

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee systemisesti käytettäviä tiokolkikosidia sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I)

Tiokolkikosidi (TCC) on puolisynteettinen sulfuroitu kolkikosidijohdannainen, joka rentouttaa lihaksia. Lihasrelaksantit ovat yksi monista hoitomuodoista, joita käytetään nykyään epäspesifisen alaselkävivun hoidossa. Tiokolkikosidi on tarkoitettu kivulioiden lihaskontraktuuriin hoitoon eri puitteissa. Tiokolkikosidia käytetään yleisesti asianomaisissa jäsenvaltioissa (ks. liite I), ja tiokolkikosidia sisältävien lääkevalmisteiden hyödyt tunnustetaan kliinisessä käytännössä.

Kun lääkeyhtiö lopetti tiokolkikosidia koskevan vaiheen I kliinisen tutkimuksen, koska uusia ei-kliinisiä löydöksiä ei saatu, Italian lääkevirasto (AIFA) pyysi yhtä tiokolkikosidin myyntiluvan haltijaa tutkimaan tiokolkikosidin ja erityisesti sen metaboliittien genotoksista potentiaalia tarkemmin. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin tekemään prekliiniset *in vivo*- ja *in vitro* -tutkimukset, joissa käsitellään tiokolkikosidin metaboliittien mahdollista genotoksisuutta. Yhden metaboliitin (metaboliitin SL59.0955, M2) tutkimuksesta saadut tulokset aiheuttivat huolta: toimitetuista prekliinisistä tutkimuksista saadut uudet tiedot tiokolkikosidin M2-metaboliitin aneugeenisesta vaikutuksesta antoivat signaalin genotoksisesta potentiaalista.

Tästä syytä Italia pyysi 15. helmikuuta 2013 lääkevalmistekomiteaa arvioimaan direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti edellä mainittuja huolenaiheita aneuploidiasta ja sen vaikutuksesta systemisesti käytettävien tiokolkikosidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen. Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin antamaan lausunto siitä, pitäisikö tiokolkikosidia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöaihetta rajoittaa ja/tai ovatko muut sääntelytoimet tarpeen. Lääkevalmistekomitea aloitti tiokolkikosidia sisältävien lääkevalmisteiden lausuntopyyntömenettelyn 21. helmikuuta 2013.

Kun aneuploidia (kromosomiluvun poikkeaminen ja heterotsygotian menetys) vaikuttaa somaattisiin soluihin, sitä pidetään mahdollisena syövän riskitekijänä, ja kun se vaikuttaa itusoluihin, sitä pidetään mahdollisena teratogeenisuuden, alkiotoksisuuden/keskenmenon ja miesten hedelmällisyyden heikkenemisen riskitekijänä¹. Jotta kyseistä riskiä voitaisiin arvioida, myyntiluvan haltija toimitti genotoksisen potentiaalin analyysin jokaista systemistä antoreittiä varten sekä mahdollisten riskitekijöiden analyysin, jossa huomioitiin asianmukaiset kriteerit, kuten annos ja hoidon kesto. Lääkevalmistekomitea tarkasteli kaikkia käytettävissä olevia tietoja, jotka systemisesti käytettävistä tiokolkikosidia sisältävistä lääkevalmisteista on saatu prekliinisistä ja kliinisistä tutkimuksista sekä kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeen aneuploidiasta saadusta kokemuksesta. Asiaa koskeva yhteenveto on esitetty jäljempänä.

