

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változtatások indoklása

Tudományos következtetések

A szisztémás alkalmazásra szolgáló, tiokolkikozid tartalmú gyógyszerek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A tiokolkikozid (TCC) egy félszintetikus, szulfurált kolkikozid-származék, amely izomrelaxáns farmakológiai hatással rendelkezik. Az izomrelaxánsok csoportja egyike a nem specifikus hátfájdalom kezelésében jelenleg alkalmazott számos terápiának. A TCC a különböző állapotokban kialakult fájdalmas izomkontrakciók kezelésére javallott. A klinikai gyakorlatban elismerik a TCC tartalmú gyógyszerek előnyeit, és az érintett tagállamokban (lásd I. melléklet) a felíró orvosok széles köre alkalmazza.

Miután egy vállalat új, nem klinikai eredmények miatt felfüggesztett egy TCC-vel végzett, I. fázisú klinikai vizsgálatot, az olasz gyógyszerügynökség (AIFA) felkérte a TCC forgalomba hozatali engedélyének egyik jogosultját, hogy vizsgálja tovább a TCC és különösen a TCC metabolitjainak lehetséges genotoxikus hatását; a forgalomba hozatali engedély jogosultját felkérték, hogy végezzen *in vivo* és *in vitro* preklinikai tanulmányokat a TCC metabolitjai lehetséges genotoxikus hatásának vizsgálatára. Az egyik metabolittal (SL59.0955, M2 metabolit) végzett vizsgálatból származó eredmények aggályokat vetettek fel: a benyújtott preklinikai vizsgálatokból származó, a TCC M2 metabolitjának aneugenikus hatására vonatkozó új adatok lehetséges genotoxikus hatást jeleztek.

A fentiekre tekintettel 2013. február 15-én Olaszország a 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján felkérte a CHMP-t, hogy vizsgálja meg az aneuploidiára vonatkozó fenti aggályokat és annak hatását a szisztémás alkalmazásra szolgáló, TCC tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profiljára. A CHMP-t felkérték, hogy véleményezze, korlátozni kell-e a TCC tartalmú gyógyszerek indikációját és/vagy kell-e egyéb szabályozó intézkedéseket hozni. 2013. február 21-én a CHMP betérjesztési eljárást indított a TCC tartalmú gyógyszerek vonatkozásában.

Az aneuploidia (a kromoszómák számának változása és a heterozigótaság elvesztése) lehetséges kockázati tényező a rák kialakulásában, ha szomatikus sejteket érint, és teratogenitást, embriotoxicitást/spontán vetélést és csökkent férfi termékenységet okozhat, ha csírasejtekben fordul elő¹. E kockázat felülvizsgálata céljából a forgalomba hozatali engedély jogosultjai valamennyi szisztémás alkalmazási mód vonatkozásában elemzést nyújtottak be a lehetséges genotoxikus hatásról, mellékelve a lehetséges kockázati tényezők analízisét, beleértve az olyan releváns kritériumokat is, mint a dózis és a kezelés időtartama. A CHMP áttekintette a preklinikai és klinikai vizsgálatokból, szakirodalomból és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból származó összes adatot a szisztémás alkalmazásra szánt TCC tartalmú gyógyszerek által okozott aneuploidia vonatkozásában. A releváns összefoglalást az alábbiakban mutatjuk be.

Preklinikai vizsgálatok

A TCC preklinikai fejlesztését főként az 1980-as években végezték, és aztán az 1990-es években kiegészítették, hogy az megfeleljen a vegyes forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek nem klinikai dokumentációjára vonatkozó európai iránymutatásoknak (CPMP/SWP/799/95), valamint, hogy megvizsgálják az akkoriban azonosított új, aktív SL18.0740 (M1) metabolitot. A lehetséges genotoxikus hatásra összpontosító, ezt követő biztonságossági értékeléseket 2001-ben² és 2003-ban³ adták ki. A fent említett, TCC-vel végzett I. fázisú klinikai vizsgálat megszakítását követően tovább vizsgálták az SL59.0955 (M2) aglikon metabolit lehetséges genotoxikus hatását. 2011-ben és 2012-ben új vizsgálatokat végeztek a kiindulási vegyület (TCC), annak fő keringő SL18.0740 metabolitja és az SL59.0955 aglikon metabolit genotoxicitásával kapcsolatban.

