

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Sistēmiski lietojamo tiokolhikozīdu saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Tiokolhikozīds (*TCC*) ir pussintētisks sulfūrēts kolhikozīda atvasinājums, kuram piemīt muskuļus atslābinoša farmakoloģiskā iedarbība. Miorelaksanti ir vieni no daudzajiem ārstēšanas līdzekļiem, kurus pašlaik izmanto nespecifisku muguras lejasdaļas sāpju ārstēšanai. Tiokolhikozīds ir indicēts sāpīgu muskuļu kontraktūru ārstēšanai dažādu slimību gadījumā. To plaši izmanto zāļu parakstītāji iesaistītajās dalībvalstīs (skatīt I pielikumu), un tiokolhikozīdu saturošo zāļu ieguvumi ir atzīti klīniskā praksē.

Pēc tam, kad jaunu neklīnisko atražu dēļ uzņēmums pārtrauca I fāzes klīnisko pētījumu ar tiokolhikozīdu, Itālijas zāļu aģentūra (*AIFA*) vienam no tiokolhikozīda reģistrācijas apliecības īpašniekiem lūdza turpināt tiokolhikozīda un jo īpaši tā metabolītu genotoksiskās ietekmes izpēti; reģistrācijas apliecības īpašniekam lūdza veikt *in vivo* un *in vitro* preklīniskos pētījumus, lai noskaidrotu tiokolhikozīda metabolītu iespējamo genotoksicitāti. Rezultāti, kas iegūti vienā no metabolītu pētījumiem (ar metabolītu SL59.0955, M2), radīja bažas: jaunie dati par tiokolhikozīda M2 metabolīta aneigēnisko ietekmi, kas iegūti no iesniegtajiem preklīniskajiem pētījumiem, liecināja par iespējamu genotoksicitāti.

Nemot vērā iepriekš minēto, 2013. gada 15. februārī saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu Itālija lūdza *CHMP* novērtēt iepriekš minētās bažas par aneiploīdiju un to ietekmi uz sistēmiski lietojamo tiokolhikozīdu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību. *CHMP* tika izteikts lūgums sniegt atzinumu par to, vai tiokolhikozīdu saturošo zāļu indikāciju vajadzētu ierobežot un/vai vajadzētu veikt citus normatīvus pasākumus. 2013. gada 21. februārī *CHMP* sāka tiokolhikozīdu saturošo zāļu pārskatīšanas procedūru.

Aneiploīdija (hromosomu skaita izmaiņas un heterozigītātes zudums) ir atzīta par iespējamu vēža riska faktoru, ja tā skar somatiskās šūnas, un par iespējamu teratogenitātes, embriotoksicitātes/spontānu abortu un vīriešu auglības traucējumu riska faktoru, ja tā skar dzimumšūnas¹. Lai pārskatītu šo risku, reģistrācijas apliecības īpašnieki iesniedza katra sistēmiskā lietošanas veida genotoksiskā potenciāla analīzi, kā arī ieguvumu un riska attiecību, tostarp tādu nozīmīgu faktoru kā devas un ārstēšanas ilguma, analīzi. *CHMP* pārskatīja visus no preklīniskiem un klīniskiem pētījumiem, literatūras un pēcreģistrācijas novērojumiem pieejamos datus par aneiploīdiju saistībā ar sistēmiski lietojamo tiokolhikozīdu saturošo zāļu lietošanu. Turpmāk sniegts atbilstošs kopsavilkums.

Preklīniskie pētījumi

Tiokolhikozīda preklīniskā izstrāde notika galvenokārt 20. gadsimta 80. gados, 20. gadsimta 90. gados to papildināja, lai tā atbilstu Eiropas vadlīnijām par jauktu reģistrācijas apliecības pieteikumu dokumentāciju (CPMP/SWP/799/95) un lai veiktu tolaik konstatētā jaunā aktīvā metabolīta SL18.0740 (M1) izpēti. Turpmākus drošuma novērtējumus attiecībā uz genotoksisko ietekmi veica 2001.² un 2003. gadā³.