Prekliiniset tutkimukset

Tiokolkikosidin prekliininen kehitys tapahtui lähinnä 1980-luvulla, ja sitä täydennettiin 1990-luvulla vastaamaan sekamuotoisista myyntilupahakemuksista annettua eurooppalaista ohjeistusta "Guideline on the non-clinical documentation for mixed marketing authorisation applications" (CPMP/SWP/799/95). Lisäksi tutkittiin vasta tunnistettua uutta aktiivista metaboliittia SL18.0740 (M1). Genotoksiseen potentiaaliin keskittyvät turvallisuusarvioinnit tehtiin vuonna 2001² ja 2003³. Kun edellä mainittu tiokolkikosidia koskeva vaiheen I kliininen tutkimus oli keskeytetty, aglykonimetaboliitin SL59.0955 (M2) genotoksista potentiaalia tutkittiin tarkemmin. Uusia tutkimuksia tehtiin vuonna 2011 ja 2012 lähtöaineen (tiokolkikosidin), sen tärkeimmän kiertävän metaboliitin SL18.0740 ja aglykonimetaboliitin SL59.0955 genotoksisuudesta.

Tiokolkikosidin ja sen tärkeimmän kiertävän metaboliitin SL18.0740 (M1) genotoksisuustiedot

Tiokolkikosidista ja sen tärkeimmästä tunnistetusta metaboliitista 3-O-glukuronidi-aglykonista (SL18.0740), joka on aktiivinen metaboliitti, tehtiin useita geneettisen toksikologian tutkimuksia.

Johtopäätöksenä oli, että M1:llä (SL18.0740) ei ole mutageenista (geenimutaatioita aiheuttavaa) tai klastogeenista (kromosomien rakenneaurioita aiheuttavaa) potentiaalia, mutta se voi aiheuttaa aneuploidiaa (kromosomiluvun poikkeamaa). Seurantatutkimuksessa (*in vivo* -mikrotumatesti) vaikutuksettomaksi tasoksi määritettiin kuitenkin 39,6 mg/kg. M1:n AUC-arvo plasmassa oli 4 073

¹ Parry 2000 & 2002, Kirsch-Volders 2002

² Kirkland DJ Et al. 2001

³ Gouy D., 2003

ng/h/ml. Luku on yli 20 kertaa suurempi kuin ihmisillä havaittu M1-altistus, kun tiokolkikosidiannos on 8 mg kahdesti päivässä suun kautta (175 ng/h/ml 30 minuutin kuluttua).

Lääkevalmistekomitea katsoi edellä mainittujen tietojen perusteella, että tiokolkikosidin ja SL18.0740:n (M1) turvallisuusmarginaali ja hyöty-riskisuhde ovat hyväksyttäviä.

Aglykonimetaboliitin SL59.0955 (M2) genotoksisuustiedot

Koska aglykonimetaboliitista SL59.0955 ei ollut aiemmin tehty asiaankuuluvia geneettistä toksikologiaa koskevia tutkimuksia, tehtiin lisätutkimuksia (kromosomivaurioiden määrittämiä), joissa tutkittiin kyseisen metaboliitin genotoksista profiilia ja sen kykyä aiheuttaa aneuploidiaa. Näitä olivat ei-kliininen *in vitro* -testi (enintään 600 µg/ml) ja *in vivo* -testi (enintään 150 mg/kg):

- *in vitro* -mikrotumatesti ihmisen imusolujen primaariviljelmässä aglykonimetaboliitilla (SL59.0955) käyttämällä sentromeerin värjäystä (Whitwell J., 2012)
- *in vivo* -mikrotumatesti rotan luuytimessä, kun rotille oli annettu suun kautta aglykonimetaboliittia (SL59.0955), käyttämällä sentromeerin värjäystä, sekä SL59.0955:lle ja 3-O-glukuronidi-aglykonimetaboliitille (SL18.0740) altistuksen täydellinen arviointi, jotta altistuskynnystä voidaan arvioida entistä paremmin (Wase K., lokakuu 2012).