A TCC-re és fő keringő SL18.0740 (M1) metabolitjára vonatkozó genotoxicitási adatok

Különböző genetikai toxikológiai vizsgálatokat végeztek a TCC és annak azonosított fő metabolitja, a 3-O-glukuronidált aglikon (SL18.740) vonatkozásában, amely az aktív metabolit.

Arra a következtetésre jutottak, hogy az M1 (SL18.0740) nem rendelkezik mutagén (génmutáció) és klasztogén (strukturális kromoszóma-károsodás) hatással, de képes aneuploidiát (számbeli kromoszóma-károsodás) kiváltani. Ugyanakkor egy utánpótlási vizsgálatban (*in vivo* mikronukleusz teszt) 39,6 mg/kg-ban határozták meg a hatást nem okozó szintet. Ennél az M1 plazma AUC értéke 4073 ng.h/ml, amely több mint hússzor magasabb, mint az embernél megfigyelt M1 expozíció napi kétszer 8 mg TCC szájon át történő adását követően (175 ng.h/ml 30 perc múlva).

¹ Parry 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002

² Kirkland DJ Et al. 2001

³ Gouy D., 2003

Ezért a fent említett, rendelkezésre álló adatok alapján a CHMP úgy vélte, hogy a TCC és az SL18.0740 (M1) vonatkozásában a biztonságossági határok és az előny-kockázat profil elfogadhatók.

Az SL59.0955 (M2) aglikon metabolitra vonatkozó genotoxicitási adatok

Mivel korábban nem végeztek releváns genetikai toxikológiai vizsgálatokat az SL59.0955 aglikon metabolittal, kiegészítő vizsgálatokat (kromoszóma-károsodási vizsgálatokat) folytattak le, hogy tanulmányozzák e metabolit genotoxikus profilját, valamint aneuploidiát kiváltó képességét nem klinikai *in vitro* (legfeljebb 600 µg/ml) és *in vivo* (legfeljebb 150 mg/kg) körülmények között:

- egy humán primer limfocita kultúrában végzett *in vitro* mikronukleusz (MN) teszt az aglikon metabolittal (SL59.0955), centroméra festéssel (Whitwell J., 2012);
- egy patkánycsontvelőben végzett *in vivo* MN teszt az aglikon metabolit (SL59.0955) szájon át való adását követően, centroméra festéssel és az SL59.0955 és 3-O-glukuronidált aglikon metabolit (SL18.0740) expozíciójának teljes kiértékelésével, az expozíció küszöbének pontosabb meghatározása céljából (Wase K., 2012. október).

A *humán limfocitákon végzett in vitro MN teszt* kimutatta, hogy az M2 minden terápiás állapotban mikronukleuszokat indukált a humán perifériás vérből származó limfocita kultúrákban. A későbbi, fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH) alkalmazásával, páncentromérás DNS próbákkal végzett mechanisztikus elemzés során igazolták, hogy a mikronukleuszok valamennyi terápiás állapotban többségében aneugenikus (számbeli kromoszóma-rendellenesség) mechanizmussal keletkeztek; az aneuploidiát egyértelműen bizonyította a centroméra festés.

A vizsgálati körülmények között törekedtek a megfigyelhető káros hatást nem okozó szint (NOAEL) és a megfigyelhető káros hatást okozó legalacsonyabb szint (LOAEL) meghatározására, azonban míg elismerték, hogy a kromoszóma non-diszjunkció a legmegfelelőbb vizsgálandó végpont a sejtsó mérgek alacsony dózisban okozott hatásainak keresésekor, az aneuploidia indukció küszöbdózisai tekintetében nem lehetett következtetéseket levonni.

