

## **Priloga II**

### **Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili**

## Znanstveni zaključki

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za sistemsko uporabo, ki vsebujejo tiokolhikozid (glejte Prilogo I)

Tiokolhikozid je žveplan polsintetični derivat kolhikozida, ki farmakološko deluje kot mišični relaksant. Mišični relaksanti so ena od številnih vrst zdravljenja, ki se trenutno uporabljajo za obvladovanje nespecifične bolečine v križu. Tiokolhikozid je indiciran za zdravljenje bolečega krčenja mišic v različnih primerih. Koristi zdravil, ki vsebujejo tiokolhikozid, so priznane v klinični praksi, saj zdravstveni delavci v zadevnih državah članicah (glejte Prilogo I) ta zdravila pogosto predpisujejo.

Italijanska agencija za zdravila (AIFA) je potem, ko je farmacevtska družba zaradi novih predkliničnih ugotovitev prekinila klinično preskušanje I. faze s tiokolhikozidom, zahtevala, da eden od imetnikov dovoljenja za promet s tiokolhikozidom podrobneje razišče, kakšen je genotoksični potencial tiokolhikozida in še zlasti njegovih presnovkov; od imetnika dovoljenja za promet so zahtevali, da opravi predklinične študije *in vivo* ter *in vitro*, da se ugotovi morebitna genotoksičnost presnovkov tiokolhikozida. Rezultati iz ene od študij presnovkov (SL59.0955, M2) so bili zaskrbljujoči: novi podatki o anevgenem delovanju presnovka tiokolhikozida M2, pridobljeni iz predloženih predkliničnih študij, so pokazali, da obstaja sum genotoksičnega potenciala.

Na podlagi zgoraj navedenega je Italija dne 15. februarja 2013 v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES zaprosila odbor CHMP, da oceni omenjene zadržke v zvezi z aneuploidijo in njen vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravil za sistemsko uporabo, ki vsebujejo tiokolhikozid. CHMP so zaprosili, naj poda svoje mnenje o tem, ali bi bilo treba omejiti indikacijo zdravil, ki vsebujejo tiokolhikozid, in/ali sprejeti druge ureditvene ukrepe. CHMP je napotitveni postopek za zdravila, ki vsebujejo tiokolhikozid, začel dne 21. februarja 2013.

Aneuploidija (sprememba števila kromosomov in izguba heterozigotnosti) je znan možni dejavnik tveganja za raka, kadar so prizadete somatske celice, in za teratogenost, embriotoksičnost/spontane splave ter zmanjšano plodnost moških, kadar so prizadete spolne celice<sup>1</sup>. Da bi omogočili pregled tega tveganja, so imetniki dovoljenja za promet z zdravilom predložili analizo genotoksičnega potenciala za vsako sistemsko pot uporabe, skupaj z analizo možnih dejavnikov tveganja, v katero so vključili pomembne faktorje, kot sta odmerek in trajanje zdravljenja. CHMP je pregledal vse razpoložljive podatke iz predkliničnih in kliničnih študij, literature in izkušenj v obdobju trženja v zvezi z aneuploidijo, povezano z zdravili za sistemsko uporabo, ki vsebujejo tiokolhikozid. Povzetek pregleda je predstavljen v nadaljevanju.

### Predklinične študije

Predklinični razvoj tiokolhikozida je v glavnem potekal v 80. letih prejšnjega stoletja, nato pa so ga v 90. letih dopolnili, da bi ga uskladili z evropskimi smernicami za predklinično dokumentacijo za mešane vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom (CPMP/SWP/799/95) in raziskali aktivni presnovek SL18.0740 (M1), ki so ga v tistem času na novo odkrili. Leta 2001<sup>2</sup> in 2003<sup>3</sup> so bile objavljene naknadne ocene varnosti, ki so se osredotočile na genotoksični potencial. Potem ko je bilo že omenjeno klinično preskušanje I. faze s tiokolhikozidom prekinjeno, so podrobneje raziskali genotoksični potencial aglikonskega presnovka SL59.0955 (M2). Leta 2011 in 2012 so opravili nove študije v zvezi z genotoksičnostjo izhodne spojine (tiokolhikozid), njenega glavnega krožečega presnovka SL18.0740 in aglikonskega presnovka SL59.0955.