In vitro -mikrotumatesti ihmisen imusoluissa osoitti, että M2 indusoi mikrotumia viljellyissä ihmisen ääreisveren imusoluissa kaikissa hoito-olosuhteissa. Myöhemmät mekaaniset analyysit, joissa käytettiin pansentromeeristen DNA-koettimien fluoresenssi *in situ* -hybridisaatiota (FISH), osoittivat, että mikrotumia muodostui pääasiassa aneugeenisen (kromosomiluvun poikkeamia aiheuttavan) mekanismin avulla kaikissa hoito-olosuhteissa. Sentromeerin värjäys vahvisti aneuploidian selvästi.

Määrittämissuhteissa huomioitiin myös taso, joka ei aiheuta havaittavaa haittavaikutusta (NOAEL), ja alhaisin havaittavan haittavaikutuksen aiheuttava taso (LOAEL), mutta vaikka kromosomin nondisjunktiota (CND) pidetäänkin soveltuvimpana päätetapahtumana, kun tutkitaan sukkularihmastomyrkköjen pienten annosten vaikutuksia, aneuploidian induktion kynnyksannoksista ei voitu tehdä päätelmiä.

In vivo -mikrotumatestissä rotan luuytimessä annettiin M2:ta suun kautta kerran vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä. Käytetyt annokset olivat 25, 50, 70, 100 tai 150 mg/kg/vrk, ja rottien luuytimen mikrotumatesti oli negatiivinen uroksilla. Naarailla havaittiin ryhmän keskiarvon ja yksilökohtaisten tietojen perusteella positiivinen vaste, kun annos oli 25, 50, 70 ja 100 mg/kg/vrk. Genotoksisten mekanismien, kuten aneuploidian, joihin liittyy solujen jakautuminen ja muut kuin DNA-kohteet, tiedetään ilmenevän tietyn altistuskynnyksen ylittyessä. Rottanaarailla ei kuitenkaan tunnistettu aneugeenisten vaikutusten NOAEL-arvoa (LOEL = 25 mg/kg) eikä havaittu selkeää annossidonnaista vaikutusta, sillä uroksille ja naarailla annettujen eri annosten välillä havaittiin vain pieni ero altistuksessa (AUC₀₋₂₄ ja C_{max}) 3-demetyyliotiokolkikosidille (SL59.0955). Lisäksi uroksilla ja naarailla ilmeni vain pieni sukupuolten välinen ero altistuksessa. Niinpä turvamarginaalia ei voitu laskea. Aneugeeninen vaikutus havaittiin, kun LOEL oli vain 1,6 x ihmisen C_{max}-arvosta ja 4,1 x AUC-arvosta (8 mg kahdesti päivässä suun kautta).

Parenteraalisen käytön jälkeen M2:n pitoisuuden plasmassa oletetaan olevan paljon pienempi, sillä M2-transformaatio tapahtuu suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen lähinnä suolen aineenvaihdunnassa. Ei kuitenkaan tiedetä, alittaako M2-altistus aneugeenisuuden kynnyksarvon (riittävä turvamarginaali mukaan lukien), sillä M2:ta ei ole analysoitu käytettävissä olevissa kliinisissä kineettisissä tutkimuksissa.

Edellä mainittujen prekliinisten tutkimusten tulokset osoittivat, että M2 (SL59.0955) aiheutti pääasiassa aneugeenisten mekanismien avulla mikrotumien muodostumista *in vitro* ja *in vivo* kaikissa hoito-olosuhteissa. Kahdessa tehdyssä prekliinisessä *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksessa löydöksiä (solujen, joihin on muodostunut mikrotuma, lisääntynyt määrä) havaittiin kaikissa pitoisuuksissa/altistuksissa, jotka olivat lähellä ihmisissä hoitoannosten jälkeen mitattuja altistuksia. Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että käytettävissä olevat tiedot vahvistavat tiokolkikosidin metaboliitin M2 selkeän aneugeenisen vaikutuksen pitoisuuksissa, jotka ovat neljä kertaa suurempia kuin ihmisen altistus plasmassa suun kautta kahdesti päivässä otetun 8 mg:n tiokolkikosidiannoksen (suositeltu annos) jälkeen. Vaikutus alkoi annoksesta 25 mg/kg. Toimitettujen tietojen perusteella ei voitu määrittää aneuploidian NOEL-arvoa, joten ihmisille koituvaa riskiä ei voitu sulkea pois.