A *patkánycsontvelőn végzett in vivo MN teszt* során naponta egyszer, két egymást követő napon, 25, 50, 70, 100 vagy 150 mg/kg/nap dózisban szájon át adott M2 alkalmazását követően a patkánycsontvelőn végzett mikronukleusz teszt negatív volt a hímekben. A nőstényekben pozitív választ figyeltek meg 25, 50, 70 és 100 mg/kg/nap dózisonál a csoportos átlag és egyedi adatok alapján. A sejtosztódást és nem-DNS célpontokat érintő genotoxikus mechanizmusok, például az aneuploidia közismerten egy bizonyos expozíciós küszöb felett játszódnak le. Azonban nőstény patkányokban nem azonosítottak NOAEL-t az aneugenikus hatások vonatkozásában (LOEL = 25 mg/kg), és nem figyeltek meg egyértelmű dóziszfüggő hatást, mivel csak csekély különbség volt a 3-demetil-tiokolkicin (SL59.0955) expozícióban (AUC₀₋₂₄ és C_{max}) a különböző dózisok esetében hímeknél és nőstényeknél. Továbbá a hímek és a nőstények között csupán csekély nemhez kötött különbség mutatkozott az expozícióban. Ezért nem lehetett biztonságossági határokat számolni. Az aneugenikus hatást a humán C_{max} csupán 1,6-szeresének és az AUC 4,1-szeresének megfelelő LOEL-nél figyelték meg (naponta kétszer 8 mg, szájon át).

Parenterális alkalmazásnál az M2 plazmakoncentrációja várhatóan sokkal alacsonyabb, mivel az M2 transzformáció szájon át való alkalmazást követően főként a bélben lejátszódó metabolizmus által történik. Ugyanakkor nem ismert, hogy az M2 expozíció az aneugenikus hatás küszöbe alatt lenne-e (elégséges biztonságossági határokkal), mivel az M2-t nem elemezték a rendelkezésre álló klinikai kinetikai vizsgálatokban.

Összefoglalva, a fenti preklinikai vizsgálatok eredményei kimutatták, hogy az M2 (SL59.0955) mikronukleuszokat indukált *in vitro* és *in vivo*, amely minden terápiás állapotban főként aneugenikus mechanizmussal történt. Az elvégzett két *in vitro* és *in vivo* preklinikai vizsgálatban az eredményeket (a mikronukleusszal rendelkező sejtek gyakoriságának növekedése) az embernél terápiás dózisokkal mért expozícióhoz közeli koncentrációk/expozíciók esetén figyelték meg. Ezért a CHMP úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló adatok alátámasztják a tiokolkikozid M2 metabolitjának egyértelmű aneugenikus hatását olyan koncentrációnál, amely a napi kétszer, szájon át adott 8 mg TCC kezelést (javasolt dózis) követő humán plazma expozíció négyszerese, és 25 mg/kg dózisonál kezdődik. A benyújtott adatok nem tették lehetővé NOEL meghatározását az aneuploidia vonatkozásában, így nem lehet kizárni a lehetséges humán kockázatot.

Klinikai biztonságosság

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai klinikai vizsgálatokat és forgalomba hozatal utáni spontán beszámolókat nyújtottak be.

Klinikai vizsgálatok

A klinikai vizsgálatok és a szakirodalom áttekintése során nem találtak rákról, kongenitális rendellenességekről, spontán vetelésről és csökkent férfi termékenységről szóló eseteket.

Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok

A forgalomba hozatal után spontán eseteket gyűjtöttek a forgalomba hozatali engedély két jogosultjának globális farmakovigilanciái adatbázisában (lezárási időpontok 2013. február 15., illetve 2013. április 29.) rögzített beszámolók alapján.

Az első adatbázisban 11 esetet jelentettek terhesség során bekövetkezett expozíció kapcsán:

- hat esetben kongenitális rendellenességek (vagyis egy esetben többszörös rendellenességek, amelyek veteléshez vezettek, egy pulmonális hipoplázia, egy szájpadhasadék, egy spina bifida, egy Poland-szindróma, egy nyitott Botallo-vezeték),
- négy esetben spontán vetelés,
- egy esetben fenyegető koraszülés.

