

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Mokslinės išvados

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tiokolchikozido, (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Tiokolchikozidas (TCC) yra pusiau sintetinis sierintas kolchikozido darinys, turintis farmakologinį raumenų relaksanto poveikį. Raumenų relaksantai yra vieni iš daugelio vaistų, vartojamų gydant nespecifinį apatinės nugaros dalies skausmą. TCC skirtas gydyti įvairiomis aplinkybėmis susidarančias skausmingas raumenų kontraktūras. Susijusių valstybių narių gydytojai plačiai naudoja vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra TCC; gydydami savo pacientus (žr. I priedą); šių vaistų nauda klinikinėje praktikoje yra pripažįstama.

Bendrovei dėl naujų neklinikinių tyrimų duomenų nutraukus I fazės klinikinį tyrimą su TCC, Italijos vaistų agentūra (it. AIFA) paprašė vieno iš TCC rinkodaros leidimo turėtojų išsamiau ištirti TCC, visų pirma jo metabolitų, genotoksinį potencialą; rinkodaros leidimo turėtojo paprašyta atlikti *in vivo* ir *in vitro* ikiklinikinius tyrimus siekiant įvertinti galimą TCC metabolitų genotoksiškumą. Vieno iš metabolitų (metabolito SL59.0955, M2) tyrimų rezultatai sukėlė abejonių: atlikus pateiktus ikiklinikinius tyrimus gauti nauji duomenys apie TCC metabolito M2 aneugeninį poveikį buvo įvertinti kaip genotoksinio potencialo ženklas.

Atsižvelgdama į tai, kas nurodyta pirmiau, 2013 m. vasario 15 d. Italija, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu, paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti minėtus rūpestį keliančius klausimus dėl aneuploidijos ir jos poveikį sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra TCC, naudos ir rizikos santykiui. CHMP buvo paprašyta pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų apriboti vaistinių preparatų su TCC indikacijos ir (arba) įgyvendinti kitų reguliavimo priemonių. 2013 m. vasario 21 d. CHMP pradėjo kreipimosi procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra TCC.

Aneuploidija (chromosomų skaičiaus pakitimas ir heterozigotiškumo praradimas) pripažįstama kaip galimas vėžio rizikos veiksnys, kai veikiamos somatinės ląstelės, ir kaip teratogeniškumo, toksinio poveikio embrionui ir (arba) spontanių abortų ir sumažėjusio vyrų vaisingumo rizikos veiksnys, kai veikiamos lytinės ląstelės¹. Šios rizikos peržiūros tikslais rinkodaros leidimo turėtojai pateikė su kiekvienu sisteminiu vartojimo būdu susijusio genotoksinio potencialo analizę kartu su galimų rizikos veiksnių, įskaitant atitinkamus kriterijus, kaip antai dozė ir gydymo trukmę, analize. CHMP peržiūrėjo visus turimus su aneuploidija susijusius ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų, literatūroje paskelbtus ir po pateikimo rinkai surinktus sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra TCC, duomenis. Toliau pateikiama šios informacijos santrauka.

Ikiklinikiniai tyrimai

Ikiklinikiniai TCC tyrimai daugiausia buvo atliekami praėjusio amžiaus 9-ajame dešimtmetyje; vėliau, siekiant užtikrinti atitiktį europinėms gairėms dėl neklinikinių tyrimų dokumentacijos teikiant mišrias paraiškas gauti rinkodaros leidimą (CPMP/SWP/799/95) ir ištirti tuo metu nustatytą naują aktyvų metabolitą SL18.0740 (M1), 10-ajame dešimtmetyje atlikti papildomi tyrimai. 2001² ir 2003 m.³ buvo paskelbti tolesni saugumo vertinimai, kuriuos atliekant daugiausia dėmesio buvo skiriama genotoksiniams potencialams.