Kliininen turvallisuus

Myyntiluvan haltijat toimittivat kliinisiä tutkimuksia ja markkinoille tulon jälkeisiä spontaaneita ilmoituksia.

Kliiniset tutkimukset

Kliinisten tutkimusten ja kirjallisuuden tarkastelussa ei paljastunut yhtään tapausta, jossa olisi esiintynyt syöpää, synnynnäisiä epämuodostumia, keskenmenoja tai miesten heikentyneitä hedelmällisyyttä.

Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

Markkinoille tulon jälkeisiä spontaaneja tapauksia kerättiin kahden myyntiluvan haltijan maailmanlaajuiseen lääketurvatietokantaan tallennettujen raporttien perusteella (tietojen kerääminen lopetettiin 15. helmikuuta 2013 ja 29. huhtikuuta 2013).

Ensimmäisessä tietokannassa ilmoitettiin 11 altistuksesta johtuvaa tapausta raskauden aikana:

- kuusi tapausta synnynnäisiä epämuodostumia (yksi epämuodostumaoireyhtymä, joka johti aborttiin, yksi keuhkohypoplasia, yksi suulakihalkio, yksi selkärankahalkio, yksi Polandin oireyhtymä, yksi avoin valtimotiehyt)
- neljä keskenmenoa
- yksi ennenaikaisen synnytyksen uhka.

Toisen tietokannan tapausraporteissa ajanjaksona, joka alkoi vuonna 2004 ja päättyi 29. huhtikuuta 2013, ilmoitettiin 23 altistuksesta johtuvaa tapausta raskauden aikana ja/tai altistusta kohdussa:

- 20 tapausta johtui altistuksesta alkioaudella, ja ne jakautuivat seuraavasti:
 - kaksi tapausta, joissa ilmeni teratogeenisia vaikutuksia (epämuodostumia), jotka liittyivät varhaisraskauden aikana (ensimmäisen neljänneksen, jolloin riski on suurin) tapahtuneeseen altistukseen
 - neljä tapausta, jotka johtivat raskauden keskeytymiseen (kolme keskenmenoa ja yksi vapaaehtoinen abortti, joka ei johtunut lääketieteellisistä syistä)
 - viisi tapausta, joissa kehitys oli myönteistä (ei vaikutusta vastasyntyneeseen)
 - yhdeksän tapausta, joissa raskauden kehitys ei ole tiedossa dokumentaation puutteen vuoksi.
- yksi tapaus, joka johtui sikiöaikaisesta altistuksesta (sikiötoksisia vaikutuksia, jotka vaikuttivat sikiön tai vastasyntyneen kasvuun tai elinten histologiseen tai toiminnalliseen kypsymiseen) (suurin riski alkaa raskauden toisen neljänneksen aikana)
- kaksi tapausta, joissa altistusjakso ei ole tiedossa:
 - yksi tapaus, jossa ilmeni teratogeenisia vaikutuksia (epämuodostumia), jotka liittyivät varhaisraskauden aikana tapahtuneeseen altistukseen
 - yksi tapaus, jossa raskauden kehitys ei ole tiedossa dokumentaation puutteen vuoksi.

