4 mg kaks korda ööpäevas intramuskulaarse ravi korral) ning pikaajalist kasutamist vältida. Selles osas oli inimravimite komitee arvamusel, et näidustus „*Parkinsoni tõbi ja ravimite põhjustatud parkinsonism, eelkõige neurodüslektiline sündroom*“ tuleb tagasi võtta, sest see on kroonilise kasutamise näidustus. Inimravimite komitee otsustas samuti, et tiokolhikosiidi kasutamist tuleb võimaliku toime tõttu viljakusele vältida puberteedieas (12. eluaastast kuni 16.–18. eluaastani). Seega peab ravimi kasutamine piirduma ägedate juhtudega üle 16-aastastel patsientidel ning inimravimite komitee kiitis heaks ajakohastatud ravimi omaduste kokkuvõtte koos eelkirjeldatud piirangutega ravimi kasutamise ja ravi kestuse osas. Arvestades ravimi sagedast kasutamist ägedatel juhtudel, lisati ravimi omaduste kokkuvõttesse ka soovitusel piirata ravi kestust 7 päevaga suukaudse manustamise ja 5 päevaga intramuskulaarse manustamise korral ning soovitati lisada ka viide maksimaalse soovitatava annuse kohta. Arvestades M2 metaboliidi eritumise poolväärtusaga, esitati nõue, et kahe annustamise vahel peab olema vähemalt 12-tunnine ajaline intervall. Vastavalt ajakohastati ka asjakohaseid ravimiteabe lõike. Peale selle oli inimravimite komitee arvamusel, et kooskõlas ravi kestuse uute soovitustega tuleb vähendada ka pakendite suurust (4 mg annuse korral kuni 30 tabletti või kapslit pakendis, 8 mg annuse korral kuni 14 tabletti või kapslit pakendis ja süstitavate ravimvormide korral kuni 10 viaali/ampulli pakendis).
- Teratogeensust võib pidada ravimi oluliseks kindlakstehtud riskiks. Teratogeensuse ja embrüotoksilisuse / spontaanse aborti riskide vähendamiseks otsustas inimravimite komitee, et tiokolhikosiid peab olema vastunäidustatud kogu raseduse vältel, imetamise ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid meetodeid. Samuti kiideti heaks ravimiteabe hoiatuste ning raseduse ja imetamise alalõikude muudatused.
- Ka kartsinogeensus ja viljakuse vähenemine on olulised võimalikud riskid. Meeste viljakuse riski kohta on teada, et spermatoosidide kromosoomide aneuploidsuse suurenemine on seotud meeste viljakusega. Siiski on spermatoosidide suurenenud aneuploidsusest tulenevad probleemid seotud eelkõige võimalike loote anomaaliatega, mitte meeste viljakusega *per se*. Arvestades tiokolhikosiidravi tavapäraseid tingimusi (lühiajaline ravi tõenäoliselt aneugeeniliste sisaldustega maksimaalse annuse korral), on toime meeste viljakusele tõenäoliselt vähene ja pärast ravi lõppu võib eeldada selle kiiret taastumist. Selle riski kajastamiseks lepiti kokku ravimiteabe muudatuse sõnastus.
- Tõendid aneugeenilise toimega ainete kartsinogeensuse kohta on piiratud. Oluliselt suurenenud vähirisk on tõenäoliselt seotud aneugeenilise toimega, kui ekspositsioon tekib aine pikaajalise manustamise või kroonilise haiguse ravi korral. Kartsinogeensus on oluline võimalik risk. Inimravimite komitee leidis, et juba väljapakutud riskivähendamismeetmed (näidustuse piiramine ägedate haigusseisunditega, ravi kestuse piiramine 7 järjestikuse päevaga, pikaajalise kasutamise vältimine) on kartsinogeensuse riski osas piisavad.

Inimravimite komitee otsustas, et arstidele tuleb saata tervishoiutöötajate teatis (DHPC), teavitamaks neid käesoleva hindamise tulemustest, sealhulgas ajakohastatud näidustustusest, ravimite kliinilise kasutamise muudatustest (üksnes lühiaegne kasutamine) ja genotoksilisuse riskist. Riiklikele pädevatele asutustele tuleb esitada riskijuhtimiskava kokkulepitud ajakava kohaselt ja perioodilised ohutusaruanded iga 3 aasta järel. Ühtlasi vaatas inimravimite komitee üle süsteemseks kasutamiseks mõeldud tiokolhikosiidi sisaldavate ravimite perioodiliste ohutusaruannete esitamise sageduse ja otsustas, et perioodilised ohutusaruanded tuleb esitada iga 3 aasta tagant (mitte 13 aasta tagant, nagu praegu nõutud). Pidevalt tuleb jälgida mis tahes ohutussignaale, mis võivad viidata aneuploidsusele (näiteks teratogeensus, embrüofetaalne toksilisus / spontaanised abordid, meeste viljakuse vähenemine, vähk) ja teatise raseduse kohta, et koguda struktureeritud andmeid juhusliku kokkupuute kohta ravimiga. Koos riskijuhtimiskavaga tuleb esitada ülalmainitud rasedustest teavitamise vormi näidis ja kokkuvõtte nende abil kogutud andmetest tuleb esitada perioodilistes ohutusaruannetes.