Nutraukus pirmiau minėtą I fazės klinikinį tyrimą su TCC, buvo tęsiami genotoksinio aglikoninio metabolito SL59.0955 (M2) potencialo tyrimai. 2011 ir 2012 m. atlikti nauji tyrimai, susiję su bepakaičio junginio (TCC), jo pagrindinio cirkuliuojančio metabolito SL18.0740 ir aglikoninio metabolito SL59.0955 genotoksiškumu.

TCC ir jo pagrindinio cirkuliuojančio metabolito SL18.0740 (M1) genotoksiškumo duomenys

Atlikti įvairūs TCC ir nustatyto pagrindinio jo metabolito, 3-O-gliukuronidinto aglikono (SL18.0740), kuris yra aktyvus metabolitas, genetinės toksikologijos tyrimai.

Prieita prie išvados, kad metabolitas M1 (SL18.0740) neturi mutageninio (genų mutacijas sukeliančio) ir klastogeninio (chromosomų struktūros pažaidos) potencialo, bet gali paskatinti aneuploidiją (chromosomų skaičiaus pokyčius). Tačiau atlikus tolesnį tyrimą (mikrobranduolių *in*

¹ Parry, 2000 & 2002; Kirsch-Volders, 2002.

² Kirkland DJ et al., 2001.

³ Gouy D., 2003.

vivo bandymą), nustatyta ribinė poveikio nesukelianti vertė – 39,6 mg/kg. Ji buvo susijusi su 4073 ng.h/mL metabolito M1 koncentracijos kraujo plazmoje plotu po kreive (AUC), o tai yra daugiau kaip 20 kartų daugiau už metabolito M1 ekspoziciją žmogaus organizme per burną vartojant po 8 mg TCC du kartus per parą (175 ng.h/mL po 30 min.).

Todėl, remdamasis minėtais turimais duomenimis, CHMP laikėsi nuomonės, kad su TCC ir metabolitu SL18.0740 (M1) susijusios saugumo ribos bei jų naudos ir rizikos santykis yra priimtini.

Aglikoninio metabolito SL59.0955 (M2) genotoksiškumo duomenys

Kadangi anksčiau nebuvo atlikta nė vieno atitinkamo genetinės toksikologijos tyrimo su aglikoniniu metabolitu SL59.0955, atlikti papildomi tyrimai (chromosomų pažaidos analizės), kuriais siekta iširti genotoksines šio metabolito charakteristikas ir jo gebėjimą paskatinti aneuploidiją neklinikinių *in vitro* (iki 600 µg/mL dozės) ir *in vivo* (iki 150 mg/kg dozės) tyrimų sąlygomis:

- mikrobranduolių *in vitro* bandymas pirminėje žmogaus limfocitų kultūroje su aglikoniniu metabolitu (SL59.0955) su centromeros dažymu (Whitwell J., 2012);
- mikrobranduolių *in vivo* bandymas žiurkių kaulų čiulpuose, joms sugirdžius aglikoninio metabolito (SL59.0955), su centromeros dažymu bei išsamiai metabolito SL59.0955 ir 3-O-gliukuronidinto aglikoninio metabolito (SL18.0740) ekspozicijos vertinimu, siekiant tiksliau įvertinti ekspozicijos slenkstį (angl. *threshold of exposure*) (Wase K., 2012 m. spalio mėn.).

Mikrobranduolių in vitro bandymas su žmogaus limfocitais parodė, kad visomis gydymo sąlygomis metabolitas M2 skatina mikrobranduolių susidarymą žmogaus periferinio kraujo limfocitų kultūroje. Tolesnė mechanistinė analizė naudojant fluorescencinę *in situ* hibridizaciją (angl. FISH) su centromerinės DNR zondais parodė, kad visomis gydymo sąlygomis mikrobranduoliai daugiausia susidaro veikiant aneugeninio poveikio (patologinio chromosomų skaičiaus susidarymo) mechanizmu; aneuploidija aiškiai patvirtinta centromeros dažymu.

