

17 januari 2014
EMA/40615/2014

Europees Geneesmiddelenbureau doet aanbeveling tot beperking van het gebruik van thiocolchicoside voor toediening via de mond of injectie

Geneesmiddel mag alleen in lage doses worden gebruikt voor aanvullende kortdurende verlichting van pijnlijke spiercontracturen

Op 21 november 2013 deed het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Europees Geneesmiddelenbureau de aanbeveling de goedgekeurde vormen van gebruik voor thiocolchicoside bevattende geneesmiddelen voor toediening via de mond of injectie in de hele Europese Unie (EU) te beperken. Deze geneesmiddelen worden nu alleen nog aanbevolen als aanvullende behandeling voor pijnlijke spiercontracturen (blijvende samentrekking van het spierweefsel) als gevolg van spinale aandoeningen bij volwassenen en adolescenten van 16 jaar of ouder. Daarnaast moet de dosis van thiocolchicoside voor toediening via de mond of injectie worden beperkt.

Thiocolchicoside is een spierverslapper die via nationale procedures in verschillende EU-lidstaten¹ is goedgekeurd voor gebruik via de mond of injectie in de spieren bij de behandeling van pijnlijke spieraandoeningen.

De beoordeling van thiocolchicoside werd in gang gezet door de Italiaanse regelgevende instantie inzake geneesmiddelen AIFA na nieuw experimenteel bewijs dat erop duidde dat thiocolchicoside in het lichaam werd afgebroken tot een metaboliet met de naam M2 of SL59.0955 dat schade kon toebrengen aan delende cellen, met aneuploidie tot gevolg (een abnormaal aantal chromosomen of abnormaal gerangschikte chromosomen). De AIFA verzocht het CHMP daarom het veiligheidsprofiel van dit geneesmiddel te onderzoeken en te beoordelen welke regulerende maatregelen passend zouden zijn.

Het CHMP beoordeelde het bewijs, dat onder meer bestond uit de adviezen van deskundigen op het gebied van geneesmiddelenveiligheid, en concludeerde dat aneuploidie kon optreden bij M2-spiegels die niet erg veel hoger waren dan die na aanbevolen doses via de mond ingenomen thiocolchicoside.

Aneuploidie is een risicofactor voor schade aan de ontwikkelende foetus en verminderde vruchtbaarheid bij mannen en kan in theorie het risico op het ontstaan van kanker verhogen. Het CHMP adviseerde daarom maatregelen om een zo veilig mogelijk gebruik van thiocolchicosidebevattende geneesmiddelen te waarborgen. Deze maatregelen betreffen onder meer beperking van de maximale dosis en het aantal behandeldagen bij toediening via de mond of injectie. Het gebruik is ook gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de borstvoedingsperiode of bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen

¹ Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Italië, Malta, Portugal, Spanje en Tsjechië.

anticonceptie gebruiken en bij kinderen of voor chronische (langdurige) aandoeningen. Preparaten voor plaatselijke aanbrenging op de huid, die geen substantiële M2-spiegels in het lichaam produceren, vallen buiten deze beoordeling.

Het advies van het CHMP werd voorgelegd aan de Europese Commissie, die het bekrachtigde en op 17 januari 2014 een definitief juridisch bindend besluit nam, dat geldig is in de hele EU.

Informatie voor patiënten

- Thiocolchicoside is een geneesmiddel dat in sommige EU-landen wordt gebruikt voor aandoeningen die gepaard gaan met spierpijn.
- Uit nieuw bewijs is gebleken dat thiocolchicoside in het lichaam wordt afgebroken tot een stof met de naam M2, die in voldoende hoeveelheden het genetische materiaal van de cellen kan aantasten. Dit resulteert in een abnormaal aantal chromosomen of abnormaal gerangschikte chromosomen, wat de vruchtbaarheid bij mannen kan verminderen en, als het tijdens de zwangerschap gebeurt, schadelijk kan zijn voor de ontwikkelende baby in de baarmoeder. In theorie kan langdurige blootstelling het risico op kanker verhogen, hoewel daar op dit moment geen bewijs voor is.
- Om de hoeveelheid in het lichaam aangemaakt M2 en zodoende alle ermee samenhangende risico's tot een minimum te beperken, worden thiocolchicoside bevattende geneesmiddelen nu alleen nog aanbevolen bij volwassenen en tieners vanaf 16 jaar voor kortdurend gebruik als aanvulling op andere behandeling voor pijn als gevolg van blijvende aanspanning van de spieren als er sprake is van problemen met de wervelkolom.
- De behandeling mag nu nog maar gedurende zeven dagen worden gegeven bij toediening via de mond of gedurende vijf dagen bij injectie in de spier. De behandeling van patiënten die thiocolchicoside gebruiken voor een langdurige aandoening, moet tijdens de volgende geplande afspraak met hun arts opnieuw worden bekeken.
- Geneesmiddelen die thiocolchicoside bevatten, mogen nooit worden gebruikt als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten anticonceptie gebruiken als ze met deze geneesmiddelen worden behandeld.
- Thiocolchicoside bevattende geneesmiddelen zijn ook verkrijgbaar voor aanbrenging op de huid, maar deze middelen produceren niet dezelfde concentraties M2 in het lichaam en zijn vermoedelijk niet van invloed op het genetische materiaal van cellen. Deze aanbevelingen hebben daarom geen betrekking op deze geneesmiddelen.
- Patiënten die vragen hebben, dienen hun arts of apotheker te raadplegen.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Systemisch thiocolchicoside wordt alleen aanbevolen voor volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar als adjuvante behandeling voor acute spiercontracturen bij spinale pathologie.
- Het middel wordt niet aanbevolen voor langdurige behandeling van chronische aandoeningen.
- De maximale aanbevolen orale dosis is 8 mg om de twaalf uur, met een behandelduur van niet meer dan zeven opeenvolgende dagen. Bij intramusculaire toediening dient de maximale dosis 4 mg om de twaalf uur te zijn gedurende maximaal vijf dagen.
- Geneesmiddelen die thiocolchicoside bevatten, mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en de borstvoedingsperiode, en evenmin bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve anticonceptie gebruiken.