#### Podatki o genotoksičnosti tiokolhikozida in njegovega glavnega krožečega presnovka SL18.0740 (M1)

Opravljenih je bilo več različnih študij genotoksičnosti tiokolhikozida in njegovega glavnega znanega presnovka 3-O-glukuronidnega aglikona (SL18.0740), ki je aktivni presnovek.

Ugotovili so, da M1 (SL18.0740) nima mutagenega (mutacije genov) in klastogenega (strukturne poškodbe kromosomov) potenciala, lahko pa povzroči aneuploidijo (številčne poškodbe kromosomov). Vendar pa je nadaljnja študija (mikronukleusni preskus *in vivo*) pokazala, da je odmerek do 39,6 mg/kg brez učinka. Ta odmerek je povezan s plazemsko AUC presnovka M1 4073 ngh/ml, tj. več kot 20-krat večjo izpostavljenostjo presnovku M1, kot so jo zabeležili pri ljudeh po peroralnem odmerku 8 mg tiokolhikozida dvakrat na dan (175 ngh/ml po 30 minutah).

<sup>1</sup> Parry 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002

<sup>2</sup> Kirkland DJ Et al. 2001

<sup>3</sup> Gouy D., 2003

CHMP je zato na podlagi zgoraj omenjenih razpoložljivih podatkov menil, da so varnostni faktorji ter razmerje med tveganji in koristmi za tiokolhikozid in presnovke SL18.0740 (M1) sprejemljivi.

#### Podatki o genotoksičnosti aglikonskega presnovka SL59.0955 (M2)

Ker v preteklosti niso bile opravljene nobene ustrezne študije genotoksičnosti z aglikonskim presnovkom SL59.0955, so opravili komplementarni študiji (analizi poškodb kromosomov), da bi raziskali genotoksični profil tega presnovka in njegovo sposobnost povzročanja aneuploidije v predkliničnih preskusih *in vitro* (do 600 µg/ml) ter *in vivo* (do 150 mg/kg):

- mikronukleusni (MN) preskus *in vitro* na primarnih kulturah človeških limfocitov z aglikonskim presnovkom (SL59.0955) in z barvanjem centromer (Whitwell J., 2012);
- MN preskus *in vivo* na kostnem mozgu podgan po peroralnem dajanju aglikonskega presnovka (SL59.0955) z obarvanjem centromer in celovito oceno izpostavljenosti presnovkoma SL59.0955 in 3-O-glukuronidnemu aglikonu (SL18.0740) za natančnejšo oceno mejne vrednosti izpostavljenosti (Wase K., oktober 2012).

MN preskus *in vitro* na človeških limfocitih je pokazal, da je M2 spodbudil nastajanje mikronukleusov v gojenih človeških limfocitih periferne krvi v vseh pogojih zdravljenja. Naknadna analiza mehanizma delovanja z uporabo fluorescenčne hibridizacije *in situ* (FISH) s sondami DNA za centromere je pokazala, da je bil nastanek mikronukleusov v glavnem posledica aneugenega (številčne nepravilnosti kromosomov) delovanja v vseh pogojih zdravljenja; aneuploidijo so nedvoumno potrdili z barvanjem centromer.

V preskusnih pogojih so raziskali tudi, kakšen je odmerek brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL) in najmanjši odmerek, pri katerem je mogoče opaziti neželene učinke (LOAEL); medtem ko so potrdili, da je nerazdvajanje kromosomov končna točka, ki jo je najprimerneje raziskati pri proučevanju strupenih učinkov majhnih odmerkov na vreteno, pa ni bilo mogoče podati zaključkov v zvezi z mejnimi odmerki, pri katerih pride do aneuploidije.

MN preskus *in vivo* na kostnem mozgu podgan je bil po peroralnem dajanju M2 v odmerkih 25, 50, 70, 100 ali 150 mg/kg/dan enkrat dnevno dva zaporedna dneva pri samcih negativen. Pri samicah so glede na skupinsko povprečje in podatke za posamezne živali pri odmerkih 25, 50, 70 in 100 mg/kg/dan zabeležili pozitiven odziv. Genotoksični mehanizmi, kot je aneuploidija, ki vključujejo delitev celic in tarčna mesta, ki niso DNA, se dokazano pojavijo nad določeno mejno vrednostjo izpostavljenosti. Vendar pa pri samicah podgan niso opredelili NOAEL za aneogene učinke (LOEL = 25 mg/kg), prav tako pa niso opazili jasnega z odmerkom povezanega učinka, saj so s 3-demetiltiokolhicinom (SL59.0955) pri različnih odmerkih pri samcih in samicah zabeležili zgolj majhne razlike v izpostavljenosti (AUC<sub>0-24</sub> in C<sub>max</sub>). Poleg tega so pri samcih in samicah zabeležili zelo majhne razlike v izpostavljenosti glede na spol. Posledično ni bilo mogoče izračunati nobenega varnostnega faktorja. Aneogeni učinek so opazili pri LOEL, ki je ustrezal samo 1,6-kratni C<sub>max</sub> in 4,1-kratni AUC pri človeku (8 mg dvakrat na dan, skozi usta).

Po parenteralni uporabi se pričakuje veliko manjša koncentracija M2 v plazmi, saj transformacija M2 po peroralnem dajanju v glavnem poteka s črevesno presnovo. Vendar ni znano, ali bi bila izpostavljenost presnovku M2 pod mejno vrednostjo za aneugenost (ob upoštevanju zadostnega varnostnega faktorja), saj M2 v razpoložljivih kliničnih kinetičnih študijah niso analizirali.

Rezultati zgoraj navedenih predkliničnih študij so torej pokazali, da M2 (SL59.0955) spodbuja nastajanje mikronukleusov *in vitro* ter *in vivo*, kar je v glavnem posledica aneugenega delovanja v vseh pogojih zdravljenja. V obeh opravljenih predkliničnih študijah *in vitro* ter *in vivo* so opažanja (povečanje incidence celic z mikronukleusi) zabeležili pri koncentracijah/izpostavljenostih, ki so bile blizu izpostavljenostim, zabeleženim pri ljudeh po terapevtskih odmerkih. CHMP je zato menil, da je na podlagi razpoložljivih podatkov mogoče potrditi, da ima presnovek tiokolhikozida M2 nedvoumno aneogeni učinek pri koncentracijah, ki so 4-krat večje od plazemske izpostavljenosti pri človeku po zdravljenju s peroralnim odmerkom 8 mg tiokolhikozida dvakrat na dan (priporočeni odmerek) in se začnejo pri odmerku 25 mg/kg. Iz predloženih podatkov ni mogoče ugotoviti, kakšna je raven brez opaznih učinkov (NOEL) za aneuploidijo, zato tudi ni mogoče izključiti možnega tveganja za človeka.

#### **Klinična varnost**

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so predložili klinična preskušanja in spontana poročila iz obdobja trženja.

## Klinične študije

V pregledu kliničnih preskušanj in literature niso zasledili primerov raka, prirojenih nepravilnosti, spontanega splava in zmanjšane plodnosti moških.

### Izkušnje v obdobju trženja

Spontane primere v obdobju trženja so zbrali na podlagi poročil, ki so jih zabeležili v dveh zbirkah podatkov farmakovigilance po vsem svetu dveh imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom (presečna datuma sta bila 15. februar 2013 oziroma 29. april 2013).

V prvi zbirki podatkov so zabeležili 11 primerov, ki so bili posledica izpostavljenosti med nosečnostjo:

- šest primerov prirojenih nepravilnosti (tj. en primer multiplih malformacij, ki se je končal s splavom, en primer hipoplazije pljuč, en primer palatoshize, en primer spine bifide, en primer Polandovega sindroma in en primer odprtega arterioznega duktusa);
- štiri primere spontanega splava;
- en primer grozečega prezgodnjega poroda.

Poročila o pregledu primerov med letom 2004 in 29. aprilom 2013 iz druge zbirke podatkov navajajo 23 primerov, ki so bili posledica izpostavljenosti med nosečnostjo in/ali intrauterine izpostavljenosti:

- 20 primerov zaradi izpostavljenosti med embrionalnim obdobjem, od tega:
  - o dva primera teratogenih učinkov (malformacije), povezanih z izpostavljenostjo v zgodnji nosečnosti (v prvih štirih mesecih nosečnosti je tveganje največje),
  - o štirje primeri, ki so se končali s prekinitvijo nosečnosti (3 spontani splavi in en prostovoljni splav, ki ni bil povezan z zdravstvenim stanjem),
  - o pet primerov z ugodnim razpletom (brez vpliva na novorojenčka),
  - o devet primerov z neznanim razpletom nosečnosti zaradi pomanjkljive dokumentacije;
- 1 primer, ki je bil posledica izpostavljenosti v fetalnem obdobju (tj. primer toksičnih učinkov na plod, ki so povzročili zaplete pri rasti ploda ali zarodka ter histološkem ali funkcionalnem dozorevanju obstoječih organov) (obdobje v drugi četrtini nosečnosti, v katerem se pojavi največje tveganje);
- 2 primera z neznanim obdobjem izpostavljenosti:
  - o 1 primer teratogenih učinkov (malformacij), povezanih z izpostavljenostjo v zgodnji nosečnosti,
  - o 1 primer z neznanim razpletom nosečnosti zaradi pomanjkljive dokumentacije.

Primerov neželenih učinkov na novorojenčke, povezanih z izpostavljenostjo v pozni nosečnosti ali med porodom, niso zabeležili.

CHMP meni, da na podlagi kliničnih dokazov iz primerov, ki so jih imetniki dovoljenja za promet z zdravilom zabeležili v zvezi s posledicami aneuploidije pri ljudeh, ni mogoče podati dokončnih sklepov. Aneuploidija je skupna lastnost rakavih celic. Še vedno pa je sporno vprašanje, ali je aneuploidija eden od vzrokov za neoplastično transformacijo ali zgolj njena posledica. Poleg tega bi lahko bilo pomanjkanje dokazov o povezavi med uporabo tiokolhikozida in rakom posledica dejstva, da je težko dokazati vzročno razmerje med zdravilom in učinkom, ki se lahko pojavi več let po jemanju. V večini primerov je zdravilo namenjeno kratkotrajni uporabi in ga zdravniki ter bolniki ne povezujejo s povečanim tveganjem za raka, tako da je vzročno razmerje med pojavom raka in zdravljenjem težko dokazati.

CHMP je upošteval tudi, da bi majhno število primerov malformacij/embriofetalne toksičnosti lahko bilo posledica dejstva, da je v večini držav članic zdravilo v nosečnosti kontraindicirano.

Potem ko je proučil vse podatke, je CHMP menil, da vzročnosti ni mogoče izključiti in da bi morala aneuploidija na podlagi teoretičnih spoznanj veljati za dejavnik tveganja za raka.

CHMP je zato menil, da je treba sprejeti ukrepe za zmanjšanje tveganja, s katerimi bi zmanjšali tveganja za teratogenost, toksičnost za zarodek/spontani splav, zmanjšano plodnost moških in raka.

- Glede na to, da je bilo dokazano, da lahko presnovek tiokolhikozida M2 deluje aneogeno pri stopnjah izpostavljenosti, ki so blizu terapevtski izpostavljenosti človeka, je CHMP menil, da je treba omejiti odmerke (na 8 mg dvakrat na dan skozi usta in 4 mg dvakrat na dan intramuskularno) ter preprečiti dolgotrajno uporabo. S tega vidika je CHMP menil, da je treba izbrisati indikacijo "*Parkinsonova bolezen in z zdravili povzročen parkinsonizem, še zlasti nevrodilektični sindrom*", saj indikacija zahteva kronično uporabo. CHMP je prav tako menil, da se je treba zaradi možnih neželenih učinkov na plodnost uporabi tiokolhikozida izogibati med puberteto (med 12. in 16.–18. letom). Uporabo zdravila je torej treba omejiti na uporabo pri akutnih stanjih pri bolnikih, starejših od 16 let; v skladu s tem je bil sprejet posodobljen povzetek glavnih značilnosti zdravila z omejitvami glede uporabe in trajanja zdravljenja. Glede na pogosto uporabo v akutnih primerih so vključili tudi druga priporočila glede odmerjanja, in sicer omejitev trajanja zdravljenja na 7 dni v primeru peroralne uporabe in na 5 dni v primeru intramuskularne uporabe; priporočili so tudi, da se navede največji dovoljeni odmerek. Zaradi razpolovnega časa izločanja presnovka M2 se zahteva tudi 12-urni razmik med 2 zaporednima odmerkoma. Zadevna poglavja informacij o zdravilu so bila ustrezno spremenjena. Poleg tega je CHMP menil, da je treba omejiti velikost pakiranja v skladu z novimi priporočili za omejitev zdravljenja na določeno število dni (največ 30 tablet ali kapsul/4-miligramsko pakiranje, največ 14 tablet ali kapsul/8-miligramsko pakiranje in največ 10 vial/ampul).
- Teratogenost je opredeljena kot pomembno znano tveganje. Da bi zmanjšali tveganja za teratogenost in toksičnost za zarodek/spontani splav, se je CHMP dogovoril, da je treba tiokolhikozid kontraindicirati med celotnim obdobjem nosečnosti in dojenjem ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Potrdili so tudi spremembe poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila z opozorili in poglavij o nosečnosti ter dojenju.
- Rakotvornost in zmanjšana plodnost sta opredeljeni kot pomembni možni tveganji. Glede tveganja za neplodnost pri moških: znano je, da je aneuploidija, ki povzroči povečano število kromosomov v semenčicah, povezana z neplodnostjo moških. Vendar pa se je več zadržkov zaradi tovrstne aneuploidije pojavilo v zvezi z možnim tveganjem za nepravilnosti ploda kot v zvezi z neplodnostjo pri moških kot tako. Glede na pogoje zdravljenja s tiokolhikozidom (kratkotrajno, potencialno aneogeno pri največjih odmerkih) bodo učinki na plodnost pri moških majhni, pričakuje pa se tudi hitra povrnitev normalnih ravni. Spremembe informacij o zdravilu so bile odobrene, da bi se omenjeno tveganje zmanjšalo.
- Dokazov o rakotvornosti aneogenov je malo. Tveganje za raka bi se pri aneogenu običajno znatno povečalo zaradi dolgotrajne/kronične izpostavljenosti/odmerjanja. Rakotvornost je pomembno možno tveganje. CHMP je menil, da so predlagani ukrepi za zmanjšanje tega tveganja (omejitev indikacije na akutna stanja, omejitev trajanja zdravljenja na sedem zaporednih dni, izogibanje dolgotrajni uporabi) ustrezni za zmanjšanje omenjenega tveganja.

CHMP je menil, da je treba izdati neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem (DHPC), da se jih seznani z izidom tega pregleda, vključno s spremenjeno indikacijo in klinično uporabo za ta zdravila (za kratek čas), ter da se jih opozori na tveganje za genotoksičnost. Pristojnim nacionalnim organom se bo v dogovorjenih rokih predložil načrt za obvladovanje tveganja (RMP) in vsaka 3 leta tudi redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR). CHMP je pregledal pogostnost oddajanja redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila za zdravila za sistemsko uporabo, ki vsebujejo tiokolhikozid, in zahteval, da se poročila predložijo vsaka 3 leta (namesto vsakih 13 let, kot je trenutno priporočeno). Potrebna sta tudi redno spremljanje glede kakršnih koli opozorilnih znakov, povezanih z aneuploidijo (tj. teratogenost, embriofetalna toksičnost/spontani splav, zmanjšana plodnost pri moških in rak), in poročanje o nosečnosti, da se zberejo strukturirani podatki o nenamerni izpostavljenosti zdravilu. Osnutek omenjenega obrazca za poročanje o nosečnosti mora biti vključen v RMP, poročilo o teh zbranih podatkih pa mora biti predloženo v okviru rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila.

CHMP je zahteval tudi, da se opravi študija o uporabi zdravila (DUS), namenjena razjasnitvi prakse pri predpisovanju zdravil med običajno klinično uporabo pri reprezentativni skupini zdravstvenih delavcev, ki predpisujejo zdravila, in opredelitvi glavnih razlogov za predpisovanje. Študija mora trajati tri leta. Protokol za študijo mora biti predložen v okviru načrta za obvladovanje tveganja.

Poleg tega se bo v okviru RMP pristojnim nacionalnim organom predložilo izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce, ki predpisujejo zdravilo, in bolnike, da se jih seznani s tveganji in opozorili v zvezi z genotoksičnimi neželenimi učinki.

### **Razmerje med tveganji in koristmi**

Ob upoštevanju vsega navedenega je CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo tiokolhikozid in so indicirana za adjuvantno zdravljenje bolečega krčenja mišic pri akutni patologiji hrbtenice pri odraslih in mladostnikih, starejših od 16 let, še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene omejitve, opozorila in druge spremembe informacij o zdravilu, dodatne dejavnosti farmakovigilance ter ukrepi za zmanjšanje tveganja.

## Podlaga za ohranitev dovoljenj za promet z zdravili

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila za sistemsko uporabo, ki vsebujejo tiokolhikozid (glejte Prilogo I);
- odbor je proučil vse razpoložljive podatke iz predkliničnih in kliničnih študij, farmakoepidemioloških študij, objavljene literature in izkušenj v obdobju trženja, ki zadevajo varnost zdravil za sistemsko uporabo, ki vsebujejo tiokolhikozid, v povezavi z genotoksičnostjo;
- odbor je menil, da so zdravila za sistemsko uporabo, ki vsebujejo tiokolhikozid, še vedno učinkovito adjuvantno zdravljenje pri bolečem krčenju mišic pri akutni patologiji hrbtenice. Vendar pa se lahko zaradi tveganj zdravila za sistemsko uporabo, ki vsebujejo tiokolhikozid, uporabljajo samo pri bolnikih z akutnimi stanji, starejših od 16 let, zdravljenje pa lahko traja največ 7 (peroralna uporaba) oziroma 5 (intramuskularna uporaba) zaporednih dni. S tega vidika je CHMP menil, da je treba izbrisati indikacijo *“Parkinsonova bolezen in z zdravili povzročen parkinsonizem, še zlasti nevrodilektični sindrom”*, saj gre za kronično bolezen, ki zahteva daljše zdravljenje. Velikost pakiranja je treba spremeniti v skladu s priporočenim številom dni zdravljenja;
- odbor je menil tudi, da je treba zdravila za sistemsko uporabo, ki vsebujejo tiokolhikozid, kontraindicirati med celotnim obdobjem nosečnosti. Prav tako jih je treba kontraindicirati pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, in med dojenjem. CHMP je priporočil tudi dodatne spremembe informacij o zdravilu, vključno z informacijami v zvezi s plodnostjo;
- prav tako se je CHMP strinjal, da je potreben načrt za obvladovanje tveganja. Poleg tega morajo vsi imetniki dovoljenj za promet s temi zdravili predložiti 3-letna redno posodobljena poročila o varnosti zdravila. Ta morajo vsebovati poročilo, v katerem so zbrani podatki o rednem spremljanju kakršnih koli opozorilnih znakov, povezanih z aneuploidijo, in nosečnosti z nenamerno izpostavitvijo zdravilu;
- odbor je zaključil, da so potrebni dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja, kot sta študija o uporabi zdravila za razjasnitev prakse pri predpisovanju zdravila med običajno klinično uporabo in dovolj izčrpno izobraževalno gradivo, namenjeno bolnikom in zdravstvenim delavcem, ki predpisujejo zdravilo. Ukrepi morajo biti vključeni v načrt za obvladovanje tveganja.

Posledično je CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil za sistemsko uporabo, ki vsebujejo tiokolhikozid in so indicirana za adjuvantno zdravljenje bolečega krčenja mišic pri akutni patologiji hrbtenice pri odraslih in mladostnikih, starejših od 16 let, še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene omejitve, opozorila in druge spremembe informacij o zdravilu, dodatne dejavnosti farmakovigilance ter ukrepi za zmanjšanje tveganja.