Pēc iepriekš minētā I fāzes klīniskā pētījuma ar tiokolhikozīdu pārtraukšanas turpināja aglikona metabolīta SL59.0955 (M2) izpēti. Jaunus pētījumus par pamatsavienojuma (tiokolhikozīda), tā galvenā cirkulējošā metabolīta SL18.0740 un aglikona metabolīta SL59.0955 genotoksicitāti veica 2011. un 2012. gadā.

Dati par tiokolhikozīda un tā galvenā cirkulējošā metabolīta SL18.0740 (M1) genotoksicitāti

Ar tiokolhikozīdu un tā galveno konstatēto (aktīvo) metabolītu 3-O-glikuronidētu aglikonu (SL18.0740) veica dažādus ģenētiskās toksikoloģijas pētījumus.

Secināja, ka M1 (SL18.0740) nepiemīt mutagēna (ģēnu mutācijas izraisīša) un klastogēna (strukturālu hromosomu bojājumu izraisīša) ietekme, bet tas var izraisīt aneiploīdiju (hromosomu skaita pārmaiņas). Taču novērojumā (*in vivo* kodoliņu testā) noteica, ka līmenis, kas nerada ietekmi, ir 39,6 mg/kg. Tas bija saistīts ar M1 plazmas AUC 4073 ng.h/ml, kas vairāk nekā

¹ Parry 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002

² Kirkland DJ Et al. 2001

³ Gouy D., 2003

20 reižu pārsniedz M1 iedarbību, kas novērota cilvēkiem pēc tiokolhikozīda 8 mg perorālas devas iekšķīgas lietošanas divreiz dienā (175 ng.h/ml pēc 30 min).

Tādēļ, pamatojoties uz iepriekš minētajiem pieejamajiem datiem, CHMP uzskatīja, ka tiokolhikozīda un SL18.0740 (M1) drošuma robežas un ieguvumu un riska attiecība ir pieņemama.

Dati par aglikona metabolīta SL59.0955 (M2) genotoksicitāti

Tā kā iepriekš atbilstoši ģenētiskās toksikoloģijas pētījumi ar aglikona metabolītu SL59.0955 nebija veikti, veica papildu pētījumus (hromosomu bojājuma testus), lai izpētītu šī metabolīta genotoksisko ietekmi un spēju izraisīt aneiploidiju neklīniskos *in vitro* (līdz 600 µg/ml) un *in vivo* (līdz 150 mg/kg) pētījumos:

- *in vitro* kodoliņu tests cilvēka limfocītu primārajā kultūrā ar aglikona metabolītu (SL59.0955) un centromēru krāsošanu (Whitwell J., 2012);
- *in vivo* kodoliņu tests ar žurku kaulu smadzenēm pēc aglikona metabolīta (SL59.0955) iekšķīgas lietošanas žurkām, veicot centromēru krāsošanu un pilnīgu SL59.0955 un 3-O-glikuronidētā aglikona metabolīta (SL18.0740) iedarbības novērtēšanu, lai labāk noteiktu iedarbības sliekšni (Wase K., 2012. gada oktobris).

In vitro ar cilvēka limfocītiem veiktais kodoliņu tests liecināja, ka M2 izraisīja kodoliņu veidošanos uzsētos cilvēka perifēro asiņu limfocītos visos terapijas gadījumos. Veicot turpmāku mehānisku analīzi ar fluorescences *in situ* hibridizāciju (FISH) un pancentromēriskām DNS provēm, pierādīja, ka kodoliņi veidojās galvenokārt aneigēniska (hromosomu skaita patoloģijas) mehānisma dēļ visos terapijas gadījumos; centromēru krāsošana viennozīmīgi apstiprināja aneiploidiju.

Testa apstākļos ņēma vērā arī līmeni bez novērotas nelabvēlīgas ietekmes (*No Observed Adverse Effect Level*; *NOAEL*) un zemāko līmeni, pie kura novērota nelabvēlīga ietekme (*lowest-observed-adverse-effect level*; *LOAEL*), bet, atzīstot, ka piemērotākais mērķa kritērijs, kas vērtējams, pētot vārstu toksīnu mazas devas ietekmi, ir hromosomu neatvienošanās (*chromosome non disjunction*; *CND*), secinājumus par aneiploidiju izraisīto robeždevu izpēti nebija iespējams izdarīt.

In vivo ar žurku kaulu smadzenēm veiktajā kodoliņu testā pēc M2 iekšķīgas lietošanas vienreiz dienā divas dienas pēc kārtas pa 25, 50, 70, 100 vai 150 mg/kg dienā, žurku kaulu smadzeņu kodoliņa testa rezultāts tēviņiem bija negatīvs. Atbilstoši grupas vidējiem un individuāliem datiem mātītēm pozitīvu reakciju novēroja, lietojot 25, 50, 70 un 100 mg/kg dienā. Zināms, ka virs noteikta iedarbības sliekšņa aktivizējas genotoksiski mehānismi, piemēram, aneiploidija, kas ietver šūnu dalīšanos un ar DNS nesaistītus mērķus. Bet *NOAEL* žurku mātītēm aneigēniskajai ietekmei nenoteica (*LOEL* = 25 mg/kg), un pārliecinošu no devas atkarīgu ietekmi nenovēroja, jo starp dažādām tēviņiem un mātītēm lietotām devām novēroja tikai nelielas 3-demetiltiokolhicīna (SL59.0955) iedarbības (*AUC*₀₋₂₄ un *C*_{max}) atšķirības. Turklāt tēviņiem un mātītēm konstatēja tikai nelielas ar dzimumu saistītas iedarbības atšķirības. Tādējādi drošuma robežu nav iespējams aprēķināt. Aneigēnisku ietekmi novēroja pie *LOEL*, kas atbilst tikai 1,6 reizes pārsniegtai *C*_{max} cilvēkiem un 4,1 reizes pārsniegtam *AUC* (8 mg divreiz dienā, perorāli (PO)).

Paredzams, ka pēc parenterālas ievadīšanas M2 koncentrācija būs daudz zemāka, jo pēc perorālas lietošanas, galvenokārt zarnās notiekošā metabolisma dēļ notiek M2 transformācija. Taču nav zināms, vai M2 iedarbība būs zem aneigēnijas sliekšņa (ietverot pietiekami lielu drošuma intervālu), jo pieejamajos klīniskajos kinētikas pētījumos M2 nav analizēts.

Tātad iepriekš minēto preklīnisko pētījumu rezultāti liecināja, ka M2 (SL59.0955) *in vitro* un *in vivo* galvenokārt aneigēniska mehānisma dēļ izraisīja kodoliņu veidošanos visos terapijas gadījumos. Dīvos veiktajos *in vitro* un *in vivo* preklīniskajos pētījumos atrades (palielinātu šūnu ar kodoliņiem sastopamību) novēroja pie koncentrācijas/iedarbības, kas bija ļoti līdzīga iedarbībai, kas konstatēta cilvēkiem, lietojot terapeitiskas devas. Tādēļ CHMP uzskatīja, ka pieejamie dati ļauj apstiprināt pārliecinošu tiokolhikozīda metabolīta M2 aneigēnisku ietekmi koncentrācijā, kas četras reizes pārsniedz ekspozīciju cilvēka plazmā, kas konstatēta pēc 8 mg tiokolhikozīda (ieteicamās devas) iekšķīgas lietošanas divreiz dienā un sākot no 25 mg/kg devas. Iesniedzētie dati neļāva noteikt *NOEL* aneiploidijai, tādējādi nav iespējams izslēgt risku cilvēkam.

Klīniskais drošums

Reģistrācijas apliecības īpašnieki iesniedza klīniskos pētījumus un pēcreģistrācijas spontānos ziņojumus.

Klīniskie pētījumi

Pārskatot klīniskos pētījumus un literatūru, neieguva informāciju par vēža, iedzimtu anomāliju, spontānu abortu un vīriešu auglības traucējumu gadījumiem.

Pēcreģistrācijas pieredze

Informāciju par spontāniem gadījumiem pēcreģistrācijas laikā apkopoja, ņemot vērā ziņojumus, kas reģistrēti divās reģistrācijas apliecības īpašnieku globālās farmakovigilances datu bāzēs (informācija apkopota attiecīgi 2013. gada 15. februārī un 2013. gada 29. aprīlī).

Pirmajā datu bāzē bija minēti 11 gadījumi, kas radušies pēc zāļu iedarbības grūtniecības laikā:

- seši iedzimtu anomāliju gadījumi (t. i., viens vairāku anomāliju gadījums, kura rezultātā noticis aborts, viens plaušu hipoplāzijas gadījums, viens aukslēju šķeltnes gadījums, viens *spina bifida* gadījums, viens Polanda sindroma gadījums un viens atvērta *ductus arteriosus* gadījums);
- četri spontāna aborta gadījumi;
- viens priekšlaicīgu dzemdību draudu gadījums.

Pārskatot ziņojumus par gadījumiem, kas otrā datu bāzē iekļauti laikā no 2004. gada līdz 2013. gada 29. aprīlim, konstatēja 23 gadījumus, kas radušies pēc zāļu iedarbības grūtniecības laikā un/vai *in utero*:

- 20 gadījumi, kas saistīti ar zāļu iedarbību embrija attīstības periodā, no kuriem:
 - o divi teratogēniskas ietekmes (anomāliju) gadījumi, kas saistīti ar zāļu iedarbību grūtniecības sākumā (pirmais ceturksnis ir periods, kura laikā risks ir vislielākais),
 - o četri gadījumi, kas beigušies ar grūtniecības pārtraukšanu (trīs spontāni aborti un viens brīvprātīgs aborts nemedicīniska iemesla dēļ),
 - o pieci gadījumi ar labvēlīgu norisi (bez ietekmes uz jaundzimušo),
 - o deviņi gadījumi ar nezināmu grūtniecības norisi dokumentācijas neesamības dēļ;
- viens gadījums, kas saistīts ar zāļu iedarbību augļa attīstības periodā (t. i., fetotoksiskas iedarbības gadījums, kas izraisīja ietekmi uz augļa vai jaundzimušā augšanu) vai laikā, kad notiek esošo orgānu histoloģiska vai funkcionāla nobriešana (periods, kura laikā vislielākais risks rodas grūtniecības otrajā ceturksnī);
- un divi gadījumi ar nezināmu iedarbības periodu:
 - o viens teratogēniskas ietekmes (anomāliju) gadījums, kas saistīts ar iedarbību grūtniecības sākumā,
 - o viens gadījums, kad dokumentācijas neesamības dēļ grūtniecības norise nav zināma.

Gadījumus, kas būtu saistīti ar ietekmi uz jaundzimušo iedarbības dēļ grūtniecības beigās vai dzemdību laikā, nekonstatēja.

CHMP uzskata, ka klīniskie pierādījumi saistībā ar gadījumiem, kad reģistrācijas apliecības īpašnieki ziņo par aneiploīdijas sekām cilvēkiem, neļauj izdarīt viennozīmīgus secinājumus. Aneiploīdija ir vēža šūnām raksturīga iezīme. Tomēr aizvien nav vienprātības par to, vai aneiploīdija veicina neoplastisku transformāciju vai drīzāk ir tās sekas. Turklāt pierādījumu neesamība par saistību starp tiokolhikozīda lietošanu un vēzi varētu būt skaidrojama ar grūtībām noteikt cēlonisku saistību starp zālēm un ietekmi, kas var rasties vairākus gadus pēc zāļu lietošanas. Lielākajā daļā gadījumu ārstēšana ir īslaicīga, un ārsti un pacienti to nesaista ar palielinātu vēža risku, tādēļ cēlonisku saistību starp vēža rašanos un ārstēšanu ir grūti pierādīt.

CHMP ņēma vērā arī to, ka ierobežots anomāliju/toksiskas ietekmes uz embriju-augli gadījumu skaits var būt saistīts ar to, ka lielākajā daļā dalībvalstu šo zāļu lietošana ir kontrindicēta grūtniecības laikā.

Ņemot vērā visus datus, CHMP uzskatīja, ka cēlonisku saistību nav iespējams izslēgt un ka teorētiski aneiploīdija ir jāuzskata par vēža riska faktoru.

CHMP uzskatīja, ka, lai novērstu teratogenitātes, toksiskas ietekmes uz embriju/spontānu abortu, vīriešu auglības traucējumu un vēža risku, ir jāveic riska mazināšanas pasākumi.

- Pirmkārt, tā kā ir pierādīts, ka pie iedarbības līmeņa, kas ir tuvs cilvēka terapeitiskās iedarbības līmenim, tiokolhikozīda metabolīts M2 ir aneigēnisks, CHMP uzskatīja, ka ir jāierobežo deva (līdz 8 mg divreiz dienā iekšķīgi un 4 mg divreiz dienā intramuskulāri) un jāizvairās no šo zāļu ilgstošas lietošanas. Tādēļ CHMP uzskatīja, ka indikācija „*Parkinsona slimība un zāļu izraisīts parkinsonisms, īpaši neirodislektiskais sindroms*” ir jādzēš, jo šīs indikācijas gadījumā nepieciešama ilgstoša zāļu lietošana. CHMP arī uzskatīja, ka no tiokolhikozīda lietošanas būtu jāizvairās pubertātes laikā (no 12 līdz 16–18 gadu vecumam), jo ir iespējama ietekme uz auglību. Tādēļ šīs zāles drīkst lietot vienīgi akūtu traucējumu ārstēšanai pacientiem no 16 gadu vecuma; apstiprināja atjauninātu zāļu aprakstu, iekļaujot lietošanas indikācijas un terapijas ilguma ierobežojumu. Ņemot vērā, ka parasti šīs zāles lieto akūtu traucējumu gadījumā, iekļāva citus ieteikumus par devu, ierobežojot ārstēšanas ilgumu līdz septiņām dienām perorālas lietošanas gadījumā un līdz piecām dienām intramuskulāras lietošanas gadījumā; ieteica norādīt arī maksimālo pieļaujamo devu. Ņemot vērā M2 metabolīta eliminācijas pusperiodu, lūdza norādīt, ka starp divām secīgām zāļu lietošanas reizēm jābūt 12 stundu starplaikam. Atbilstoši atjaunināja attiecīgos zāļu apraksta apakšpunktus. CHMP uzskatīja, ka atbilstoši jaunajai ieteiktajai ārstēšanas dienu shēmai jāierobežo arī iepakojuma lielums (līdz 30 tabletēm vai kapsulām vienā 4 mg iepakojumā, līdz 14 tabletēm vai kapsulām vienā 8 mg iepakojumā un līdz 10 flakoniem/ampulām).
- Teratogenitāti uzskata par nozīmīgu risku. Lai mazinātu teratogenitātes un embriotoksicitātes/spontānu abortu risku, CHMP piekrita, ka tiokolhikozīdam ir jābūt kontrindicētam visu grūtniecības laiku, zīdīšanas periodā un reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto kontracepciju. Apstiprināja arī grozījumus zāļu apraksta brīdinājumu apakšpunktā un sadaļā par grūtniecību un barošanu ar krūti.
- Kancerogenitāti un auglības traucējumus uzskata par nozīmīgu iespējamo risku. Attiecībā uz vīriešu neauglības risku: zināms, ka palielināta spermatozoīdu hromosomu aneiploīdija ir saistīta ar vīriešu neauglību. Taču vairāk bažu bija par iespējamo augļa anomāliju risku palielinātas spermatozoīdu aneiploīdijas dēļ, nevis par vīriešu neauglību kā tādu. Ņemot vērā ārstēšanas ar tiokolhikozīdu nosacījumus (īslaicīga terapija, iespējama aneigēniska ietekme, lietojot maksimālās devas), ietekme uz vīriešu auglību būs neliela, un paredzama strauja stāvokļa normalizēšanās. Lai mazinātu šīs bažas, vienojās par grozījumu zāļu aprakstā.
- Pierādījumi par aneigēnu kancerogenitāti ir ierobežoti. Nozīmīgi palielināts vēža risks kopumā būs atkarīgs no ilgstošas/hroniskas aneigēna iedarbības/lietošanas. Kancerogenitāte ir nozīmīgs iespējams risks. CHMP uzskatīja, ka tā mazināšanai ir piemēroti ierosinātie riska mazināšanas pasākumi (drīkst lietot tikai akūtu slimību gadījumā; ārstēšanas ilgums nedrīkst pārsniegt septiņas dienas pēc kārtas; jāizvairās no ilgstošas lietošanas).

CHMP uzskatīja, ka ir nepieciešama vēstule veselības aprūpes speciālistam, lai sniegtu informāciju par šīs pārskatīšanas iznākumu, tostarp par atjaunināto indikāciju, šo zāļu (īslaicīgu) klīnisko lietošanu un akcentētu genotoksicitātes risku. Nacionālām kompetentām iestādēm saskaņā ar apstiprināto grafiku iesniegs riska pārvaldības plānu un reizi trijos gados iesniegs periodiski atjaunināmos ziņojumus par zāļu drošumu. CHMP pārskatīja arī sistēmiski lietojamo tiokolhikozīdu saturošo zāļu periodiski atjaunināmo ziņojumu par zāļu drošumu iesniegšanas biežumu un lūdza šos ziņojumus iesniegt reizi trijos gados (nevis reizi 13 gados, kā ieteikts pašlaik). Jāveic nepārtraukta jebkāda drošuma signāla uzraudzība, ja tas ir saistīts ar aneiploīdiju (t. i., teratogenitāte, embryo-fetāla toksicitāte/spontāns aborts, auglības traucējumi vīriešiem un vāzīšiem) un grūtniecību, lai varētu apkopot strukturētus datus par nejaušu zāļu iedarbību. Iepriekš minētās grūtniecības ziņošanas veidlapas paraugs ir jāiekļauj riska pārvaldības plānā, un informācija par šādi apkopotajiem datiem ir jāiekļauj periodiski atjaunināmajos ziņojumos par zāļu drošumu.

CHMP lūdza veikt zāļu patēriņa pētījumu, lai labāk raksturotu šo zāļu parakstīšanas praksi standarta klīniskas lietošanas gadījumā zāļu parakstītājus pārstāvošās grupās un lai novērtētu galvenos zāļu parakstīšanas iemeslus. Zāļu patēriņa pētījums ir jāveic trīs gadu laikā. Pētījuma protokols ir jāiekļauj riska pārvaldības plānā.

Nacionālām kompetentām iestādēm kopā ar riska pārvaldības plānu iesniegs arī tādu izglītojošu materiālu zāļu parakstītājiem un pacientiem, kurā akcentēts genotoksisko reakciju risks un sniegti brīdinājumi par tām.