- De behandeling van patiënten die met systemisch thiocolchicoside worden behandeld, moet tijdens de volgende geplande afspraak opnieuw worden bekeken, waarbij passende alternatieve behandelingen moeten worden overwogen.
- Apothekers moeten patiënten met een herhaalrecept verwijzen naar hun behandelend arts.
- Voorschrijvers krijgen een brief toegezonden met meer informatie over de beperking van de indicatie van systemisch thiocolchicoside. Er zal ook voorlichtingsmateriaal voor voorschrijvers en patiënten worden opgesteld.
- De huidige bevindingen hebben geen betrekking op topische preparaten van thiocolchicoside.

De aanbevelingen van het Comité werden gebaseerd op een beoordeling van beschikbare gegevens van preklinische en klinische onderzoeken, gepubliceerde literatuur en ervaring na het in de handel brengen, en raadpleging van een werkgroep van deskundigen inzake geneesmiddelenveiligheid. Preklinische onderzoeken duiden erop dat de thiocolchicosidemetaboliet 3-demethylthiocolchicine (M2, SL59.0955) mogelijk samenhangt met aneuploidie (abnormaal aantal chromosomen en verlies van heterozygositeit) in delende cellen bij blootstellingsniveaus die niet erg veel hoger zijn dan de spiegels die in het lichaam worden bereikt met de maximale aanbevolen orale doses. Aneuploidie is een bekende risicofactor voor teratogeniciteit, embryotoxiciteit of miskramen en verminderde mannelijke fertiliteit. In theorie verhoogt het ook het risico op kanker, hoewel een significant verhoogd kankerrisico over het algemeen afhankelijk zou zijn van langdurige blootstelling aan de causatieve stof. Thiocolchicosidemetabolieten werden niet in verband gebracht met mutageniteit (veranderingen aan genen) of clastogeniteit (structurele schade aan chromosomen). Het Comité concludeerde dat, in het licht van het huidige bewijs, de baten-risicoverhouding voor het geneesmiddel positief bleef, mits passende risicobeperkende maatregelen worden genomen, waaronder beperking van de maximale dosis en gebruiksduur en contra-indicatie van het gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoedingsperiode en bij kinderen.

Meer over het geneesmiddel

Thiocolchicoside wordt gebruikt als spierverslapper bij de behandeling van pijnlijke spieraandoeningen. Vermoedelijk werkt het middel in op receptoren in het zenuwstelsel die betrokken zijn bij de regulering van de spierfunctie.

Thiocolchicoside is via nationale procedures toegelaten in Frankrijk, Griekenland, Hongarije, Italië, Malta, Portugal, Spanje en Tsjechië. Het is verkrijgbaar voor gebruik via de mond of via injectie in de spieren. In sommige landen is het ook verkrijgbaar als preparaten voor aanbrenging op de huid, maar deze laatstgenoemde preparaten vallen buiten deze beoordeling.

Meer over de procedure

Op verzoek van Italië werd de beoordeling van systemische thiocolchicoside bevattende geneesmiddelen op 15 februari 2013 krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet. Dit gebeurde na nieuw bewijs van experimentele onderzoeken die waren uitgevoerd door een houder van een vergunning voor het in de handel brengen, dat duidde op een effect op chromosomen door een metaboliet van thiocolchicoside. De Italiaanse regelgevende instantie inzake geneesmiddelen verzocht het CHMP daarom een volledige beoordeling van de baten-risicoverhouding van systemische

geneesmiddelen die thiocolchicoside bevatten, uit te voeren en een advies uit te brengen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van deze middelen in de hele Europese Unie moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst, dan wel ingetrokken.

Het advies van het CHMP werd voorgelegd aan de Europese Commissie, die op 17 januari 2014 een definitief juridisch bindend besluit nam, dat geldig is in de hele EU.

Neem contact op met onze persvoorlichters

Monika Benstetter of Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu