



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014. gada 17. janvāris  
EMA/40615/2014

## Eiropas Zāļu aģentūra iesaka ierobežot tiokolhikozīda lietošanu iekšķīgi vai injekciju veidā

Šīs zāles drīkst lietot vienīgi mazās devās kā papildterapiju īslaicīgai sāpīgu muskuļu kontraktūru atvieglošanai

2013. gada 21. novembrī Eiropas Zāļu aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ieteica visā Eiropas Savienībā (ES) ierobežot tiokolhikozīdu saturošo zāļu lietošanu iekšķīgi vai injekciju veidā reģistrēto indikāciju gadījumā. Šīs zāles tagad ir ieteicamas vienīgi kā papildterapija sāpīgu muskuļu kontraktūru (pastāvīga muskuļu audu savilkuma) mazināšanai mugurkaula slimību gadījumā pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma. Turklāt jāierobežo iekšķīgi vai injekciju veidā lietota tiokolhikozīda deva.

Tiokolhikozīds ir miorelaksants, kas vairākās ES dalībvalstīs<sup>1</sup> apstiprināts ar valstu procedūrām iekšķīgai lietošanai vai injicēšanai muskuļos sāpīgu muskuļu slimību ārstēšanai. Tiokolhikozīda pārskatīšanu ierosināja Itālijas Zāļu aģentūra, *AIFA*, pēc tam, kad bija iegūti jauni eksperimentāli pierādījumi, kas liecināja, ka tiokolhikozīds organismā sadalās par metabolītu M2 jeb SL59.0955, kas var bojāt dalīšanās stadijā esošas šūnas, izraisot aneiploīdiju (patoloģisks hromosomu skaits vai izvietojums). Tādēļ *AIFA* lūdza *CHMP* novērtēt šo zāļu drošības profilu un apsvērt, kādas regulatīvas darbības būtu piemērotas.

*CHMP* pārskatīja pierādījumus, to vidū ekspertu atzinumus zāļu drošuma jomā, un secināja, ka aneiploīdija ir iespējama pie M2 līmeņa, kas nav daudz augstāks par līmeni, kāds novērots pēc tiokolhikozīda ieteicamo devu iekšķīgas lietošanas. Aneiploīdija ir riska faktors, kas var izraisīt augļa bojājumus, samazināt vīriešu auglību un teorētiski varētu palielināt vēža risku. Tādēļ *CHMP* ieteica pasākumus, lai nodrošinātu tiokolhikozīdu saturošo zāļu lietošanu pēc iespējas nekaitīgākā veidā. To vidū ir maksimālās devas un ārstēšanas dienu skaita ierobežošana, lietojot zāles iekšķīgi vai injekciju veidā. Lietošana ir kontrindicēta arī grūtniecības un zīdīšanas laikā, reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto kontracepciju, kā arī bērniem vai hronisku (ilgstošu) slimību ārstēšanai. Šis pārskats neattiecas uz preparātiem, kas lietojami lokāli uz ādas un kas nerada būtisku M2 līmeni organismā.

*CHMP* atzinumu nosūtīja Eiropas Komisijai, kas to apstiprināja un 2014. gada 17. janvārī pieņēma galīgo juridiski saistošo lēmumu, kas ir spēkā visā Eiropas Savienībā.

<sup>1</sup> Čehija, Francija, Grieķija, Itālija, Malta, Portugāle, Spānija un Ungārija.



## Informācija pacientiem

- Tiokolhikozīds ir zāles, ko dažās Eiropas Savienības valstīs lieto ar muskuļu sāpēm saistītu traucējumu gadījumā.
- Jauni pierādījumi liecina, ka tiokolhikozīds organismā sadalās, veidojot vielu, ko dēvē par M2, kas pietiekamā daudzumā var ietekmēt šūnu ģenētisko materiālu. Tas izraisa patoloģisku hromosomu skaitu vai izvietojumu, kas var pasliktināt vīriešu auglību un grūtniecības laikā var kaitēt dzemdē augošajam bērnam. Teorētiski, ilgstoša iedarbība var palielināt vēža risku, lai gan pašlaik šādu pierādījumu nav.
- Lai mazinātu organismā izveidotā M2 daudzumu un līdz ar to arī saistīto risku, tiokolhikozīdu saturošu zāļu lietošana tagad ir ieteicama vienīgi īslaicīgai papildterapijai kopā ar citām zālēm pastāvīga muskuļu savilkuma izraisītu sāpju mazināšanai mugurkaula slimību gadījumā pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma.
- Tagad ārstēšanu drīkst veikt tikai septiņas dienas, lietojot zāles iekšķīgi, vai piecas dienas, injicējot zāles muskulī. Nākamā plānotā apmeklējuma laikā ārstiem jāpārskata ārstēšana pacientiem, kuri lieto tiokolhikozīdu ilgstošas slimības ārstēšanai.
- Tiokolhikozīdu saturošas zāles nekādā gadījumā nedrīkst lietot grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā. Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, šo zāļu lietošanas laikā jāizmanto kontracepcijas līdzekļi.
- Tiokolhikozīdu saturošas zāles ir pieejamas arī lietošanai uz ādas, bet tās nerada organismā tādu pašu M2 līmeni un neuzskata, ka tās ietekmē šūnu ģenētisko materiālu. Tādēļ šie ieteikumi neattiecas uz šīm zālēm.
- Pacientiem, kuriem ir radušies jautājumi, jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu.

