

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна в условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на лекарствени продукти за системна употреба, съдържащи тиоколхикозид (вж. Приложение I)

Тиоколхикозид (ТСС) е полусинтетичен сулфуриран колхикозид, производно с фармакологично действие на мускулен релаксант. Мускулните релаксанти са едни от многото лекарства, използвани понастоящем в управлението на неспецифична болка в кръста. ТСС е показан за лечение на болезнени мускулни контрактури при различни състояния. Широко използвани от предписващите лекари в засегнатите държави членки (вж. Приложение I), ползите от лекарствените продукти, съдържащи ТСС, са признати в клиничната практика.

След прекъсване на фаза I клинично изпитване с ТСС, предприето от дружество поради нови неклинични находки, Италианската агенция по лекарствата (AIFA) поиска един от притежателите на разрешението за употреба (ПРУ) на ТСС да проведе допълнително изследване на генотоксичния потенциал на ТСС и по специално на неговите метаболити. От ПРУ е поискано да извърши *in vivo* и *in vitro* предклинични проучвания за решаване на проблемите с потенциалната генотоксичност на метаболитите на ТСС. Резултатите, получени от проучванията на един от метаболитите (метаболит SL59.0955, M2), водят до опасения: нови данни за анеугенен ефект на M2 метаболита на ТСС, генерирани от представените предклинични проучвания, показват сигнал за генотоксичен потенциал.

С оглед на изложеното по-горе, на 15 февруари 2013 г. Италия поиска от CHMP, съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО, да оцени гореизложените опасения по отношение на анеуплоидията и нейното въздействие върху съотношението полза/риск за лекарствени продукти за системна употреба, съдържащи ТСС. От CHMP е поискано да даде своето становище за това дали показанието на лекарствените продукти, съдържащи ТСС, трябва да се ограничи и/или трябва да се предприемат други регулаторни мерки. На 21 февруари 2013 г. CHMP започна процедура по сезиране за лекарствените продукти, съдържащи ТСС.

Анеуплоидията (вариация в броя на хромозомите и загуба на хетерозиготност) е призната като потенциален рисков фактор за развитие на рак, когато въздействието е върху соматичните клетки и за тератогенност, ембриотоксичност/спонтанни аборти и увреждане на мъжката фертилност, при въздействие върху зародишните клетки¹. За целите на преразглеждането на този риск, ПРУ предоставят анализ на генотоксичния потенциал за всеки системен начин на приложение заедно с анализ на възможните рискови фактори, включително съответните критерии като доза и продължителност на лечението. CHMP разглежда всички налични данни от предклинични и клинични проучвания, от литературата и опита след пускането на пазара за анеуплоидия за лекарствените продукти за системна употреба, съдържащи ТСС. По-долу е представено съответно резюме.

Предклинични проучвания

Предклиничното развитие на ТСС се извършва основно през 1980 г. и след това е допълнено през 1990 г., за да бъде съвместимо с европейските насоки относно неклиничната документация за смесени заявления за разрешаване за употреба (CPMP/SWP/799/95) и да изследва нов активен метаболит SL18.0740 (M1), идентифициран по това време. Последващи оценки на безопасността, фокусирани върху генотоксичния потенциал, са издадени през 2001 г.² и 2003 г.³.

След спиране на гореспоменатото фаза I клинично изпитване с ТСС допълнително е изследван генотоксичният потенциал на агликоновия метаболит SL59.0955 (M2). Нови проучвания са проведени през 2011 г. и 2012 г. по отношение на генотоксичността на основното съединение (ТСС), на неговия основен циркулиращ метаболит SL18.0740 и на агликоновия метаболит SL59.0955.

Данни за генотоксичност за ТСС и главния циркулиращ метаболит SL18.0740 (M1)

Проведени са различни генетични токсикологични проучвания на ТСС и на неговия основен идентифициран метаболит 3-О-глюкурониран агликон (SL18.0740), който е активният метаболит.

¹ Parry 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002

² Kirkland DJ Et al. 2001

³ Gouy D., 2003

Направено е заключението, че M1 (SL18.0740) не притежава мутагенен (генни мутации) и кластогенен (структурно увреждане на хромозомата) потенциал, но е в състояние да предизвика анеуплоидия (числено увреждане на хромозомите). Въпреки това проследяващо проучване (*in vivo* микроядрен тест) определя недействаща доза от 39,6 mg/kg. Това е свързано с M1 плазмена AUC от 4073 ng.h/mL, която е повече от 20 пъти по-висока от тази при експозиция на M1, наблюдавана при хората след 8 mg два пъти дневно перорално приложение на TCC (175 ng.h/mL на 30 минути).

