

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów leczniczych zawierających tiokolchikozyd do stosowania układowego (patrz aneks I)

Tiokolchikozyd (TCC) jest półsyntetyczną siarkową pochodną kolchikozydu o działaniu farmakologicznym zmniejszającym napięcie mięśniowe. Środki zmniejszające napięcie mięśniowe są jedną ze stosowanych obecnie metod leczenia nieswoistego bólu lędźwiowo-krzyżowego. TCC jest wskazany do stosowania w leczeniu bolesnych przykurczów mięśni w różnych warunkach. Korzyści ze stosowania produktów leczniczych zawierających TCC zostały potwierdzone w praktyce klinicznej i leki te są przepisywane na szeroką skalę w państwach członkowskich (patrz aneks I).

Po przerwaniu badania klinicznego fazy I z użyciem TCC z uwagi na nowe dane niekliniczne włoska agencja leków (AIFA) poprosiła jeden z podmiotów odpowiedzialnych o przeprowadzenie dalszych badań genotoksycznego działania TCC, a w szczególności jego metabolitów. Podmiot odpowiedzialny został wezwany do przeprowadzenia badań przedklinicznych *in vivo* oraz *in vitro* dotyczących potencjalnej genotoksyczności metabolitów TCC. Wyniki uzyskane z badań jednego z metabolitów TCC (metabolitu SL59.0955, M2) wzbudziły obawy: nowe dane dotyczące aneugennego działania metabolitu M2 pochodzące z przedłożonych badań przedklinicznych wskazują na jego potencjalne działanie genotoksyczne.

W związku z powyższym w dniu 15 lutego 2013 r. zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Włochy zwróciły się do CHMP o ocenę wyżej wspomnianych obaw związanych z aneuploidią i jej wpływem na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających TCC do stosowania układowego. Zwrócono się do CHMP o opinię dotyczącą ograniczenia wskazań do stosowania produktów leczniczych zawierających TCC i/lub podjęcia środków nadzoru. W dniu 21 lutego 2013 r. CHMP wszczął procedurę arbitrażową dotyczącą produktów leczniczych zawierających TCC.

Aneuploidia (zmiana liczby chromosomów i utrata heterozygotyczności), wpływając na komórki somatyczne, stanowi potencjalny czynnik ryzyka wystąpienia raka, a wpływając na komórki rozrodcze, stanowi czynnik ryzyka wystąpienia teratogenności, toksyczności względem zarodka / samoistnych poronień oraz zaburzeń płodności u mężczyzn¹. W celu przeprowadzenia oceny tego ryzyka podmioty odpowiedzialne dostarczyły analizę potencjalnego działania genotoksycznego dla każdej układowej drogi podania wraz z analizą potencjalnych czynników ryzyka, w tym istotnych kryteriów, takich jak dawka i czas trwania leczenia. CHMP dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych badań przedklinicznych i klinicznych, piśmiennictwa oraz informacji zebranych po wprowadzeniu produktów do obrotu, dotyczących aneuploidii związanej ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających TCC do stosowania układowego. Odpowiednie streszczenie przedstawiono poniżej.

Badania przedkliniczne

Badania przedkliniczne TCC odbywały się głównie w latach 80. XX wieku, a następnie uzupełniono je w latach 90. w celu zapewnienia zgodności z europejskimi wytycznymi dotyczącymi dokumentacji nieklinicznej dla wniosków mieszanych o dopuszczenie do obrotu (CPMP/SWP/799/95) oraz w celu zbadania nowego aktywnego metabolitu SL18.0740 (M1) zidentyfikowanego w tamtym czasie. Dalsze oceny dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w latach 2001² i 2003³.

Po przerwaniu wyżej wspomnianego badania klinicznego fazy I z użyciem TCC badano potencjalne działanie genotoksyczne metabolitu aglikonowego SL59.0955 (M2). W latach 2011 i 2012 przeprowadzono nowe badania dotyczące genotoksyczności związku macierzystego (TCC), jego głównego krążącego metabolitu SL18.0740 oraz metabolitu aglikonowego SL59.0955.

Dane dotyczące genotoksyczności TCC i jego głównego krążącego metabolitu SL18.0740 (M1)

Przeprowadzono szereg badań toksykologii genetycznej TCC i jego głównego rozpoznanego metabolitu, 3-O-glukuronianu aglikonu (SL18.0740), który jest metabolitem czynnym.

¹ Parry 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002

² Kirkland DJ Et al. 2001

³ Gouy D., 2003

Uznano, że metabolit M1 (SL18.0740) jest pozbawiony działania mutagennego (wywołującego mutacje genów) i klastogennego (wywołującego zmiany w strukturze chromosomów), ale może powodować aneuploidię (zmianę liczby chromosomów). Jednak w badaniu obserwacyjnym (test mikrojądrowy *in vivo*) określono poziom stężenia metabolitu bez obserwowanego działania wynoszący 39,6 mg/kg. Wynik ten zestawiono z wartością AUC dla M1 w osoczu wynoszącą 4073 ng.h/ml, co stanowi więcej niż dwudziestokrotność narażenia na M1 obserwowanego u ludzi w przypadku podawania 8 mg TCC dwa razy na dobę (175 ng.h/ml w czasie 30 min).

W związku z tym na podstawie wspomnianych powyżej danych CHMP uznał marginesy bezpieczeństwa oraz stosunek korzyści do ryzyka stosowania TCC i SL18.0740 (M1) za dopuszczalne.

Dane dotyczące genotoksyczności metabolitu aglikonowego SL59.0955 (M2)

Z uwagi na brak wcześniejszych badań dotyczących metabolitu aglikonowego SL59.0955 przeprowadzono badania uzupełniające (testy zmian w strukturze chromosomów) w celu zbadania profilu genotoksyczności tego metabolitu oraz jego zdolności do wywoływania aneuploidii w następujących nieklinicznych badaniach *in vitro* (do 600 µg/ml) oraz *in vivo* (do 150 mg/kg):

- test mikrojądrowy (MN) *in vitro* pierwotnych hodowli ludzkich limfocytów z metabolitem aglikonowym (SL59.0955) przy użyciu barwienia centromerów (Whitwell J., 2012);
- test MN *in vivo* szpiku kostnego szczura po doustnym podaniu metabolitu aglikonowego (SL59.0955) przy użyciu barwienia centromerów oraz z pełną oceną narażenia na metabolity SL59.0955 i 3-O-glukuronian aglikonu (SL18.0740) w celu dokładniejszej oceny wartości progowej narażenia (Wase K., październik 2012).

Test MN *in vitro* ludzkich limfocytów wykazał, że metabolit M2 wywołuje powstawanie mikrojąder w hodowli ludzkich limfocytów z krwi obwodowej we wszystkich warunkach leczenia. Analiza mechanistyczna z wykorzystaniem fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) z centromerowymi sondami DNA wykazała, że mikrojądra były generowane przede wszystkim w drodze mechanizmu aneugennego (wywołującego pojawienie się nieprawidłowej liczby chromosomów) we wszystkich warunkach leczenia. Aneuploidię potwierdziło barwienie centromerów.

W warunkach testowych rozważono również poziom dawki, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) oraz najniższy poziom dawki, przy którym obserwuje się działania niepożądane (ang. Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL). Jednak biorąc pod uwagę, że nondysjunkcja chromosomów jest najbardziej odpowiednim do zbadania punktem końcowym przy ustalaniu działania niskiej dawki trucizn wpływających na funkcję wrzeciona podziałowego, nie można było wyciągnąć wniosków dotyczących dawek progowych wywołujących aneuploidię.

W teście MN *in vivo* szpiku kostnego szczura, po doustnym podaniu metabolitu M2 raz na dobę przez dwie kolejne doby w dawkach 25, 50, 70, 100 lub 150 mg/kg/dobę, w szpiku kostnym samców szczura nie wykryto mikrojąder. W przypadku samic szczura zaobserwowano pozytywną odpowiedź w przypadku dawek 25, 50, 70 i 100 mg/kg/dobę w oparciu o średnią grupy i dane osobnicze. Mechanizmy genotoksyczne takie jak aneuploidia, wpływające na podziały komórkowe i struktury docelowe inne niż DNA, występują powyżej określonej wartości progowej narażenia. Jednak nie zidentyfikowano żadnej wartości NOAEL w odniesieniu do działania aneugennego u samic szczura (LOEL=25 mg/kg) ani żadnego wyraźnego działania zależnego od dawki, ponieważ zaobserwowano jedynie nieznaczną różnicę w narażeniu (AUC_{0-24} i C_{max}) na różne dawki 3-demetylotiokolchicyny (SL59.0955) pomiędzy samcami i samicami. Dodatkowo różnice w narażeniu pomiędzy samcami i samicami były nieznaczne. Dlatego obliczenie marginesu bezpieczeństwa było niemożliwe. Działanie aneugenne zaobserwowano przy wartości LOEL odpowiadającej jedynie 1,6 x ludzkie C_{max} i 4,1 x AUC (8 mg dwa razy na dobę, doustnie).

Po podaniu pozajelitowym oczekuje się znacznie mniejszego stężenia metabolitu M2 w osoczu, ponieważ po podaniu doustnym jest on przekształcany głównie za sprawą metabolizmu jelitowego. Jednak nie wiadomo, czy narażenie na M2 znajduje się poniżej wartości progowej aneugЕННОści (z uwzględnieniem wystarczającego marginesu bezpieczeństwa), ponieważ metabolit M2 nie był analizowany w dostępnych kinetycznych badaniach klinicznych.

Podsumowując, wyniki powyższych badań przedklinicznych wskazują, że metabolit M2 (SL59.0955) wywołuje powstawanie mikrojąder *in vitro* oraz *in vivo* przede wszystkim w drodze mechanizmu aneugennego we wszystkich warunkach leczenia. W dwóch przeprowadzonych badaniach przedklinicznych *in vitro* oraz *in vivo* wyniki (zwiększone występowanie komórek z mikrojądrami) obserwowano w przypadku wartości stężeń / narażenia bliskich narażeniu zmierzonemu u ludzi po podaniu dawek leczniczych. W związku z tym CHMP uznał, że dostępne dane pozwalają na potwierdzenie wyraźnego działania aneugennego metabolitu tiokolchikozylu M2 w stężeniach wynoszących czterokrotność narażenia w ludzkim osoczu w przypadku doustnego podawania 8 mg TCC dwa razy na dobę (zalecana dawka) przy dawce początkowej 25 mg/kg. Przedłożone dane nie pozwoliły na ustalenie wartości NOEL dla aneuploidii, dlatego nie wykluczyły potencjalnego ryzyka dla człowieka.

Bezpieczeństwo kliniczne

Podmioty odpowiedzialne przedłożyły wyniki badań klinicznych i spontaniczne zgłoszenia po wprowadzeniu produktów do obrotu.

Badania kliniczne

W wynikach badań klinicznych ani w piśmiennictwie nie wykryto przypadków raka, wad wrodzonych, samoistnych poronień oraz zaburzeń płodności u mężczyzn.

Informacje zebrane po wprowadzeniu produktów do obrotu

Spontaniczne zgłoszenia po wprowadzeniu produktów do obrotu zgromadzono na podstawie zgłoszeń zebranych w dwóch bazach danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii prowadzonych przez podmioty odpowiedzialne (daty zamknięcia zbierania danych to odpowiednio 15 lutego 2013 r. i 29 kwietnia 2013 r.).

W pierwszej bazie danych zgłoszono 11 przypadków związanych z narażeniem podczas ciąży, w tym:

- sześć przypadków wad wrodzonych (tj. po jednym przypadku licznych wad rozwojowych prowadzących do przerwania ciąży, niedorozwoju płuc, rozszczepu podniebienia, rozszczepu kręgosłupa, zespołu Polanda, przetrwałego przewodu tętniczego),
- cztery przypadki samoistnych poronień,
- jeden przypadek zagrożenia przedwczesnym porodem.

Przeglądy dotyczące opisów przypadków od 2004 r. do 29 kwietnia 2013 r. z drugiej bazy danych wskazują na 23 przypadki związane z narażeniem podczas ciąży i/lub narażeniem w macicy:

- 20 przypadków spowodowanych narażeniem podczas okresu embrionalnego, z tego:
 - o dwa przypadki działania teratogennego (wywołującego wady rozwojowe) związane z narażeniem we wczesnej ciąży (największe ryzyko występuje w pierwszej ćwiartce ciąży),
 - o cztery przypadki skutkujące zakończeniem ciąży (3 samoistne poronienia i jedno zamierzone przerwanie ciąży z przyczyn niemedycznych),
 - o pięć przypadków prawidłowego rozwoju ciąży (bez wpływu na noworodka),
 - o dziewięć przypadków nieznanego rozwoju ciąży z uwagi na brak dokumentacji;
- jeden przypadek związany z narażeniem podczas okresu płodowego (tj. przypadek działania toksycznego na płód, w wyniku którego wystąpił wpływ na wzrost płodowy lub noworodkowy, histologiczne lub funkcjonalne dojrzewanie organów (okres, podczas którego największe ryzyko rozpoczyna się w drugiej ćwiartce ciąży);
- dwa przypadki o nieznanym okresie narażenia:
 - o jeden przypadek działania teratogennego (wywołującego wady rozwojowe) związanego z narażeniem we wczesnej ciąży,
 - o jeden przypadek nieznanego rozwoju ciąży z uwagi na brak dokumentacji.

Nie zarejestrowano przypadków działania na noworodki związanego z narażeniem w późnej ciąży lub podczas porodu.

CHMP uznał, że wyniki badań klinicznych w ramach przypadków zgłoszonych przez podmioty odpowiedzialne dotyczących skutków aneuploidii u ludzi nie pozwalają na wyciągnięcie ostatecznych wniosków. Aneuploidia jest typową cechą komórek rakowych. Jednak wciąż wątpliwą kwestią jest to, czy aneuploidia bierze udział w procesie transformacji nowotworowej, czy jest tylko jego konsekwencją. Dodatkowo brak dowodów na związek pomiędzy stosowaniem TCC a rakiem może wynikać z trudności w określeniu związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy lekiem a jego działaniem, które może wystąpić nawet wiele lat po przyjęciu leku. W większości przypadków leczenie jest krótkotrwałe i niezwiązane z postrzeganym przez lekarzy i pacjentów zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka, dlatego związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy występowaniem raka a leczeniem jest trudny do wykazania.

CHMP uznał również, że ograniczona liczba przypadków wad rozwojowych / toksyczności względem zarodka i płodu może wynikać z faktu, że w większości państw członkowskich lek jest przeciwwskazany do stosowania w czasie ciąży.

Biorąc pod uwagę ogół danych, CHMP stwierdził, że takiego związku przyczynowo-skutkowego nie można wykluczyć oraz że z teoretycznego punktu widzenia aneuploidię należy traktować jako czynnik ryzyka wystąpienia raka.

W związku z tym CHMP uznał, że należy podjąć środki służące zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia teratogenności, toksyczności względem zarodka / samoistnych poronień, zaburzeń płodności u mężczyzn oraz raka.

- Ponieważ wykazano, że metabolit TCC M2 wykazuje działanie aneugenne na poziomach narażenia zbliżonych do narażenia zmierzonego u ludzi po podaniu dawek leczniczych, CHMP uznał, że należy ograniczyć dawkę (do 8 mg dwa razy na dobę doustnie i 4 mg dwa razy na dobę domięśniowo) oraz unikać długotrwałego stosowania. W związku z powyższym zdaniem CHMP należy usunąć wskazanie „Choroba Parkinsona i parkinsonizm wywołany przez leki ze szczególnym uwzględnieniem zespołu neurodyslektycznego” z uwagi na fakt, iż jest to wskazanie do długotrwałego stosowania leku. CHMP uznał też, że należy unikać stosowania TCC w okresie pokwitania (od 12 do 16–18 roku życia) z uwagi na potencjalne ryzyko jego wpływu na płodność. W związku z tym należy ograniczyć stosowanie produktu do ostrych dolegliwości u pacjentów powyżej 16 roku życia. Zgodnie z powyższym zatwierdzono zaktualizowaną ChPL, która zawiera zmiany dotyczące ograniczenia stosowania leku i czasu trwania leczenia. W oparciu o powszechne zalecenia do stosowania w sytuacjach ostrych wprowadzono dodatkowe zalecenia dotyczące dawkowania, w tym skrócenie czasu trwania leczenia do 7 dni w przypadku podawania doustnego i do 5 dni w przypadku podawania domięśniowego oraz maksymalną zalecaną dawkę. Ponadto zwrócono się o wprowadzenie zalecenia 12-godzinnej przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami leku w związku z okresem półtrwania metabolitu M2 w fazie eliminacji. Odpowiednie punkty informacji o produkcie zostały zaktualizowane. Dodatkowo CHMP był zdania, że należy odpowiednio zmniejszyć wielkość opakowań leku zgodnie z nowym zalecanym schematem leczenia (maks. 30 tabletek lub kapsułek w opakowaniu 4 mg, maks. 14 tabletek lub kapsułek w opakowaniu 8 mg oraz maks. 10 fiolek/ampulek).
- Teratogenność została uznana za ważne rozpoznane ryzyko. W celu wyeliminowania ryzyka wystąpienia teratogenności oraz toksyczności względem zarodka / samoistnych poronień CHMP wyraził zgodę na wprowadzenie przeciwwskazania do stosowania TCC podczas całego okresu ciąży, laktacji oraz u kobiet w okresie rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Zatwierdzono również poprawki do punktów informacji o produkcie dotyczących ostrzeżeń, ciąży i laktacji.
- Rakotwórczość i zaburzenia płodności zostały zakwalifikowane jako ważne potencjalne ryzyko. Jeśli chodzi o ryzyko wystąpienia niepłodności u mężczyzn, wiadomo, że jest ono związane ze zwiększonym występowaniem aneuploidii chromosomów w plemnikach. Jednak większe obawy wzbudziło potencjalne ryzyko wystąpienia nieprawidłowości u płodu związane ze zwiększonym występowaniem aneuploidii w plemnikach, a nie męska niepłodność jako taka. Biorąc pod uwagę warunki leczenia z użyciem TCC (krótkotrwałość, potencjalne działanie aneugenne w przypadku maksymalnych dawek), jego działanie na płodność u mężczyzn będzie niewielkie i

oczekuje się szybkiego powrotu do jej prawidłowego poziomu. W odpowiedzi na te obawy uzgodniono poprawki, które należy wprowadzić do informacji o produkcie.

- Ponadto dowody na rakotwórczość aneugenów są ograniczone. Istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia raka zasadniczo byłoby zależne od długotrwałego/przewlekłego narażenia na dawkę aneugenu. Rakotwórczość stanowi ważne potencjalne ryzyko. W odpowiedzi na nie CHMP uznał zaproponowane środki służące zminimalizowaniu ryzyka (ograniczenie wskazania do ostrych dolegliwości, czas leczenia skrócony do siedmiu kolejnych dni, unikanie długotrwałego stosowania) za odpowiednie.

CHMP uznał, że wyniki bieżącej oceny należy zawrzeć w piśmie do personelu medycznego informującym o zaktualizowanym wskazaniu i klinicznych zaleceniach do (krótkotrwałego) stosowania tych produktów oraz podkreślającym ryzyko wystąpienia ich genotoksyczności. Plan zarządzania ryzykiem (ang. risk management plan, RMP) zostanie przedłożony właściwym organom narodowym zgodnie z przyjętym terminarzem, a okresowe raporty o bezpieczeństwie (ang. Periodic Safety Update Reports, PSUR) będą przedkładane co 3 lata. Dodatkowo CHMP dokonał przeglądu częstości sporządzania tych raportów w przypadku leków zawierających TCC do stosowania układowego oraz zwrócił się o ich dostarczanie co 3 lata (zamiast co 13 lat, jak zaleca się obecnie). Należy prowadzić ciągłe monitorowanie wszelkich sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania związanych z aneuploidią (tj. teratogenności, toksyczności względem zarodka lub płodu / samoistnych poronień, zaburzeń płodności u mężczyzn oraz raka), a także zgłoszeń dotyczących ciąży w celu zebrania ustrukturyzowanych danych dotyczących niezamierzonego narażenia na lek. Model wymienionego powyżej formularza zgłoszeń dotyczących ciąży należy dostarczyć jako część planu zarządzania ryzykiem, a sprawozdanie dotyczące zebranych danych należy przedkładać w ramach okresowych raportów o bezpieczeństwie.

Ponadto CHMP nakazał przeprowadzenie badania nad stosowaniem leku (ang. drug utilisation study, DUS) w celu lepszego opisanie praktyk w przepisywaniu tych produktów leczniczych w typowych zastosowaniach klinicznych przez reprezentatywne grupy lekarzy, a także w celu oceny głównych powodów ich przepisywania. Badanie DUS powinno obejmować okres trzech lat. W planie zarządzania ryzykiem powinien znaleźć się protokół tego badania.

Ponadto w ramach planu zarządzania ryzykiem właściwym organom narodowym należy przedłożyć materiały edukacyjne dla lekarzy przepisujących leki oraz dla pacjentów, podkreślające ryzyko i ostrzeżenia dotyczące reakcji genotoksyczności.

Stosunek korzyści do ryzyka

W związku z powyższym CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających TCC, wskazanych w leczeniu uzupełniającym bolesnych przykurczów mięśni w ostrej patologii kręgosłupa u osób dorosłych i młodzieży od 16 roku życia, jest w dalszym ciągu korzystny pod warunkiem wprowadzenia ograniczeń, ostrzeżeń i innych zmian w informacji o produkcie, a także dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

Podstawy utrzymania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających tiokolchikozyd do stosowania układowego (patrz aneks I);
- Komitet rozpatrzył wszystkie dostępne dane pochodzące z badań przedklinicznych, klinicznych i farmakoepidemiologicznych, opublikowanego piśmiennictwa oraz informacje zebrane po wprowadzeniu produktów do obrotu dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających tiokolchikozyd do stosowania układowego w odniesieniu do ich genotoksyczności;
- Komitet uznał, że produkty lecznicze zawierające tiokolchikozyd do stosowania układowego są w dalszym ciągu skuteczne w leczeniu uzupełniającym bolesnych przykurczów mięśni w ostrej patologii kręgosłupa. Jednak biorąc pod uwagę ryzyko, produkty lecznicze zawierające tiokolchikozyd do stosowania układowego należy podawać wyłącznie pacjentom powyżej 16 roku życia z ostrymi dolegliwościami, przy ograniczeniu czasu leczenia do 7 (doustnie) i 5 (domięśniowo) kolejnych dni. W związku z powyższym zdaniem CHMP należy usunąć wskazanie „Choroba Parkinsona i parkinsonizm wywołany przez leki ze szczególnym uwzględnieniem zespołu neurodyslektycznego” z uwagi na fakt, iż jest to choroba przewlekła wymagająca długotrwałego leczenia. Wielkość opakowania leku należy dostosować do nowego zalecanego schematu leczenia;
- Komitet stwierdził również, że produkty lecznicze zawierające tiokolchikozyd do stosowania układowego powinny być przeciwwskazane do stosowania podczas całego okresu ciąży. Produkty te powinny być też przeciwwskazane do stosowania u kobiet w okresie rozrodczym niestosujących antykoncepcji oraz w okresie laktacji. CHMP zalecił również wprowadzenie dalszych zmian do informacji o produkcie, w tym informacji dotyczących płodności;
- CHMP uzgodnił również konieczność przedłożenia planu zarządzania ryzykiem. Dodatkowo wszystkie podmioty odpowiedzialne powinny przedkładać co trzy lata okresowe raporty o bezpieczeństwie. Raporty te powinny zawierać sprawozdanie z ciągłego monitorowania wszelkich sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, związanych z aneuploidią i niezamierzonym narażeniem na lek w okresie ciąży;
- Komitet stwierdził, że konieczne jest podjęcie dalszych środków służących zminimalizowaniu ryzyka, takich jak badanie nad stosowaniem leku w celu opisanie praktyk w przepisywaniu tych produktów leczniczych w typowych zastosowaniach klinicznych, jak również opracowanie odpowiednich materiałów edukacyjnych dla pacjentów oraz dla lekarzy przepisujących leki. Środki te powinny być częścią planu zarządzania ryzykiem;

w rezultacie Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających tiokolchikozyd, wskazanych w leczeniu uzupełniającym bolesnych przykurczów mięśni w ostrej patologii kręgosłupa u osób dorosłych i młodzieży od 16 roku życia, jest w dalszym ciągu korzystny pod warunkiem wprowadzenia ograniczeń, ostrzeżeń i innych zmian w informacji o produkcie, a także dodatkowych czynności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz działań służących zminimalizowaniu ryzyka.