



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. siječnja 2014.  
EMA/40615/2014

## Europska agencija za lijekove preporučuje ograničavanje primjene tiokolhikozida peroralno ili injekcijom

Lijek treba primjenjivati samo u malim dozama za dodatno kratkotrajno ublažavanje bolnih mišićnih kontraktura

Dana 21. studenog 2013. Povjerenstvo za lijekove za primjenu kod ljudi (CHMP) pri Europskoj agenciji za lijekove preporučilo je da se odobrene primjene za lijekove koji sadrže tiokolhikozid za peroralnu primjenu ili injekciju trebaju ograničiti na razini Europske unije (EU). Ovi su lijekovi sada preporučeni samo kao dodatna terapija za bolne mišićne kontrakture (trajno zatezanje mišićnog tkiva) koje su prouzročene stanjima kralježnice u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 16 godina ili starijih. Nadalje, treba ograničiti dozu tiokolhikozida koja se primjenjuje peroralno ili injekcijom.

Tiokolhikozid je mišićni relaksans koji je odobren za primjenu nacionalnim postupcima u nekoliko država članica EU-a<sup>1</sup> za peroralnu primjenu ili injekciju u mišiće za potrebe liječenja bolnih mišićnih poremećaja.

Pregled tiokolhikozida pokrenula je talijansko regulatorno tijelo za lijekove, AIFA, nakon novog eksperimentalnog dokaza koji je ukazao na razgradnju tiokolhikozida u tijelu u metabolit naziva M2 ili SL59.0955 koji može oštetiti stanice koje se dijele, što rezultira aneuploidijom (abnormalnim brojem ili rasporedom kromosoma). Stoga je AIFA zatražila od CHMP-a da preispita sigurnosni profil ovog lijeka te da razmotri odgovarajuće regulatorne radnje.

CHMP je pregledao dokaz, uključujući i mišljenja stručnjaka s područja sigurne primjene lijekova, te je zaključio da aneuploidija može nastupiti kod razina metabolita M2 koje nisu mnogo više od onih uočenih s preporučenim dozama tiokolhikozida koji se primjenjuje peroralno. Aneuploidija je faktor rizika od oštećenja embrija u razvoju, smanjene plodnosti u muškaraca, te u teoriji može povećati rizik od pojave raka. Stoga je CHMP preporučio mjere kojima se osigurava što sigurnija primjena lijekova koji sadrže tiokolhikozid. To uključuje ograničavanje maksimalne doze i broja dana liječenja prilikom peroralne primjene ili injekcije. Primjena je također kontraindicirana u trudnoći i laktaciji ili u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju, kao i u djece ili za kronična (dugoročna) stanja. Ovim pregledom nisu obuhvaćeni pripravci za lokalnu primjenu na koži, koji ne stvaraju značajne razine M2 u tijelu.

Mišljenje CHMP-a proslijeđeno je Europskoj Komisiji, koja ga je potvrdila i dana 17. siječnja 2014. donijela konačnu pravno obvezujuću odluku valjanu na razini EU-a.

---

<sup>1</sup> Češka Republika, Francuska, Grčka, Mađarska, Italija, Malta, Portugal i Španjolska.



## Informacije za bolesnike

- Tiokolhikozid je lijek koji se primjenjuje u pojedinim državama članicama EU-a za stanja povezana s mišićnom boli.
- Novi dokaz je potvrdio da se tiokolhikozid razgrađuje u tijelu u tvar naziva M2, koja u dovoljnim količinama može utjecati na genetski materijal stanica. To rezultira abnormalnim brojem ili rasporedom kromosoma, što može smanjiti plodnost u muškaraca te, ako se dogodi tijekom trudnoće, može oštetiti embrij u razvoju u maternici. U teoriji, dugoročno izlaganje može povećati rizik od raka iako trenutno nema dokaza o tome.
- Kako bi se smanjila količina M2 koja se proizvodi u tijelu, te tako i svi povezani rizici, lijekovi koji sadrže tiokolhikozid sada su preporučeni samo za kratkotrajnu primjenu kao dodatak uz druga liječenja protiv boli zbog trajnog zatezanja mišića u slučajevima kada postoje problemi s kralježnicom u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 16 godina i starijih.
- Liječenje sada treba primjenjivati samo tijekom 7 dana peroralno ili 5 dana injekcijom u mišić. Bolesnici koji uzimaju tiokolhikozid za kronična stanja trebaju zatražiti od svog liječnika da pregleda njihovu terapiju pri sljedećem zakazanom pregledu.
- Lijekovi koji sadrže tiokolhikozid ne smiju se uzimati ako ste trudni ili dojite. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti kontracepciju prilikom primjene ovih lijekova.
- Lijekovi koji sadrže tiokolhikozid također su dostupni za primjenu na koži, no ovi lijekovi ne stvaraju iste razine M2 u tijelu te se smatra da ne utječu na genetski materijal stanica. Stoga se na ove lijekove ne primjenjuju ove preporuke.
- Bolesnici koji imaju pitanja trebaju razgovarati sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