Yhtään tapausta, jossa vastasyntyneeseen kohdistuneet vaikutukset liittyvät myöhäisraskauden tai synnytyksen aikana tapahtuneeseen altistukseen, ei rekisteröity.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että myyntiluvan haltijoiden ilmoittamista tapauksista, jotka liittyvät aneuploidian seurauksiin ihmisillä, saadun kliinisen näytön perusteella ei voida tehdä pitviä johtopäätöksiä. Aneuploidia on syöpäsolujen yleinen ominaisuus. On kuitenkin yhä kiistanalaista, onko aneuploidia neoplastisten muutosten syy vai seuraus. Lisäksi näytön puute tiokolkikosidin käytön ja syövän välisestä yhteydestä voi johtua siitä, että lääkkeen ja vaikutuksen välistä syy-seuraussuhdetta on vaikea määrittää, kun vaikutukset voivat ilmetä vuosien päästä lääkkeen ottamisesta. Useimmissa tapauksissa hoito on lyhytaikaista, eivätkä lääkärit tai potilaat koe siihen liittyvän syöpäriskin nousua, joten syövän ja hoidon välistä syy-seuraussuhdetta on vaikea määrittää.

Lääkevalmistekomitea totesi myös, että epämuodostumien ja sikiö- tai alkiotoksisuustapausten pieni määrä voi johtua siitä, että lääke on useimmissa jäsenvaltioissa vasta-aiheinen raskauden aikana.

Lääkevalmistekomitea katsoo kaikkien tietojen perusteella, että syy-seuraussuhdetta ei voida sulkea pois ja että aneuploidiaa on pidettävä syövän riskitekijänä teoreettisin perustein.

Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että riskiä vähentäviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä teratogeenisuuden, alkiotoksisuuden/keskenmenojen, miesten heikentyneen hedelmällisyyden ja syövän riskin vuoksi.