Ieguvumu un riska attiecība

Nemot vērā iepriekš minēto, *CHMP* secināja, ka tiokolhikozīdu saturošo zāļu, kas indicētas sāpīgu muskuļu kontraktūru papildterapijai akūtu mugurkaula slimību gadījumā pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma, ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja zāļu aprakstā tiek iekļauti ierobežojumi, brīdinājumi un veiktas citas izmaiņas, kā arī īstenoti apstiprinātie papildu farmakovigilances un riska mazināšanas pasākumi.

Reģistrācijas apliecību saglabāšanas pamatojums

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru sistēmiski lietojamām tiokolhikozīdu saturošām zālēm (skatīt I pielikumu);
- Komiteja ņēma vērā visus no preklīniskiem, klīniskiem, farmakoepidemioloģiskiem pētījumiem, literatūras publikācijām un pēcreģistrācijas ziņojumiem pieejamos datus par sistēmiski lietojamo tiokolhikozīdu saturošo zāļu drošumu attiecībā uz genotoksicitāti;
- Komiteja uzskatīja, ka sistēmiski lietojamās tiokolhikozīdu saturošās zāles aizvien ir efektīvs papildterapijas līdzeklis, ārstējot sāpīgas muskuļu kontraktūras akūtu mugurkaula slimību gadījumā. Taču, izvērtējot risku, sistēmiski lietojamās tiokolhikozīdu saturošās zāles drīkst lietot vienīgi pacientiem no 16 gadu vecuma akūtu slimību gadījumā, ja ārstēšanas ilgums nepārsniedz septiņas (perorālas terapijas gadījumā) un piecas (intramuskulāras terapijas gadījumā) dienas pēc kārtas. Tādēļ CHMP uzskatīja, ka indikācija „*Parkinsona slimība un zāļu izraisīts parkinsonisms, īpaši neirodislektiskais sindroms*” ir jādzēš, jo šie ir hroniski traucējumi, kuru gadījumā nepieciešama ilgāka ārstēšana. Iepakojuma lielums jāpielāgo jaunajam ieteikumam par ārstēšanas dienām;
- Komiteja arī uzskatīja, ka sistēmiski lietojamām tiokolhikozīdu saturošām zālēm jābūt kontrindicētām visu grūtniecības laiku. Šīm zālēm ir jābūt kontrindicētām arī reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto kontracepciju, kā arī zīdīšanas laikā. CHMP ieteica veikt arī citas izmaiņas zāļu aprakstā, iekļaujot informāciju par auglību;
- CHMP arī vienojās, ka ir nepieciešams riska pārvaldības plāns. Turklāt visiem šo zāļu reģistrācijas apliecības īpašniekiem reizi trijos gados ir jāiesniedz periodiski atjaunināmie ziņojumi par zāļu drošumu. Šajos periodiski atjaunināmajos ziņojumos par zāļu drošumu ir jāiekļauj informācija par nepārtrauktu uzraudzību, ja ir saņemts kāds drošuma signāls saistībā ar aneiploīdiju un grūtniecību nejaušas zāļu iedarbības gadījumā;
- Komiteja secināja, ka ir nepieciešami papildu riska mazināšanas pasākumi, piemēram, zāļu patēriņa pētījums, lai raksturotu zāļu parakstīšanas praksi standarta klīniskās lietošanas apstākļos, kā arī atbilstoši izglītojoši materiāli pacientiem un zāļu parakstītājiem. Šie pasākumi ir jāiekļauj riska pārvaldības plānā.

Līdz ar to Komiteja secināja, ka sistēmiski lietojamo tiokolhikozīdu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība, lietojot tās kā papildterapiju sāpīgu muskuļu kontraktūru ārstēšanai akūtu mugurkaula slimību gadījumā pieaugušajiem un pusaudžiem no 16 gadu vecuma, aizvien ir pozitīva, ja zāļu aprakstā tiek iekļauti ierobežojumi, brīdinājumi un veiktas citas izmaiņas, kā arī īstenoti apstiprinātie papildu farmakovigilances un riska mazināšanas pasākumi.