Поради това, въз основа на посочените по-горе наличните данни, CHMP счита за приемливи границите на безопасност и съотношението полза/риск за TCC и SL18.0740 (M1).

Данни за генотоксичност на агликоновия метаболит SL59.0955 (M2)

Тъй като преди това не са извършени подходящи проучвания за генетична токсичност с агликоновия метаболит SL59.0955, са проведени допълнителни проучвания (анализи за увреждане на хромозомите), с цел да се изследва генотоксичният профил на този метаболит и способността му да индуцира анеуплоидия в неклинични *in vitro* (до 600 µg/mL) и *in vivo* (до 150 mg/kg) проучвания:

- *in vitro* микроядрен (МЯ) тест в първична култура от човешки лимфоцити с агликоновия метаболит (SL59.0955) с оцветяване на центромерите (Whitwell J., 2012);
- *in vivo* МЯ тест в костен мозък на плъхове след перорално приложение на агликоновия метаболит (SL59.0955) при плъхове с оцветяване на центромерите и пълна оценка на експозицията на SL59.0955, както и на 3-О-глюкуронирания агликонов метаболит (SL18.0740) за по-добра оценка на прага на експозиция (Wase K., October 2012).

in vitro МЯ тест в човешки лимфоцити показва, че M2 индуцира микроядра в култивирани човешки лимфоцити от периферна кръв при всички условия на лечение. Последващ механизтичен анализ чрез използване на флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH) с панцентромерни ДНК проби показва, че микроядра се генерират предимно чрез анеугенен (аномалия в броя на хромозомите) механизъм при всички условия на лечение; ясно потвърждение за анеуплоидията е получено чрез оцветяване на центромерите.

Съгласно условията на анализа са разгледани също нивото без наблюдавано въздействие (NOAEL) и най-ниската доза, при която се наблюдава неблагоприятен ефект (LOAEL), но същевременно признавайки, че най-подходящата крайна точка за изследване е неспособност на хромозомите за отделяне (CND), когато се търсят ефекти на ниските дози на отрови за делителното вретено, не е било възможно да се направи заключение относно търсенето на праговите дози за индуциране на анеуплоидия.

В *in vivo* МЯ тест в костен мозък на плъхове, след перорално приложение на M2 веднъж дневно в продължение на два последователни дни на дози от 25, 50, 70, 100 или 150 mg/kg/ден, е установено, че микроядреният тест в костен мозък на плъхове е отрицателен при мъжките екземпляри. При женските плъхове положителен отговор е наблюдаван при дози от 25, 50, 70 и 100 mg/kg/ден въз основа на усреднени данни за група и на индивидуални данни. Известно е, че генотоксични механизми като анеуплоидия, включващи клетъчно делене и таргети, различни от ДНК, се проявяват над определен праг на експозиция. Не е определена обаче NOAEL за анеугенни ефекти при женски плъхове (LOEL = 25 mg/kg) и не е наблюдаван ясен дозо-зависим ефект, тъй като между различните дози при мъжки и женски плъхове е наблюдавана само незначителна разлика в експозицията (AUC_{0-24} и C_{max}) с 3-деметилтиоколхицин (SL59.0955). В допълнение, при експозицията мъжките и женски плъхове показват само незначителна разлика между половите. Следователно не може да бъде изчислена граница на безопасността. Анеугенният ефект е наблюдаван при LOEL, съответстваща само на 1,6 x човешки C_{max} и 4,1 x AUC (8 mg два пъти дневно, перорално (ПО)).

След парентерално приложение плазмената концентрация на M2 се очаква да бъде много по-ниска, тъй като трансформацията на M2 настъпва след перорално приложение главно от чревния метаболизъм. Въпреки това дали експозицията на M2 ще бъде под прага на анеугенност (включително достатъчна граница на безопасност), е неизвестно, тъй като в наличните клинични кинетични проучвания M2 не е бил анализиран.

В заключение, резултатите от горните предклинични проучвания показват, че M2 (SL59.0955) индуцира микроядра *in vitro* и *in vivo*, генерирани предимно чрез анеугенен механизъм при всички условия на лечение. В проведените две *in vitro* и *in vivo* предклинични проучвания, находките (увеличение в честотата на клетките с микроядра) са наблюдавани при концентрации/експозиции, близки до експозициите, измерени при хората при терапевтични дози. Поради това CHMP е на мнение, че наличните данни позволяват потвърждение на ясен анеугенен ефект на тиоколхикозидния метаболит M2 в концентрации, които са четири пъти над човешката експозиция в плазмата след перорално лечение с 8 mg TCC (препоръчителна доза) и начална доза от 25 mg/kg. Представените данни не позволяват установяване на NOEL за анеуплоидия, като по този начин не се изключва възможността за риск за здравето на хората.