- Koska tiokolkikosidin metaboliitin M2 on osoitettu olevan aneugeeninen altistustasoilla, jotka ovat lähellä ihmisten terapeuttista altistusta, lääkevalmistekomitea katsoi, että annosta on rajoitettava (8 mg:aan kahdesti päivässä suun kautta ja 4 mg:aan kahdesti päivässä lihaksensisäisesti) ja että pitkäaikaista käyttöä on vältettävä. Siitä syystä lääkevalmistekomitea oli sitä mieltä, että käyttöaihe *"Parkinsonin tauti ja lääkeparkinsonismi, ottaen erityisesti huomioon neurologisen dysleksian"* on poistettava, sillä se edellyttää pitkäaikaista käyttöä. Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että tiokolkikosidin käyttöä on vältettävä murrosiässä (12–16 tai 12–18 vuoden iässä), sillä se voi vaikuttaa hedelmällisyyteen. Siksi valmisteen käyttö on rajoitettava yli 16-vuotiaiden potilaiden akuutteihin sairauksiin. Ajantasaistettua valmisteyhteenvetoa, jossa käyttöaihetta ja hoidon kesto on rajoitettu, puollettiin. Koska käyttö on yleistä akuuttitapauksissa, annostukseen liitettiin muita suosituksia. Hoidon kesto rajoitettiin seitsemään päivään, kun valmistetta annetaan suun kautta, ja viiteen päivään, kun sitä annetaan lihaksensisäisesti. Lisäksi suositeltiin viittausta sallittuun enimmäisannokseen. Lopuksi edellytettiin, että kahden peräkkäisen lääkkeen annon välissä on oltava 12 tuntia M2-metaboliitin eliminaation puoliintumisajan vuoksi. Tuotetietojen asianmukaiset kohdat päivitettiin tämän mukaisesti. Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoi, että pakkauskokoa on pienennettävä uuden hoitopäiviä koskevan suosituksen mukaisesti (enintään 30 tablettia tai kapselia 4 mg:n pakkauksessa, enintään 14 tablettia tai kapselia 8 mg:n pakkauksessa ja enintään 10 injektiopulloa/ampullia).
- Teratogeenisuus luokitellaan merkittäväksi tunnistetuksi riskiksi. Teratogeenisuuden ja alkiotoksisuuden/keskenmenojen riskin vuoksi lääkevalmistekomitea katsoi, että tiokolkikosidi on vasta-aiheista koko raskauden ja imetyksen aikana sekä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä. Myös muutoksia tuotetietojen varoituksiin sekä raskautta ja imetystä koskeviin kohtiin puollettiin.
- Karsinogeenisuus ja hedelmällisyyden heikentyminen luokitellaan merkittäviksi potentiaalisiksi riskeiksi. Sperman kromosomien lisääntyneellä aneuploidialla tiedetään olevan yhteys miesten hedelmättömyyteen. Miesten hedelmättömyyttä huolestuttavampana pidettiin kuitenkin sitä, että sperman lisääntynyt aneuploidia voi aiheuttaa sikiön epämuodostumien riskin. Tiokolkikosidin hoito-olosuhteiden (lyhytaikainen, mahdollisesti aneugeeninen vaikutus enimmäisannoksilla) vaikutus miesten hedelmättömyyteen on pieni, ja nopea palautuminen tavanomaisille tasoille on odotettavissa. Tämän huolenaiheen vuoksi sovittiin tuotetietoihin tehtävästä muutoksesta.
- Näyttöä aneugeenien karsinogeenisuudesta on vähän. Syöpäriskin merkittävä nousu edellyttäisi yleensä ottaen pitkäaikaista/kroonista altistusta aneugeenille. Karsinogeenisuus on merkittävä potentiaalinen riski. Sen vuoksi lääkevalmistekomitea piti ehdotettuja riskejä vähentäviä toimia (käyttöaiheen rajaamista akuutteihin sairauksiin, hoidon keston rajaamista seitsemään peräkkäiseen päivään ja pitkäaikaisen käytön välttämistä) hyväksyttävinä.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että terveydenhuollon ammattilaisille on tarpeen osoittaa kirje, jossa tiedotetaan nykyisen arvioinnin tuloksista, päivitetystä käyttöaiheesta ja kyseisten valmisteiden (lyhytaikaisesta) kliinisestä käytöstä sekä korostetaan genotoksisuuden riskiä. Riskinhallintasuunnitelma (RMP) toimitetaan kansallisille toimivaltaisille viranomaisille sovittujen määräaikojen puitteissa, ja määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR) toimitetaan kolmen vuoden välein. Lääkevalmistekomitea arvioi myös systemaattisesti käytettävien tiokolkikosidia sisältävien lääkevalmisteiden määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitusväliä ja suositteli, että määräaikaiset turvallisuuskatsaukset toimitetaan kolmen vuoden välein (nykyinen suositus on 13 vuoden välein). Kaikkia aneuploidiaan liittyviä turvallisuussignaaleita (teratogeenisuutta, alkio- ja sikiötoksisuutta / keskenmenoja, miesten heikentyneitä hedelmällisyyttä ja syöpää) ja raskauteen liittyviä ilmoituksia on seurattava jatkuvasti, jotta vahingossa tapahtuvasta altistuksesta lääkeaineelle saadaan kerättyä jäsenneltyä tietoa. Edellä mainittujen raskautta koskevien ilmoitusten malli on annettava riskinhallintasuunnitelmassa, ja raportti kerätyistä tiedoista toimitetaan määräaikaisten turvallisuuskatsauksen yhteydessä.

Lisäksi lääkevalmistekomitea pyysi lääkkeidenkäyttötutkimuksen tekemistä selventämään näiden lääkkeiden määräyskäytäntöjä lääkkeen määrääjiä edustavissa ryhmissä ja lääkemääräyksien pääasiallisia syitä. Lääkkeidenkäyttötutkimus tehdään kolmen vuoden kuluessa. Tutkimussuunnitelma on toimitettava riskinhallintasuunnitelman mukana.

Lisäksi kansallisille toimivaltaisille viranomaisille on toimitettava riskinhallintasuunnitelman mukana lääkkeen määräjille ja potilaille suunnattua koulutusmateriaalia, jossa korostetaan genotoksiin reaktioihin liittyvä riskejä ja varoituksia.