A második adatbázisból származó, 2004 és 2013. április 29. közötti beszámolók 23 esetet jelentettek terhesség során és/vagy a méhen belül bekövetkezett expozíció kapcsán:

- 20 esetben az embrionális időszak alatti expozíció, ezek közül:
 - két esetben teratogén hatás (fejlődési rendellenességek) a korai terhesség során bekövetkező expozícióval kapcsolatosan (az első trimeszter az az időszak, amelyben a legmagasabb a kockázat),
 - négy esetben a terhesség megszakadása (három spontán vetelés és egy önkéntes abortusz nem orvosi okok miatt),
 - öt esetben kedvező kimenetel (nem volt hatás az újszülöttre),
 - kilenc esetben a terhesség kimenetele ismeretlen a dokumentáció hiánya miatt.
- egy esetben a főtális időszak alatti expozíció, vagyis főtotoxikus hatás egy esete, amely főtális vagy neonatális típusú növekedési hatást, vagy a szervek szövettani vagy funkcionális kifejlődését eredményezte (ez az az időszak, amelyben a terhesség második trimeszterében a legmagasabb kockázat kezdődik),
- és két esetben ismeretlen expozíciós időszak:
 - egy esetben teratogén hatás (fejlődési rendellenességek) a korai terhesség során bekövetkező expozícióval kapcsolatosan,
 - egy esetben a terhesség kimenetele ismeretlen a dokumentáció hiánya miatt.

A terhesség késői szakaszában vagy a szülés alatt bekövetkezett expozícióval kapcsolatos újszülöttkori hatásokról egy esetet sem jegyeztek fel.

A CHMP úgy véli, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által a humán aneuploidia következményeivel kapcsolatosan jelentett esetekből származó klinikai bizonyítékok alapján nem vonhatók le végleges következtetések. Az aneuploidia a rákos sejtek gyakori jellemzője. Ugyanakkor még mindig vitatott, hogy az aneuploidia a daganatos transzformáció során hozzájárul ok vagy csupán következmény-e. Továbbá a TCC alkalmazása és a rák közötti összefüggésre utaló bizonyítékok hiánya a gyógyszer és a – gyógyszer bevétele után talán évekkel bekövetkező – hatás közötti oki kapcsolat megállapításával kapcsolatos nehézségnek lehet tulajdonítható. A legtöbb esetben a kezelés rövid ideig tart és nem kapcsolódik össze a rák fokozott kockázatának megfigyelésével sem az orvos, sem a beteg számára, ezért a rák kialakulása és a kezelés közötti oki kapcsolat megállapítása nehéz.

A CHMP azt is megjegyezte, hogy a fejlődési rendellenességek/embrio-főtális toxicitás eseteinek alacsony száma annak a következménye lehet, hogy a legtöbb tagállamban a gyógyszer ellenjavallt a terhesség alatt.

Figyelembe véve az adatok összességét, a CHMP úgy vélte, hogy nem lehet kizárni az oki kapcsolatot, és az aneuploidia elméleti alapon a daganattal kapcsolatos kockázati tényezőnek tekintendő.

Ezért a CHMP úgy vélte, hogy kockázatminimalizáló intézkedéseket kell bevezetni a teratogenitás, embriotoxicitás/spontán vetelés, csökkent férfi termékenység és a rák kockázata ellen.

- Először is, mivel a TCC M2 metabolitja igazoltan aneugenikus a humán terápiás expozícióhoz közeli expozíciós szinteknél, a CHMP úgy vélte, hogy korlátozni kell a dózist (8 mg naponta kétszer szájon át és 4 mg naponta kétszer intramuszkulárisan), és kerülni kell a hosszú távú alkalmazást. E tekintetben a CHMP azon a véleményen volt, hogy a „*Parkinson-kór és gyógyszer által kiváltott parkinsonizmus, különös tekintettel a neurodiszlexiás szindrómára*” indikációt törölni kell, mivel

ez az indikáció krónikus alkalmazásra vonatkozik. A CHMP továbbá úgy vélte, hogy a termékenységre vonatkozó lehetséges kockázat miatt kerülni kell a TCC alkalmazását a pubertás alatt (12 évestől 16-18 éves korig). Ezért a termék alkalmazását akut állapotokra kell korlátozni 16 éves kor felett; ennek megfelelően egy frissített alkalmazási előírást fogadtak el az alkalmazásra és a kezelés időtartamára vonatkozó korlátozásokkal. Az akut helyzetekben történő általános alkalmazás alapján más adagolási javaslatokat tettek, így szájon át történő alkalmazásnál 7 napra, intramuszkuláris alkalmazásnál 5 napra korlátozták a kezelés időtartamát; továbbá javasolták a maximális megengedett dózissal való utalást is. Végül az M2 metabolit eliminációs féléletideje tekintetében két egymást követő alkalmazás között 12 órás várakozást írtak elő. A terméktájékoztató vonatkozó pontjait ennek megfelelően frissítették. A CHMP továbbá úgy vélte, hogy korlátozni kell a csomagolás méretét a javasolt új kezelési terv alapján (legfeljebb 30 tablettá vagy kapszula/4 mg doboz, legfeljebb 14 tablettá vagy kapszula/8 mg doboz és legfeljebb 10 fiola/ampulla).