## Informācija veselības aprūpes speciālistiem

- Sistēmiski lietojamu tiokolhikozīdu ieteicams lietot vienīgi akūtu muskuļu kontraktūru papildterapijai mugurkaula patoloģijas gadījumā pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma.
- Tas nav ieteicams hronisku slimību ilgstošai ārstēšanai.
- Maksimālā ieteicamā perorālā deva ir 8 mg ik pēc 12 stundām; ārstēšanas ilgums nedrīkst pārsniegt septiņas dienas pēc kārtas. Ievadot intramuskulāri, maksimālā deva ir 4 mg ik pēc 12 stundām līdz piecām dienām ilgi.
- Tiokolhikozīdu saturošas zāles nedrīkst lietot grūtniecības un zīdīšanas laikā, kā arī reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras neizmanto piemērotus kontracepcijas līdzekļus.
- Pacientiem, kurus ārstē ar sistēmiski lietojamu tiokolhikozīdu, nākamajā plānotajā apmeklējumā jāpārskata ārstēšana un jāapsver piemēroti alternatīvi ārstēšanas līdzekļi.
- Farmaceitiem pacienti, kuri uzrāda recepti atkārtotai zāļu izsniegšanai, jānosūta pie ārstējošā ārsta.
- Zāļu parakstītāji saņems vēstuli, kurā būs sniegta sīkāka informācija par sistēmiski lietojamā tiokolhikozīda indikācijas ierobežošanu. Tiks sagatavoti arī izglītojoši materiāli zāļu parakstītājiem un pacientiem.

- Pašreizējās atrades neattiecas uz lokāli lietojamiem tiokolhikoziāda preparātiem.

Komitejas ieteikumi bija balstīti uz pieejamo preklīnisko un klīnisko pētījumu datu, literatūras publikāciju un pēcreģistrācijas pieredzes pārskatīšanu un uz konsultācijām ar zāļu drošuma jautājumu risināšanai izveidoto ekspertu darba grupu. Preklīniskie pētījumi liecināja, ka tiokolhikoziāda metabolīts 3-demetiltiokolhiciāns (M2, SL59.0955) var būt saistīts ar aneiploīdiju (patoloģisku hromosomu skaitu un heterozigotitātes zudumu) dalīšanās stadijā esošās šūnās pie iedarbības līmeņa, kas nav daudz augstāks par līmeni, kāds organismā tiek sasniegts, lietojot maksimālās ieteicamās perorālās devas. Aneiploīdija ir apstiprināts teratogenitātes, embriotoksicitātes vai spontāna aborta, kā arī vīriešu auglības traucējumu riska faktors. Teorētiski tas palielina arī vēža risku, lai gan būtisks vēža riska pieaugums kopumā ir atkarīgs no izraisošās vielas ilgstošas iedarbības. Tiokolhikoziāda metabolīti nebija saistīti ar mutagenitāti (gēnu pārmaiņām) vai klastogenitāti (strukturāliem hromosomu bojājumiem). Komiteja secināja, ka, ņemot vērā pašreizējos pierādījumus, zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek veikti piemēroti riska mazināšanas pasākumi, kas ietver maksimālās devas un lietošanas ilguma ierobežošanu un kontrindikācijas lietošanai grūtniecības un zīdīšana laikā, kā arī bērniem.

---

### Sīkāka informācija par šīm zālēm

Tiokolhikoziādu lieto kā miorelaksantu sāpīgu muskuļu slimību ārstēšanai. Uzskata, ka tas iedarbojas uz nervu sistēmā esošiem receptoriem, kas ir iesaistīti muskuļu darbības regulēšanā.

Tiokolhikoziāds ir apstiprināts ar valstu procedūrām Čehijā, Francijā, Grieķijā, Itālijā, Maltā, Portugālē, Spānijā un Ungārijā. Tas ir pieejams iekšķīgai lietošanai un injicēšanai muskulī. Dažās valstīs tas ir pieejams arī uz ādas lietojamu preparātu veidā, bet šis pārskats neattiecas uz šiem lokāli lietojamiem preparātiem.

### Sīkāka informācija par šo procedūru

Sistēmiski lietojamo tiokolhikoziādu saturošo zāļu pārskatīšanu 2013. gada 15. februārī ierosināja pēc Itālijas lūguma saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu. Pēc tam tika iegūti jauni pierādījumi no reģistrācijas apliecības īpašnieka veiktiem eksperimentāliem pētījumiem, kas liecināja par tiokolhikoziāda metabolīta ietekmi uz hromosomām. Tādēļ Itālijas Zāļu aģentūra lūdza CHMP veikt pilnīgu šo zāļu ieguvumu un riska attiecības novērtējumu un sniegt atzinumu par to, vai to reģistrācijas apliecības visā Eiropas Savienībā vajadzētu saglabāt, mainīt, to darbību apturēt uz laiku vai pilnībā.

CHMP atzinumu nosūtīja Eiropas Komisijai, kas 2014. gada 17. janvārī pieņēma galīgo juridiski saistošo lēmumu, kas ir spēkā visā Eiropas Savienībā.

### Mūsu preses sekretāru kontaktinformācija

Monika Benštetere (*Monika Benstetter*) vai Mārtins Hārvejs (*Martin Harvey*)

Tālrunis: +44 (0)20 7418 8427

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