## Informacije za zdravstvene djelatnike

- Sistemski tiokolhikozid preporučuje se samo kao dodatna terapija za akutne mišićne kontrakture u spinalnoj patologiji, za odrasle osobe i adolescente u dobi od 16 godina i starije.
- Ne preporučuje se za dugoročno liječenje kroničnih stanja.
- Maksimalna preporučena oralna doza iznosi 8 mg svakih 12 sati; trajanje liječenja ne smije biti dulje od 7 uzastopnih dana. Prilikom intramuskularne primjene maksimalna doza mora biti 4 mg svakih 12 sati tijekom 5 uzastopnih dana.
- Lijekovi koji sadrže tiokolhikozid ne smiju se primjenjivati tijekom trudnoće i laktacije, ni u žena reproduktivne dobi koje ne poduzimaju odgovarajuće kontracepcijske mjere.
- Terapija bolesnika liječenih sistemskim tiokolhikozidom treba biti pregledana pri sljedećem zakazanom pregledu te je potrebno razmotriti odgovarajuća alternativna liječenja.
- Ljekarnici kojima bolesnik dostavi ponovljeni recept moraju uputiti te bolesnike njihovom ordinirajućem liječniku.
- Propisivačima će se dostaviti pismo s daljnjim informacijama o ograničenjima indikacije sistemskih tiokolhikozida. Pripremit će se i edukativni materijali za propisivače i bolesnike.
- Aktualni nalazi ne primjenjuju se na topikalne pripravke tiokolhikozida.

Preporuke Povjerenstva temeljene su na pregledu dostupnih podataka iz predkliničkih i kliničkih ispitivanja, objavljene literature i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, kao i konzultacija sa stručnom radnom skupinom s područja sigurne primjene lijekova. Predklinička ispitivanja ukazuju na to

da se metabolit tiokolhikozida 3-demetiltiokolhicin (M2, SL59.0955) može povezati s aneuploidijom (abnormalnim brojem kromosoma i gubitkom heterozigotnosti) u stanica koje se dijele pri razinama izlaganja koje nisu veće od onih postignutih u tijelu s maksimalnim preporučenim peroralnim dozama. Aneuploidija je utvrđeni faktor rizika za teratogenost, embriotoksičnost ili spontani pobačaj, kao i za oštećenu mušku plodnost. U teoriji također povećava rizik od raka iako svaki značajno povećani rizik od raka može općenito ovisiti o dugoročnom izlaganju patogenim tvarima. Metaboliti tiokolhikozida nisu povezani s mutagenošću (promjenama u genima) ili klastogenošću (strukturnim oštećenjem kromosoma). Povjerenstvo je zaključilo da, u svjetlu postojećih dokaza, omjer koristi i rizika za lijek ostaje pozitivan ako se poduzmu odgovarajuće mjere za smanjivanje rizika, uključujući i ograničavanje maksimalne doze i trajanje primjene, kao i kontraindiciranje primjene tijekom trudnoće i laktacije te u djece.

---

### **Više o lijeku**

Tiokolhikozid se primjenjuje kao mišićni relaksans u liječenju bolnih mišićnih stanja. Smatra se da djeluje na receptore u živčanom sustavu koji su uključeni u reguliranje mišićne funkcije.

Tiokolhikozid je odobren nacionalnim postupcima u Češkoj Republici, Francuskoj, Grčkoj, Mađarskoj, Malti, Portugalu i Španjolskoj. Dostupan je za primjenu peroralno ili injekcijom u mišić. U pojedinim državama dostupni su i pripravci za primjenu na koži, no ovi posljednji pripravci nisu obuhvaćeni ovim pregledom.

### **Više o postupku**

Pregled sistemskih lijekova koji sadrže tiokolhikozid započeo je 15. veljače 2013. na zahtjev Italije sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ. Postupak je pokrenut nakon novog dokaza iz eksperimentalnih ispitivanja koja su proveli nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je ukazalo na djelovanje metabolita tiokolhikozida na kromosome. Stoga je talijansko regulatorno tijelo za lijekove zatražilo od CHMP-a da provede potpunu ocjenu omjera koristi i rizika sistemskih lijekova koji sadrže tiokolhikozid te da izda mišljenje o tome treba li odobrenja za stavljanje tih lijekova u promet zadržati, izmijeniti, suspendirati ili povući na razini Europske unije.

Mišljenje CHMP-a dostavljeno je Europskoj Komisiji koja je donijela konačnu pravno obvezujuću odluku na razini EU-a 17. siječnja 2014.

---

### **[Obratite se našim djelatnicima za tisak](#)**

Monika Benstetter ili Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

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