Bandymų sąlygomis taip pat vertinta nepastebėto neigiamo poveikio riba (angl. NOAEL) ir žemiausia pastebėto neigiamo poveikio riba (angl. LOAEL), tačiau pripažįstant, kad chromosomų neišsiskyrimas yra tyrimui tinkamiausia vertinamoji baigtis, kai siekiama nustatyti nedidelės achromatinės verpstės toksinų (angl. *spindle toxins*) dozės poveikį, jokių išvadų dėl slenkstinių aneuploidiją sukeliančių dozių nebuvo galimybės padaryti.

Atliekant *mikrobranduolių in vivo bandymą žiurkių kaulų čiulpuose*, žiurkėms sugirdžius po 25, 50, 70, 100 arba 150 mg metabolito M2/kg kartą per parą dvi dienas iš eilės, žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių bandymo su žiurkių patinėliais rezultatai buvo neigiami. Atliekant bandymą su žiurkių patelėmis, remiantis grupės vidurkiu ir pavienių žiurkių duomenimis, teigiama reakcija nustatyta naudojant 25, 50, 70 ir 100 mg/kg paros dozes. Yra žinoma, kad tokie genotoksiniai mechanizmai, kaip aneuploidijos sukėlimo mechanizmas, susiję su ląstelių dalijimusi ir ne DNR taikiniais, pasireiškia viršijus tam tikrą ekspozicijos slenkstį. Tačiau aneugeninio poveikio NOAEL tiriant žiurkių pateles (žemiausia pastebėto poveikio riba, LOEL = 25 mg/kg) ir aiškaus su doze susijusio poveikio nepavyko nustatyti, nes naudojant skirtingas 3-demetiltiokolchicino (SL59.0955) dozes patinėliams ir patelėms, nustatytas tik labai nedidelis ekspozicijos (AUC_{0-24} ir C_{max}) skirtumas. Ekspozicijos skirtumas tarp patinėlių ir patelių taip pat buvo labai nedidelis. Todėl apskaičiuoti saugumo ribą nebuvo galimybės. Aneugeninis poveikis pasireiškė, kai LOEL buvo tik 1,6 karto didesnė už didžiausią koncentraciją (C_{max}) ir 4,1 karto didesnė už AUC žmogaus organizme (per burną vartojant 8 mg du kartus per parą).

Preparatą vartojant parenteriniu būdu, metabolito M2 koncentracija kraujo plazmoje turėtų būti gerokai mažesnė, nes metabolito M2 transformacija jį vartojant per burną vyksta žarnyne vykstančių metabolizmo procesų metu. Tačiau, ar metabolito M2 ekspozicija būtų mažesnė už aneugeniškumo slenkstį (įskaitant pakankamą saugumo ribą), nežinoma, nes metabolitas M2 nebuvo analizuojamas atliekant turimus klinikinius kinetinius tyrimus.

Taigi, minėtų ikiklinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad visomis gydymo sąlygomis metabolitas M2 (SL59.0955) skatina mikrobranduolių susidarymą *in vitro* ir *in vivo* ir tai daugiausia lemia aneugeninio poveikio mechanizmas. Atliekant minėtus du *in vitro* ir *in vivo* ikiklinikinius tyrimus nustatyti pokyčiai (ląstelių su mikrobranduoliais atvejų skaičiaus padidėjimas) pasireiškė, kai metabolito koncentracija (ekspozicija) buvo panaši į jo ekspoziciją žmogaus organizme vartojant terapines vaisto dozes. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, jog remiantis turimais duomenimis, galima patvirtinti, kad aiškus tiokolchikozido metabolito M2 aneugeninis poveikis pasireiškia, kai jo

koncentracija yra 4 kartus didesnė už jo ekspoziciją žmogaus kraujo plazmoje, per burną vartojant 8 mg TCC du kartus per parą (rekomenduojamą dozę) ir pradinę 25 mg/kg dozę. Pateiktų duomenų nepakako aneuploidijos NOEL nustatyti, todėl rizikos žmonėms galimybės negalima atmesti.