Hyöty-riskisuhde

Edellä mainittujen seikkojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että tiokolkikosidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen, kun niitä käytetään kivulioiden lihaskontraktuurien liitännäishoitona akuuteissa selkärangan patologioissa aikuisille ja yli 16-vuotiaille nuorille edellyttäen, että tuotetietoihin lisätään sovitut rajoitukset, varoitukset ja muutokset ja että lääketurvatoiminnan lisätoimenpiteitä ja riskien pienentämiseen tähtäviä toimia noudatetaan.

Perusteet myyntilupien säilyttämiselle

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea arvioi direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaista menettelyä systemisesti käytettävien tiokolkikosidia sisältävien lääkevalmisteiden osalta (ks. liite I);
- lääkevalmistekomitea huomioi kaikki prekliinisistä, kliinisistä ja farmakoepidemiologisista tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta sekä markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta saadut tiedot, jotka koskivat systemisesti käytettävien tiokolkikosidia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuutta genotoksisuuden kannalta;
- lääkevalmistekomitea katsoi, että systemisesti käytettävät tiokolkikosidia sisältävät lääkevalmisteet ovat edelleen tehokas kivulioiden lihaskontraktuurien liitännäishoito akuuteissa selkärangan patologioissa. Riskien vuoksi systemisesti käytettäviä tiokolkikosidia sisältäviä lääkevalmisteita saa antaa ainoastaan yli 16-vuotiaille potilaille akuuteissa tiloissa, ja hoidon kesto on rajoitettu seitsemään (suun kautta) ja viiteen (lihaksensisäisesti) peräkkäiseen päivään. Siitä syystä lääkevalmistekomitea oli sitä mieltä, että käyttöaihe *“Parkinsonin tauti ja lääkeparkinsonismi, ottaen erityisesti huomioon neurologisen dysleksian”* on poistettava, sillä se on krooninen sairaus, joka edellyttää pitkäaikaista käyttöä. Pakkauskoiko on mukautettava uusiin hoidon kestoja koskevaan suositukseen;
- lääkevalmistekomitea katsoi myös, että systemisesti käytettävät tiokolkikosidia sisältävät lääkevalmisteet ovat vasta-aiheisia koko raskauden ajan. Nämä valmisteet ovat vasta-aiheisia myös hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä, sekä imetyksen aikana. Lääkevalmistekomitea suositteli myös muita tuotetietojen muutoksia, kuten hedelmällisyyttä koskevia tietoja;
- lääkevalmistekomitea piti riskinhallintasuunnitelmaa tarpeellisena. Näiden valmisteiden kaikkien myyntiluvan haltijoiden on myös toimitettava määräaikainen turvallisuuskatsaus kolmen vuoden välein. Määräaikaisiin turvallisuuskatsauksiin on liitettävä raportti, johon kootaan kaikki aneuploidiaan, raskauteen ja vahingossa tapahtuneeseen altistukseen liittyvät turvallisuussignaalit;
- lääkevalmistekomitea katsoi, että tarvitaan lisää riskiä vähentäviä toimia, kuten lääkkeidenkäyttötutkimus, jossa luonnehditaan määräyskäytäntöjä tavanomaisessa kliinisessä käytössä, sekä riittävä koulutusmateriaali potilaille ja lääkkeen määrääjille. Näiden toimien on sisällyttävä riskinhallintasuunnitelmaan;

lääkevalmistekomitea katsoi, että systemisesti käytettävien tiokolkikosidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen, kun niitä käytetään kivulioiden lihaskontraktuurien liitännäishoitona akuuteissa selkärangan patologioissa aikuisille ja yli 16-vuotiaille nuorille edellyttäen, että tuotetietoihin lisätään sovitut rajoitukset, varoitukset ja muutokset ja että lääketurvatoiminnan lisätoimenpiteitä ja riskien pienentämiseen tähtäviä toimia noudatetaan.