Veel nõudis inimravimite komitee ravimikasutusuuringu läbiviimist, et paremini kirjeldada nende ravimite väljakirjutamistavasid tüüpilise kliinilise kasutamise kontekstis ravimit väljakirjutavate arstide

representatiivsetes rühmades ning hinnata antud ravimite väljakirjutamise peamisi põhjuseid. Ravimikasutamisuuring tuleb läbi viia kolme aasta vältel. Uuringuplaan tuleb esitada koos riskijuhtimiskavaga.

Koos riskijuhtimiskavaga tuleb riiklikele pädevatele asutustele esitada ka arstidele ja patsientidele mõeldud koolitusmaterjal, milles on kajastatud genotoksilisusega seotud riskid ning hoiatused.

### **Kasulikkuse ja riski tasakaal**

Ülaltoodud arvesse võttes otsustas inimravimite komitee, et tiokolhikosiidi sisaldavate ravimite (näidustatud valulike lihaskontraktuuride täiendavaks raviks ägedate seljahaiguste korral täiskasvanutel ja noorukitel alates 16. eluaastast) kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt positiivne, kui ravimiteabesse viiakse sisse kokkulepitud piirangud, hoiatused ja muud muudatused ning samuti rakendatakse heakskiidetud täiendavad ravimiohutusega seotud tegevused ja võetakse riskivähendamismeetmed.

### **Müügilubade säilitamise alused**

Võttes arvesse, et:

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust süsteemseks kasutamiseks mõeldud tiokolhikosiidi sisaldavate ravimite kohta (vt I lisa);
- inimravimite komitee arvestas kõiki olemasolevaid andmeid prekliinilistest, kliinilistest ja farmakoepidemioloogilistest uuringutest ning kirjanduses avaldatud andmeid ja turustamisjärgse kogemuse andmeid süsteemseks kasutamiseks mõeldud tiokolhikosiidi sisaldavate ravimite ohutuse kohta nende genotoksilisuse osas;
- inimravimite komitee otsustas, et süsteemseks kasutamiseks mõeldud tiokolhikosiidi sisaldavad ravimid on endiselt efektiivsed täiendavad ravimid valulike lihaskontraktuuride ravis ägedate seljahaiguste korral. Võttes arvesse võimalikke riske, võib süsteemseks kasutamiseks mõeldud tiokolhikosiidi sisaldavaid ravimeid kasutada siiski üksnes 16-aastaste ja vanemate patsientide ägedate haigusseisundite raviks ning ravi kestus ei tohi ületada 7 (suukaudse ravi korral) või 5 (intramuskulaarse ravi korral) järjestikust päeva. Inimravimite komitee oli arvamisel, et näidustus „*Parkinsoni töbi ja ravimitest põhjustatud parkinsonism, eelkõige neurodüsektiline sündroom*” tuleb tagasi võtta, sest see on krooniline haigusseisund, mis vajab pikemat ravi. Ravimite pakendite suurust tuleb vähendada, et need vastaksid uuele soovitatavale ravipäevade arvule;
- inimravimite komitee leidis, et süsteemseks kasutamiseks mõeldud tiokolhikosiidi sisaldavad ravimid peavad olema vastunäidustatud kogu raseduse vältel. Samuti peavad nimetatud ravimid olema vastunäidustatud rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid meetodeid, ja imetamise ajal. Inimravimite komitee soovitas viia ravimiteabesse täiendavad muudatused, sealhulgas teabe viljatuse kohta;
- inimravimite komitee leppis kokku riskijuhtimiskava vajalikkuses. Peale selle peavad kõik selle ravimi müügiloo hoidjad esitama iga kolme aasta tagant perioodilise ohutusaruande. Nimetatud perioodilised ohutusaruanded peavad sisaldama aruannet aneuploidsusele viitavate ohutussignaali kohta ja teatise rasedusest, et koguda andmeid juhusliku kokkupuute kohta ravimiga;
- inimravimite komitee otsustas, et tuleb võtta täiendavaid riskivähendamismeetmeid, näiteks ravimikasutamisuuringu läbiviimine, et kirjeldada ravimite väljakirjutamise tavasid tüüpilise kliinilise kasutamise kontekstis ning välja töötada adekvaatne patsientidele ja arstidele suunatud koolitusmaterjal. Need meetmed peavad kajastuma riskijuhtimiskavas.

Seetõttu otsustas inimravimite komitee kokkuvõttes, et süsteemseks kasutamiseks mõeldud tiokolhikosiidi sisaldavate ravimite (näidustatud valulike lihaskontraktuuride täiendavaks raviks ägedate seljahaiguste korral täiskasvanutel ja noorukitel alates 16. eluaastast) kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt positiivne, kui ravimiteabesse viiakse sisse kokkulepitud piirangud, hoiatused ja muud muudatused ning samuti rakendatakse heakskiidetud täiendavaid ravimiohutuse tegevusi ning võetakse riskivähendamismeetmeid.