Klinikinis saugumas

Rinkodaros leidimo turėtojai pateikė klinikinius tyrimus ir po pateikimo rinkai gautus spontaninius pranešimus.

Klinikiniai tyrimai

Peržiūrėjus klinikinius tyrimus ir literatūrą, vėžio, apsigimimų, spontaninių abortų ir sumažėjusio vyrų vaisingumo atvejų nenustatyta.

Po pateikimo rinkai surinkti duomenys

Duomenys apie po pateikimo rinkai spontaniškai užregistruotus atvejus surinkti remiantis dviejų rinkodaros leidimo turėtojų visuotinio farmakologinio budrumo duomenų bazėse užregistruotais pranešimais (kirpinio datos atitinkamai – 2013 m. vasario 15 d. ir balandžio 29 d.).

Pirmojoje duomenų bazėje užregistruota 11 vaisto vartojimo nėštumo laikotarpiu sukeltų nepageidaujamų reiškinų atvejų:

- šeši apsigimimo atvejai (t. y. vienas daugybinio apsigimimo, dėl kurio nėštumas buvo nutrauktas, atvejis; vienas plaučių hipoplazijos atvejis, vienas nesuaugusio gomurio atvejis, vienas Polando sindromo atvejis, vienas *patent ductus arteriosus* atvejis);
- keturi spontaninio aborto atvejai;
- vienas gresiančio priešlaikinio gimdymo atvejis.

Peržiūrėjus nuo 2004 m. iki 2013 m. balandžio 29 d. antrojoje duomenų bazėje užregistruotus atvejus, nustatyti 23 su vaisto vartojimu nėštumo laikotarpiu ir (arba) į gimdą susiję atvejai:

- 20 vaisto vartojimo embriono vystymosi stadijoje atvejų, iš kurių:
 - du teratogeninio poveikio atvejai (apsigimimai), susiję su vaisto vartojimu ankstyvu nėštumo laikotarpiu (pirmąjį ketvirtį rizika yra didžiausia);
 - keturi atvejai, kai nėštumas nutrūko (3 spontaninio aborto atvejai ir vienas ne dėl medicininių priežasčių savanoriškai atliktas abortas);
 - penki vaisto vartojimo atvejai su palankia įvykių seka (poveikio naujagimiui nenustatyta);
 - devyni atvejai, kuriais apie nėštumo baigtį nežinoma dėl nepakankamai išsamaus duomenų dokumentavimo;
- vienas vaisto vartojimo vaisiaus vystymosi stadijoje atvejis, t. y. toksinio poveikio vaisiui, kuris lėmė nepakankamus vaisiaus arba naujagimio augimo rodiklius arba histologinį ar funkcinį vidaus organų nesubrendimą, atvejis (didžiausia rizika kyla nuo antro nėštumo ketvirčio);
- ir 2 atvejai, kuriais vaisto vartojimo laikotarpis nežinomas:
 - vienas teratogeninio poveikio (apsigimimų) atvejis, susijęs su vaisto vartojimu ankstyvu nėštumo laikotarpiu;
 - vienas atvejis, kuriuo apie nėštumo baigtį nežinoma dėl nepakankamai išsamaus duomenų dokumentavimo.

Neužregistruota nė vieno su vaisto vartojimu vėlyvu nėštumo laikotarpiu ar gimdymo metu susijusio poveikio naujagimiams atvejo.

CHMP laikosi nuomonės, kad remiantis su aneuploidijos pasekmėmis žmonėms susijusiais klinikiniais duomenimis apie tuos atvejus, apie kuriuos informaciją pateikė rinkodaros leidimo turėtojai, negalima padaryti jokių galutinių išvadų. Aneuploidija yra įprasta vėžinių ląstelių charakteristika. Vis dėlto aneuploidijos kaip vėžį skatinančios priežasties arba tikrai kaip

neoplazinės transformacijos pasekmės vertinimas yra prieštaringas. Be to, gali būti, kad TCC vartojimo ir vėžio sąsają patvirtinančių duomenų nėra dėl to, kad nustatyti priežastinį šio vaisto ir tokio poveikio, kuris gali pasireikšti praėjus keleriems metams po vaisto vartojimo, ryšį yra sunku. Dauguma atvejų gydymas šiuo vaistu skiriamas trumpam laikotarpiui ir nei gydytojai, nei pacientai jo nesieja su padidėjusia vėžio rizika, todėl nustatyti priežastinį vėžio atvejų ir gydymo ryšį yra sunku.

Taip pat CHMP atkreipė dėmesį, kad apsigimimų ir toksinio poveikio embrionui ir vaisiui atvejų yra nedaug tikriausiai dėl to, kad daugumoje valstybių narių šio vaisto negalima vartoti nėštumo laikotarpiu.

Atsižvelgdamas į visus duomenimis, CHMP laikėsi nuomonės, kad priežastinio ryšio galimybės negalima atmesti ir kad dėl teorinės galimybės aneuploidiją reikėtų vertinti kaip vėžio rizikos veiksnį.

Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad siekiant sumažinti teratogeniškumo, toksinio poveikio embrionui, spontaninių abortų, sumažėjusio vyrų vaisingumo ir vėžio riziką, reikia įgyvendinti rizikos mažinimo priemones.

- Visų pirma kadangi nustatyta, kad TCC metabolitas M2 turi aneugeninį poveikį, kai jo ekspozicija yra panaši į ekspoziciją žmogaus organizme vartojant terapines TCC dozes, CHMP laikėsi nuomonės, kad šio vaisto dozę reikėtų apriboti (iki 8 mg du kartus per parą vartojant per burną ir 4 mg du kartus per parą vartojant į raumenis) ir vengti jo ilgalaikio vartojimo. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad indikaciją „*Parkinsono liga ir vaistų sukeltas parkinsonizmas, ypač kai pasireiškia neurodislektinis sindromas*“ reikėtų išbraukti iš informacinių dokumentų, nes tai yra ilgalaikio vaisto vartojimo indikacija. Taip pat CHMP laikėsi nuomonės, kad TCC reikėtų vengti brendimo laikotarpiu (nuo 12 iki 16–18 metų) dėl galimo poveikio vaisingumui rizikos. Todėl preparato vartojimą reikėtų apriboti ir leisti jį vartoti tik esant ūmiems sveikatos sutrikimams pacientams nuo 16 metų; atsižvelgiant į tai buvo patvirtinta atnaujinta preparato charakteristikų santrauka, į kurią buvo įtraukta informacija apie apribotą vaisto vartojimą ir gydymo juo trukmę. Atsižvelgiant į įprastą vaisto vartojimo tvarką esant ūmiems sveikatos sutrikimams, pateiktos kitos rekomendacijos dėl dozavimo, t. y. vaistą vartojant per burną, gydymo trukmę apriboti iki 7 dienų, o vartojant į raumenis - iki 5 dienų; taip pat rekomenduota nurodyti didžiausią leistiną vaisto dozę. Galiausiai, atsižvelgiant į metabolito M2 eliminacijos pusėjimo trukmę, nurodyta informaciniuose dokumentuose pateikti informaciją, kad vaistas turi būti vartojamas 12 valandų intervalu. Atitinkamai atnaujinti susiję preparato informacinių dokumentų skyriai. Be to, CHMP laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į rekomenduotą naują gydymo dienų skaičiumi pagrįstą gydymo planą, reikėtų apriboti pakuotės dydį (ne daugiau kaip 30 4 mg tablečių ar kapsulių, ne daugiau kaip 14 8 mg tablečių ar kapsulių ir ne daugiau kaip 10 buteliukų (ampulių) pakuotėje).
- Teratogeniškumas priskiriamas prie nustatytų svarbių pavojų. CHMP sutarė, kad siekiant sumažinti teratogeniškumo, toksinio poveikio embrionui ir spontaninių abortų riziką, turi būti nurodyta, jog TCC negalima vartoti visą nėštumą, žindymo laikotarpiu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių. Taip pat patvirtinti preparato informacinių dokumentų įspėjimų bei su nėštumu ir žindymu susijusios informacijos skyrių pakeitimai.
- Kancerogeniškumas ir sumažėjęs vaisingumas priskiriami prie svarbios galimos rizikos grupės. Dėl vyrų nevaisingumo rizikos, yra žinoma, kad spermatozoidų chromosomų skaičiaus padidėjimas yra susijęs su vyrų nevaisingumu. Tačiau didesnį rūpestį sukėlė galima padidėjusio spermatozoidų chromosomų skaičiaus keliama vaisiaus anomalijų, o ne pačių vyrų nevaisingumo rizika. Atsižvelgiant į gydymo TCC sąlygas (trumpalaikis gydymas vaistu, kurio didžiausios dozės gali sukelti aneugeninį poveikį), poveikis vyrų vaisingumui bus nedidelis ir, manoma, kad užbaigus gydymą, vaisingumas netrukus normalizuosis. Buvo sutarta dėl preparato informacinių dokumentų pakeitimo, kad į juos būtų įtraukta su šiuo klausimu susijusi informacija.
- Galiausiai, duomenų, patvirtinančių aneugenų kancerogeniškumą, yra labai nedaug. Iš esmės vėžio riziką reikšmingai padidintų tik ilgalaikis aneugeno vartojimas. Kancerogeniškumas yra svarbi galima rizika. CHMP laikėsi nuomonės, kad pasiūlyto rizikos valdymo plano (indikacijos apribojimo, joje nurodant tik ūmius sveikatos sutrikimus,

gydymo trukmės apribojimo iki ne daugiau kaip 7 dienų iš eilės ir nurodymo vengti ilgalaikio vartojimo) pakaks šiai rizikai sumažinti.

CHMP laikėsi nuomonės, kad reikia išplatinti tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), siekiant informuoti juos apie šios peržiūros rezultatus, įskaitant atnaujintą indikaciją ir informaciją apie (trumpalaikį) šių preparatų klinikinį vartojimą, bei atkreipti dėmesį į genotoksiškumo riziką. Rizikos valdymo planas (RVP) bus pateiktas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms iki termino, dėl kurio buvo sutarta, pabaigos, o periodiškai atnaujinami saugumo protokolai bus pateikiami kas 3 metus. Be to, CHMP persvarstė nustatytą sisteminio poveikio vaistų su TCC PSUR dažnį ir nurodė periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus pateikti kas trejus metus (o ne kas 13 metų, kaip rekomenduojama šiuo metu). Saugumo ženklai, susiję su aneuploidija (t. y. teratogeniškumu, toksiniu poveikiu embrionui ir vaisiui, spontaniniais abortais, sumažėjusiu vyrų vaisingumu ir vėžiu) turi būti nuolat stebimi, taip pat reikia teikti informaciją apie nėštumo atvejus, kad būtų galima surinkti struktūrinius duomenis apie atsitiktinio vaisto vartojimo atvejus. Rizikos valdymo plane turi būti pateiktas pirmiau minėto informacijos apie nėštumo atvejus pateikimo formos maketas, o šių surinktų duomenų ataskaitas reikia įtraukti į periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus.

Be to, CHMP nurodė atlikti vaisto vartojimo tyrimą (DUS) siekiant geriau iširti šių vaistinių preparatų skyrimo tipinėje klinikinėje praktikoje ypatumus tipinėse šiuos vaistus išrašančių gydytojų grupėse bei įvertinti pagrindines šių vaistų skyrimo priežastis. Šis DUS turi būti atliktas per trejus metus. Tyrimo protokolą reikia pateikti kartu su RVP.

Galiausiai vaistus išrašantiems gydytojams ir pacientams skirta šviečiamoji medžiaga, kurioje turėtų būti atkreiptas dėmesys į genotoksiškumo reakcijų riziką ir įspėjimus dėl tokios rizikos, taip pat bus pateikta nacionalinėms kompetentingoms institucijoms kartu su RVP.

