



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 novembre 2013
EMA/706409/2013

L'Agenzia Europea dei Medicinali raccomanda restrizioni d'uso per i medicinali a base di tiocolchicoside per uso orale e iniettabile

Il medicinale deve essere utilizzato solo a basse dosi come terapia addizionale a breve termine per il trattamento delle contratture muscolari dolorose.

Il Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali ha raccomandato restrizioni agli usi autorizzati dei medicinali a base di tiocolchicoside per uso orale o iniettabile in tutta l'Unione europea (UE). Questi medicinali sono oggi raccomandati solo come trattamento addizionale per contratture muscolari dolorose (contrazione permanente del tessuto muscolare) derivanti da condizioni patologiche della colonna vertebrale in adulti e adolescenti di età superiore a 16 anni. Inoltre, la dose di tiocolchicoside per bocca o per iniezione deve essere limitata.

Thiocolchicoside è un rilassante muscolare autorizzato con procedura nazionale in diversi Stati membri dell'UE¹ per uso orale o intramuscolare nel trattamento di patologie muscolari dolorose.

La rivalutazione dei medicinali a base di tiocolchicoside è stata avviata su richiesta dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) a seguito di nuove evidenze sperimentali che suggerivano che il metabolismo di tiocolchicoside desse origine nell'organismo ad un metabolita chiamato M2 o SL59.0955, il quale può causare danni alle cellule in divisione causando aneuploidia (cioè un numero o una disposizione di cromosomi anormali). Di conseguenza, l'AIFA ha chiesto al CHMP di esaminare il profilo di sicurezza del medicinale e di considerare quali azioni regolatorie intraprendere.

Il CHMP ha riesaminato le evidenze, compresi i pareri di esperti nel campo della sicurezza dei medicinali, e ha concluso che l'aneuploidia potrebbe verificarsi con M2 a livelli non molto superiori a quelli osservati dopo somministrazione delle dosi raccomandate di tiocolchicoside per via orale. L'aneuploidia è un fattore di rischio per danni al feto in corso di sviluppo, per riduzione della fertilità maschile e, in teoria, potrebbe aumentare il rischio di sviluppare il cancro. Il CHMP ha raccomandato pertanto che siano messe in atto misure per garantire che i medicinali a base di tiocolchicoside siano utilizzati nel modo più sicuro possibile. Queste includono la limitazione della dose massima e del numero di giorni di trattamento quando somministrati per via orale o intramuscolare. L'uso è inoltre controindicato in gravidanza e allattamento o in donne in età fertile che non utilizzano contraccettivi, così come nei bambini o per il trattamento di malattie croniche (a lungo termine). Le formulazioni per

¹ Repubblica Ceca, Francia, Grecia, Ungheria, Italia, Malta, Portogallo e Spagna



uso locale sulla pelle, che non danno origine a livelli rilevanti di M2 nell'organismo, non sono interessate da questa rivalutazione.

La raccomandazione del CHMP sarà inviata alla Commissione Europea, che emetterà una decisione definitiva nei tempi dovuti.

Informazioni per i pazienti

- Ticolchicoside è un medicinale utilizzato in alcuni paesi dell'UE per condizioni patologiche associate a dolore muscolare.
- Nuove evidenze hanno dimostrato che tiocolchicoside è trasformato nell'organismo in una sostanza chiamata M2, che a determinate concentrazioni può influenzare il materiale genetico delle cellule. Ciò si traduce in un numero anomalo o in una disposizione anomala dei cromosomi, che può ridurre la fertilità negli uomini e, se avviene durante la gravidanza, può danneggiare lo sviluppo del bambino nel grembo materno. In teoria, l'esposizione a lungo termine potrebbe aumentare il rischio di cancro, anche se non esiste attualmente alcuna prova.
- Per minimizzare la quantità di M2 prodotto nell'organismo, e pertanto eventuali rischi associati, i medicinali a base di tiocolchicoside sono ora raccomandati solo per uso a breve termine, in aggiunta ad altri trattamenti, per il dolore dovuto alla contrazione permanente dei muscoli, causata da problemi alla colonna vertebrale, in adulti e adolescenti a partire dai 16 anni di età.
- Il trattamento deve essere limitato a 7 giorni per bocca o a 5 giorni per iniezione intramuscolare. Per pazienti che stanno assumendo tiocolchicoside per una condizione patologica a lungo termine, il medico rivaluterà il trattamento nel successivo appuntamento programmato.
- I medicinali a base di tiocolchicoside non devono mai essere assunti in caso di gravidanza o in allattamento. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi durante l'assunzione di questi medicinali.
- I medicinali a base di tiocolchicoside sono disponibili anche per l'applicazione sulla pelle, ma questi ultimi non danno origine agli stessi livelli di M2 nel organismo e non si ritiene che abbiano effetto sul materiale genetico o sulle cellule. Pertanto, queste raccomandazioni non riguardano tali medicinali.
- I pazienti che hanno qualsiasi domanda possono rivolgersi al proprio medico o al farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- I medicinali a base di tiocolchicoside per uso sistemico sono raccomandati solo come trattamento aggiuntivo per le contratture muscolari acute nella patologia spinale, per adulti e adolescenti a partire dai 16 anni di età .
- Non sono raccomandati per il trattamento a lungo termine di malattie croniche.
- La dose orale massima raccomandata è di 8 mg ogni 12 ore; la durata del trattamento deve essere non più di 7 giorni consecutivi. Quando somministrato per via intramuscolare, la dose massima deve essere di 4 mg ogni 12 ore, per un massimo di 5 giorni.
- I medicinali a base di tiocolchicoside non devono essere usati durante la gravidanza e l'allattamento, né nelle donne in età fertile che non adottano adeguate misure contraccettive.