- A teratogenitást fontos azonosított kockázatként rangsorolták. A teratogenitás és embriotoxicitás/spontán vetélés kockázatai vonatkozásában a CHMP egyetértett azzal, hogy a TCC ellenjavallt legyen a terhesség teljes időtartama alatt, a szoptatás alatt, valamint a fogamzásgátlót nem használó, fogamzóképes korú nők esetében. Elfogadták a terméktájékoztató figyelmeztetések, valamint terhesség és szoptatás pontjainak módosítását is.
- A karcinogenitás és a csökkent termékenység fontos lehetséges kockázatok. A férfi terméketlenség kockázatával kapcsolatban: az emelkedett spermium kromoszóma aneuploidia ismerten összefüggést mutat a férfi terméketlenséggel. Ugyanakkor nagyobb aggályokat vetettek fel az emelkedett spermium aneuploidia által okozott magzati rendellenességek lehetséges kockázatával kapcsolatban, mint önmagában a férfi terméketlenség vonatkozásában. A TCC kezelés körülményei (rövidtávú, potenciálisan aneugenikus a maximális dózisokban) alapján a férfi termékenységre kiváltott hatás kismértékű, és a normál szintek gyors visszatérése várható. Ezen aggály figyelembevételére érdekében elfogadták a terméktájékoztató módosítását.
- Végül, az aneugenikus anyagok karcinogén hatására vonatkozó bizonyítékok korlátozottak. A szignifikánsan emelkedett daganat kockázat általában az aneugenikus szer hosszútávú/krónikus expozíciójától/adagolásától függ. A karcinogenitás egy fontos lehetséges kockázat. Ennek kezelése érdekében a CHMP megfelelőnek ítélte a javasolt kockázatminimalizáló intézkedéseket (indikáció korlátozása akut állapotokra, kezelési időtartam korlátozása 7 egymást követő napra, hosszútávú alkalmazás kerülése).

A CHMP úgy vélte, hogy az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás (DHPC) szükséges a jelen felülvizsgálat eredményének, így a frissített indikációk és a készítmények klinikai alkalmazásának (rövidtávú) ismertetése, valamint a genotoxikus kockázat hangsúlyozása érdekében. Kockázatkezelési tervet fognak benyújtani a nemzeti illetékes hatóságokhoz a megállapodott menetrend szerint, valamint háromévente időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket (PSUR) terjesztenek elő. Ezenfelül a CHMP felülvizsgálta a szisztémás alkalmazásra szolgáló, TCC tartalmú gyógyszerek esetében a PSUR gyakoriságát, és kérte, hogy a PSUR-okat háromévente nyújtsák be (a jelenleg ajánlott 13 éves időintervallum helyett). A gyógyszer véletlen expozíciójára vonatkozó strukturált adatok összegyűjtése érdekében folyamatosan ellenőrizni kell a biztonságossági jelzéseket, amelyek az aneuploidiával (vagyis teratogenitás, embriofötális toxicitás/spontán vetélés, csökkent férfi termékenység és rák) és a terhességi jelentésekkel kapcsolatosak. A kockázatkezelési tervhez mellékelni kell a fent említett terhességi jelentés formanyomtatványának egy mintáját, és az összegyűjtött adatokról szóló jelentést a PSUR részeként kell benyújtani.

Ezenkívül a CHMP kérte, hogy készüljön gyógyszerhasználati esettanulmány a felíró orvosok reprezentatív csoportjában az érintett gyógyszerek tipikus klinikai alkalmazás során követett felírási gyakorlatának pontosabb meghatározása, valamint a felírás fő okainak megállapítása céljából. A gyógyszerhasználati esettanulmányt három éves időtartamon át kell végezni. A vizsgálati protokollt a kockázatkezelési terv részeként kell benyújtani.