Naudos ir rizikos santykis

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, CHMP priėjo prie išvados, kad pagal ūmios stuburo patologijos sukeltų skausmingų raumenų kontraktūrų adjuvantinio gydymo indikaciją suaugusiesiems ir paaugliams nuo 16 metų skiriamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra TCC, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus įgyvendinti apribojimai, įspėjimai, kiti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, vykdoma papildoma farmakologinio budrumo veikla ir taikomos rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių buvo sutarta.

Pagrindas palikti rinkodaros leidimus galioti

Kadangi

- komitetas apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tiokolchikozido (žr. I priedą);
- komitetas apsvarstė visus turimus su genotoksiškumu susijusius ikiklinikinių, klinikinių ir farmakologinių epidemiologinių tyrimų, literatūroje paskelbtus ir po vaistų pateikimo rinkai sukauptus duomenis apie sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tiokolchikozido, saugumą;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad sisteminio poveikio vaistiniai preparatai su tiokolchikozidu tebėra veiksminga adjuvantinė ūmios stuburo patologijos sukeltų skausmingų raumenų kontraktūrų gydymo priemonė. Tačiau atsižvelgiant į riziką, sisteminio poveikio vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra tiokolchikozido, turėtų būti skiriami tik vyresniems kaip 16 metų pacientams ir tik esant ūmiems sveikatos sutrikimams, gydymą apribojant iki 7 (vartojant geriamuosius preparatus) ir 5 (vaistus vartojant į raumenis) dienų iš eilės. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad indikaciją „*Parkinsono liga ir vaistų sukeltas parkinsonizmas, ypač kai pasireiškia neurodislektinis sindromas*“ reikėtų išbraukti iš informacinių dokumentų, nes tai yra lėtinė liga, kuria sergant būtinas ilgesnis gydymas. Pakuotės dydį reikėtų pakoreguoti, atsižvelgiant į naujas rekomendacijas dėl gydymo trukmės;
- taip pat komitetas laikėsi nuomonės, kad informaciniuose dokumentuose reikia nurodyti, jog sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tiokolchikozido, negalima vartoti visą nėštumo laikotarpį. Taip pat reikėtų nurodyti, kad šių preparatų negalima vartoti vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių, ir žindymo laikotarpiu. Be to, CHMP rekomendavo padaryti daugiau preparato informacinių dokumentų, įskaitant informaciją apie vaisingumą, pakeitimų;
- taip pat CHMP pritarė, kad reikia parengti RVP. Be to, kas trejus metus visi šių preparatų rinkodaros leidimo turėtojai turi pateikti periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus. Į šiuos periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus reikia įtraukti ataskaitas, kuriose turėtų būti pateikti nuolatinio su aneuploidija susijusių saugumo ženklų stebėjimo duomenys ir informacija apie atsitiktinio vaisto vartojimo nėštumo laikotarpiu atvejus.
- komitetas priėjo prie išvados, kad reikia įgyvendinti daugiau rizikos mažinimo priemonių, pvz., atlikti vaisto vartojimo tyrimą, siekiant nustatyti vaistų skyrimo tipinėje klinikinėje praktikoje ypatumus, taip pat parengti atitinkamą pacientams ir vaistus išrašantiems gydytojams skirtą šviečiamąją medžiagą. Šias priemones reikia įtraukti į RVP.

Todėl CHMP priėjo prie išvados, kad pagal ūmios stuburo patologijos sukeltų skausmingų raumenų kontraktūrų adjuvantinio gydymo indikaciją suaugusiesiems ir paaugliams nuo 16 metų skiriamų sisteminio poveikio vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tiokolchikozido, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus įgyvendinti apribojimai, įspėjimai, kiti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, vykdoma papildoma farmakologinio budrumo veikla ir taikomos rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių buvo sutarta.