- Il trattamento dei pazienti che assumono tiocolchicoside deve essere rivisto nel successivo appuntamento programmato e dovrebbe essere considerato un trattamento alternativo appropriato.
- I farmacisti devono indirizzare i pazienti che presentano una prescrizione per più confezioni al proprio medico curante.
- Ai medici sarà inviata una comunicazione con ulteriori informazioni sulla restrizione delle indicazioni dei medicinali a base di tiocolchicoside per uso sistemico. Saranno inoltre predisposti materiali educazionali per medici e pazienti.
- I risultati attuali non si applicano alle preparazioni topiche a base di tiocolchicoside.

Le raccomandazioni del Comitato sono basate su una rivalutazione dei dati disponibili provenienti da studi pre-clinici e clinici, da letteratura pubblicata e dall'esperienza post-marketing, oltre che dalla consultazione di un gruppo di lavoro di esperti in sicurezza dei medicinali. Gli studi pre-clinici hanno mostrato che il metabolita di tiocolchicoside 3- demetilcolchicina (M2, SL59.0955) è associato ad aneuploidia (numero anormale di cromosomi e perdita di eterozigosi) in cellule in divisione, a livelli di esposizione non molto maggiori di quelli raggiunti nell'organismo alle massime dosi orali raccomandate. L'aneuploidia è un fattore di rischio riconosciuto per teratogenicità, embriotossicità o aborto spontaneo e alterata fertilità maschile. In teoria aumenta anche il rischio di cancro, sebbene qualsiasi aumento di rischio di cancro significativo dipenderebbe, in generale, dall'esposizione a lungo termine alla sostanza. I metaboliti di tiocolchicoside non sono stati associati a mutagenesi (modifiche ai geni) o clastogenesi (danni strutturali ai cromosomi). Il Comitato ha concluso che, alla luce delle attuali evidenze, il bilancio beneficio/rischio del medicinale è rimasto positivo, a condizione che vengano adottate misure appropriate per la riduzione dei rischi, incluse la restrizione della dose massima, della durata del trattamento, la controindicazione per l'uso in gravidanza, allattamento e nei bambini.

Maggiori informazioni sul medicinale

Tiocolchicoside viene utilizzato come rilassante muscolare per il trattamento di condizioni patologiche muscolari associate a dolore. Si ritiene che agisca sui recettori del sistema nervoso coinvolti nella regolazione della funzione muscolare.

Tiocolchicoside è autorizzato mediante procedure nazionali in Repubblica Ceca, Francia, Grecia, Ungheria, Italia, Malta, Portogallo e Spagna. È disponibile per l'uso per via orale o per iniezione intramuscolare. In alcuni paesi è disponibile anche come preparato medicinale da applicare sulla pelle, ma questi ultimi non sono interessati da questa rivalutazione.

Maggiori informazioni sulla procedura

La rivalutazione dei medicinali contenenti tiocolchicoside per uso sistemico è stata avviata il 15 febbraio 2013 su richiesta dell'Italia, ai sensi dell'articolo 31 della Direttiva 2001/83/CE. Ciò a seguito di nuove evidenze provenienti da studi sperimentali effettuati da un titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio che hanno suggerito un effetto sui cromosomi da parte di un metabolita del tiocolchicoside. L'autorità regolatoria italiana (AIFA) ha quindi chiesto al CHMP di effettuare una rivalutazione complessiva del bilancio beneficio-rischio dei medicinali contenenti tiocolchicoside per

via sistemica e di esprimere un parere sull'opportunità se le autorizzazioni all'immissione in commercio devono essere mantenute, modificate, sospese o revocate in tutta l'Unione europea.

L'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione Europea, che emetterà una decisione definitiva nei tempi dovuti.