Végül a kockázatkezelési terv részeként a nemzeti illetékes hatóságokhoz be fogják nyújtani a felíró orvosoknak és a betegeknek szóló, a genotoxikus reakciók kockázatát és az erre vonatkozó figyelmeztetéseket hangsúlyozó oktatási anyagokat is.

Előny-kockázat profil

A fenti megállapítások nyomán a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy felnőtteknél és 16 éves kor feletti serdülőknél az akut gerincbetegségben kialakuló fájdalmas izomkontrakciók adjuváns kezelésére javallott, TCC tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a megállapodás szerinti

korlátozások, figyelmeztetések, a terméktájékoztató egyéb módosításai, kiegészítő farmakovigilanciái tevékenységek és a kockázatkezelési intézkedések mellett.

A forgalomba hozatali engedélyek fenntartásának indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a szisztémás alkalmazásra szolgáló, tiokolkikozid tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A bizottság áttekintette a preklinikai tanulmányokból, klinikai vizsgálatokból, farmakoepidemiológiai tanulmányokból, publikált szakirodalomból és forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból származó összes rendelkezésre álló adatot a szisztémás alkalmazásra szolgáló, tiokolkikozid tartalmú gyógyszerek biztonságosságával kapcsolatban, a genotoxicitás vonatkozásában.
- A bizottság úgy vélte, hogy a szisztémás alkalmazásra szolgáló, tiokolkikozid tartalmú gyógyszerek hatékonyak maradnak az akut gerincbetegségekben kialakuló fájdalmas izomkontrakciók adjuváns kezelésében. Ugyanakkor, figyelembe véve a kockázatokat, a szisztémás alkalmazásra szolgáló, tiokolkikozid tartalmú gyógyszerek kizárólag 16 év feletti betegeknél, akut állapotokban alkalmazhatók, a kezelési időtartamot 7 (szájon át) vagy 5 (intramuszkuláris) egymást követő napra korlátozva. Ennek vonatkozásában a CHMP azon a véleményen volt, hogy a „*Parkinson-kór és gyógyszer által kiváltott parkinsonizmus, különös tekintettel a neurodisszlexiás szindrómára*” indikációt törölni kell, mivel ez egy krónikus állapot, amely hosszabb tartamú kezelést igényel. A csomagolás méretét a kezelési napokra vonatkozó új ajánlásnak megfelelően kell módosítani.
- A bizottság továbbá úgy vélte, hogy a szisztémás alkalmazásra szolgáló, tiokolkikozid tartalmú gyógyszereket ellenjavalltá kell nyilvánítani a terhesség teljes ideje alatt. Ezeket a készítményeket továbbá ellenjavalltá kell nyilvánítani a fogamzásgátlót nem használó, fogamzóképes korú nőknél és szoptatás alatt is. A CHMP a terméktájékoztató további módosításait is javasolta, beleértve a termékenységre vonatkozó információkat.
- A CHMP egyetértett azzal is, hogy kockázatkezelési tervre van szükség. Továbbá az említett készítményekre vonatkozó forgalomba hozatali engedély jogosultjai kötelesek háromévente időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket (PSUR) benyújtani. A PSUR-ok részét kell képeznie egy beszámolónak, amely összefoglalja a gyógyszer véletlen expozíciójára vonatkozó, az aneupolidiával és terhességgel összefüggő biztonságossági adatok folyamatos ellenőrzését.
- A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy szükség van további kockázatminimalizáló intézkedésekre, például egy gyógyszerhasználati esettanulmányra a tipikus klinikai alkalmazás során követett felírási gyakorlat meghatározása érdekében, valamint megfelelő oktatási anyagok elkészítésére a betegek és a felíró orvosok számára. Ezeket az intézkedéseket bele kell foglalni a kockázatkezelési tervbe.

Következésképpen a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy felnőtteknél és 16 éves kor feletti serdülőknél az akut gerincbetegségben kialakuló fájdalmas izomkontrakciók adjuváns kezelésére javallott, tiokolkikozid tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a megállapodás szerinti korlátozások, figyelmeztetések, a terméktájékoztató egyéb módosításai, kiegészítő farmakovigilanciái tevékenységek és a kockázatkezelési intézkedések mellett.