



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. tammikuuta 2014  
EMA/40615/2014

## Euroopan lääkevirasto suosittelee suun kautta tai injektiona annettavan tiokolkikosidin käytön rajoittamista

Lääkettä saa käyttää ainoastaan pieninä annoksina kivuliaiden lihaskontraktuurien lyhytaikaiseen lisähoitoon

Euroopan lääkeviraston lääkevalmistekomitea (CHMP) suosittelee 21. marraskuuta 2013 suun kautta tai injektiona annettavien tiokolkikosidia sisältävien lääkevalmisteiden hyväksytyjen käyttötarkoitusten rajoittamista Euroopan unionissa (EU). Näitä lääkkeitä suositellaan tällä hetkellä ainoastaan selkärangan sairauksien aiheuttamien kivuliaiden lihaskontraktuurien (pysyvien lihasjäykistymien) lisähoitona aikuisille ja yli 16-vuotiaille nuorille. Lisäksi suun kautta tai injektiona annettavan tiokolkikosidin annosta on pienennettävä.

Tiokolkikosidi on lihasrelaksantti, joka on hyväksytty useissa EU:n jäsenvaltioissa<sup>1</sup> kansallisten menettelyjen kautta. Sitä annetaan suun kautta tai injektiona kivuliaiden lihassairauksien hoitoon.

Italian lääkevirasto (AIFA) käynnisti tiokolkikosidia koskevan arvioinnin, kun uusi kokeellinen näyttö viittasi siihen, että tiokolkikosidi hajoaa elimistössä metaboliitiksi nimeltä M2 tai SL59.0955, joka voi vahingoittaa jakautuvia soluja ja aiheuttaa aneuploidiaa (kromosomien lukumäärän tai järjestyksen poikkeavuutta). AIFA pyysi lääkevalmistekomiteaa tarkastelemaan kyseisen lääkkeen turvallisuusprofiilia ja harkitsemaan, mitkä sääntelytoimet voisivat olla asianmukaisia.

Lääkevalmistekomitea kävi läpi näytön, johon sisältyi lääketurvallisuuden asiantuntijoiden lausuntoja, ja totesi, että aneuploidiaa saattoi ilmetä, kun M2-pitoisuus ei ollut paljonkaan suurempi kuin pitoisuus suun kautta otetun tiokolkikosidin suositellun annoksen jälkeen. Aneuploidia voi vahingoittaa kehittyvää sikiötä, heikentää miesten hedelmällisyyttä ja lisätä teoriassa syövän kehittymisen riskiä. Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee toimia, joilla varmistetaan tiokolkikosidia sisältävien lääkevalmisteiden mahdollisimman turvallinen käyttö. Tällaisia toimia ovat suun kautta tai injektiona annettavan valmisteiden enimmäisannoksen ja hoidon keston rajoittaminen. Lisäksi käyttö on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana sekä hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, jotka eivät käytä ehkäisyä, samoin lapsilla ja kroonisten (pitkäaikaisten) sairauksien hoitoon. Tämä arviointi ei koske paikallisesti iholla käytettäviä valmisteita, jotka eivät aiheuta merkittävää M2-pitoisuutta elimistössä.

Lääkevalmistekomitean suositus toimitettiin Euroopan komissioon, joka puolsi suositusta ja antoi 17. tammikuuta 2014 lopullisen, oikeudellisesti sitovan päätöksen, joka on voimassa koko EU:ssa.

---

<sup>1</sup> Tšekki, Ranska, Kreikka, Unkari, Italia, Malta, Portugali ja Espanja.



## Tietoa potilaille

- Tiokolkikosidi on lääke, jota käytetään joissakin EU-maissa lihaskipuun liittyvien sairauksien hoitoon.
- Uudet todisteet ovat osoittaneet, että tiokolkikosidi hajoaa elimistössä aineeksi nimeltä M2. Jos M2:n määrä ylittää tietyn rajan, se voi vaikuttaa solujen perintöainekseen. Tästä seuraa kromosomien lukumäärän tai järjestyksen poikkeavuutta, joka voi heikentää miesten hedelmällisyyttä ja vahingoittaa sikiötä, jos altistus tapahtuu raskauden aikana. Pitkäaikainen altistus voi teoriassa suurentaa syöpäriskiä, joskaan tästä ei ole toistaiseksi saatu näyttöä.
- Jotta elimistössä tuotetun M2:n määrä ja sitä kautta riskit voitaisiin minimoida, tiokolkikosidia sisältäviä valmisteita suositellaan nykyään ainoastaan lihasten pysyvien jäykistymien lyhytaikaiseen lisähoitoon selkärankavaivoista kärsiville aikuisille ja yli 16-vuotiaille nuorille.
- Hoidon kesto on nyt rajoitettu seitsemään päivään, kun valmistetta annetaan suun kautta, ja viiteen päivään, kun sitä pistetään lihakseen. Tiokolkikosidia pitkäaikaisiin sairauksiin saavien potilaiden hoito on arvioitava seuraavalla sovitulla lääkäriinikäynnillä.
- Tiokolkikosidia sisältäviä lääkevalmisteita ei saa missään nimessä käyttää raskauden tai imetyksen aikana. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä ehkäisyä näiden lääkkeiden käytön aikana.
- Tiokolkikosidia sisältäviä lääkevalmisteita on saatavana myös iholla käytettävänä valmisteina, mutta ne eivät aiheuta yhtä suurta M2-pitoisuutta elimistössä eikä niiden uskota vaikuttavan solujen perintöainekseen. Siksi nämä suositukset eivät koske kyseisiä lääkevalmisteita.
- Jos potilaalla on kysyttävää, hänen tulee ottaa yhteyttä lääkäriin tai apteekin henkilökuntaan.

## Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

- Systemisesti käytettävää tiokolkikosidia suositellaan ainoastaan akuuttien lihaskontraktuurien lisähoitona selkärangan patologioissa aikuisille ja yli 16-vuotiaille nuorille.
- Sitä ei enää suositella kroonisten sairauksien pitkäaikaiseen hoitoon.
- Suun kautta annettuna suositeltu enimmäisannos on 8 mg 12 tunnin välein. Hoidon kesto on enintään seitsemän peräkkäistä päivää. Lihaksensisäisesti annettuna enimmäisannos on 4 mg 12 tunnin välein enintään viiden päivän ajan.
- Tiokolkikosidia sisältäviä lääkevalmisteita ei saa käyttää raskauden tai imetyksen aikana eikä hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, jotka eivät käytä ehkäisyä, tai lapsilla.
- Systemisesti tiokolkikosidia käyttävien potilaiden hoito on arvioitava seuraavan sovitun käynnin yhteydessä, ja soveltuvia vaihtoehtoisia hoitomuotoja on harkittava.
- Apteekkihenkilökunnan on pyydettävä iteroidun lääkemääräyksen esittäviä potilaita ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin.
- Lääkkeen määrääjille lähetetään kirjeitse lisätietoa systemisesti käytettävän tiokolkikosidin käyttöaiheiden rajoittamisesta. Lisäksi laaditaan lääkkeen määrääjille ja potilaille tarkoitettua koulutusmateriaalia.
- Havainnot eivät koske paikallisesti käytettäviä tiokolkikosidivalmisteita.

Lääkevalmistekomitean suositukset perustuivat prekliinisistä ja kliinisistä tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta saatujen tietojen arviointiin sekä lääkkeiden turvallisuuden asiantuntijoista koostuvan työryhmän kuulemiseen. Prekliiniset tutkimukset osoittivat, että tiokolkikosidin metaboliittiin 3-demetyyli tiokolkikosidiin (M2, SL59.0955) saattaa liittyä jakautuvien solujen aneuploidian (kromosomien lukumäärän poikkeavuus tai heterotsygotian häviäminen) riski silloin, kun kyseisen metaboliitin pitoisuus ei ole paljonkaan suurempi kuin sen pitoisuus suun kautta otetun tiokolkikosidin suositellun annoksen jälkeen. Aneuploidia aiheuttaa tunnetusti teratogeenisuuden, alkiotoksisuuden, keskenmenon sekä miesten hedelmällisyyden heikentymisen riskin. Se voi teoriassa lisätä myös syövän riskiä, joskin merkittävästi kasvanut syöpäriski edellyttäisi pitkäaikaista altistumista aiheuttajalle. Tiokolkikosidin metaboliitteihin ei liittynyt mutageenisuutta (geenimuutoksia) tai klastogeenisuutta (kromosomien rakenneaurioita). Lääkevalmistekomitea katsoi, että lääkkeen hyöty-riskisuhde on nykyisen näytön perusteella edelleen myönteinen, kun ryhdytään asianmukaisiin riskien vähentämiseen tähtääviin toimiin, kuten enimmäisannoksen ja käyttöajan rajoittaminen, ja käyttö on vasta-aiheista raskauden ja imettämisen aikana sekä lapsilla.

---

### Lisätietoa lääkkeestä

Tiokolkikosidia käytetään lihasrelaksanttina kivuliaiden lihassairauksien hoidossa. Sen arvellaan vaikuttavan hermoston reseptoreihin, jotka liittyvät lihasten toiminnan säätelyyn.

Tiokolkikosidi on hyväksytty kansallisten menettelyjen kautta Tšekissä, Ranskassa, Kreikassa, Unkarissa, Italiassa, Maltalla, Portugalissa ja Espanjassa. Sitä on saatava suun kautta otettavana ja lihakseen ruiskutettavana lääkemuotona. Joissakin maissa sitä on saatavana myös iholle käytettävänä valmisteina, mutta tämä arviointi ei vaikuta niihin.

### Lisätietoa menettelystä

Systeemisesti käytettävien tiokolkikosidia sisältävien lääkevalmisteiden arviointi aloitettiin Italian pyynnöstä direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla. Pyyntö esitettiin sen jälkeen, kun myyntiluvan haltijan teettämät kokeelliset tutkimukset viittasivat siihen, että tiokolkikosidin metaboliitti saattaa vaikuttaa kromosomeihin. Italian lääkevirasto pyysi lääkevalmistekomiteaa arvioimaan systeemisesti käytettävien tiokolkikosidia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhteen kokonaan ja antamaan lausunnon siitä, tulisiko näiden lääkkeiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan Euroopan unionissa.

Lääkevalmistekomitean suositus toimitettiin Euroopan komissioon, joka antoi 17. tammikuuta 2014 lopullisen, oikeudellisesti sitovan päätöksen, joka on voimassa koko EU:ssa.

---

### Tiedottajiemme yhteystiedot

Monika Benstetter tai Martin Harvey

Puh. +44 (0)20 7418 8427

Sähköposti: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)