Клинична безопасност

ПРУ представи доклади от клинични изпитвания и спонтанни доклади след пускане на пазара.

Клинични проучвания

При прегледа на клиничните изпитвания и литературата не са открити съобщения за случаи на рак, вродени аномалии, спонтанни аборти и увреден мъжки фертилитет.

Опит след пускане на пазара

Въз основа на докладите, регистрирани в две световни бази данни за проследяване на лекарствената безопасност на ПРУ, са събрани спонтанни случаи след пускане на пазара (крайни дати съответно 15 февруари 2013 г. и 29 април 2013 г.).

В първата база данни са докладвани 11 случая вторични на експозицията по време на бременност:

- шест случая на конгенитални аномалии (т.е. един на множество малформации, водещи до аборт, един на белодробна хипоплазия, един на цепнатина на небцето, един на спина бифида, един на синдром на Поланд, един на патент дуктус артериозус),
- четири случая на спонтанен аборт,
- един случай на опасност от преждевременно раждане.

Доклади за преразглеждане на случаи от 2004 г. до 29 април 2013 г. от втората база данни съобщават за 23 случая, вторични на експозиция по време на бременност и/или експозиция в утробата:

- 20 случая, дължащи се на експозиция по време на ембрионалния период, от които :
 - два случая на тератогенни ефекти (малформации), свързани с експозиция в началото на бременността (първото тримесечие е периодът с най-голям риск),
 - четири случая, довели до прекъсване на бременността (3 спонтанни аборта и един доброволен аборт не по медицински причини),
 - пет случая с благоприятно развитие (без въздействие върху новороденото),
 - девет случая с неизвестно развитие на бременността поради липса на документация.
- 1 случай, дължащ се на експозиция по време на феталния период (т.е. един случай на фетотоксични ефекти, които водят до фетален или неонатален тип на постигане на въздействие върху растежа, или хистологично или функционално съзряване на органите на място (периодът, през който започва най-големият риск, е през второто тримесечие на бременността),
- и 2 случая с неизвестен период на експозиция:
 - 1 случай на тератогенни ефекти (малформации), свързани с експозиция в началото на бременността,
 - 1 случай с неизвестно развитие на бременността, поради липса на документация.

Няма регистриран случай на неонатални ефекти, свързани с експозиция, настъпила в края на бременността или по време на раждането.

CHMP счита, че клиничните данни в рамките на докладваните от ПРУ случаи относно последиците от анеуплоидия при хора не позволяват изготвяне на окончателни заключения. Анеуплоидията е обща характеристика на раковите клетки. Все още е спорно обаче дали анеуплоидията е спомагаща причина или просто следствие от неопластична трансформация. Освен това липсата на доказателства за връзката между използването на ТСС и рак може да се дължи на трудността при установяване на причинно-следствена връзка между лекарството и ефекта, който може да възникне години след приема. В повечето случаи лечението е под формата на краткотрайно приложение и не е свързано с нагласата за повишен риск от развитие на рак както от лекарите, така и от пациентите, следователно причинно-следствена връзка между появата на рака и лечението е трудно да се установи.

CHMP също така отбелязва, че ограниченият брой случаи на малформации/ембриофетална токсичност може да се дължи на факта, че в повечето от държавите членки, лекарството е противопоказано по време на бременност.

Като взема предвид съвкупността от данни, CHMP счита, че причинно-следствена връзка не може да се изключи и теоретично анеуплоидията трябва да се разглежда като рисков фактор за развитие на рак.

Поради това CHMP е на мнение, че за справяне с рисковете от тератогенност, ембриотоксичност/спонтанни аборти, нарушена мъжка фертилност и рак трябва да се предприемат мерки за минимизиране на риска (ММР).

- На първо място, тъй като е доказано, че М2 метаболитът на ТСС е анеугенен при нива на експозиция, близки до човешката терапевтична експозиция, CHMP счита, че дозата трябва да бъде ограничена (до перорално приложение на 8 mg два пъти дневно и интрамускулно приложение на 4 mg два пъти дневно), а дългосрочната употреба да се избягва. В това отношение CHMP е на мнение, че показанието при *„болест на Паркинсон и лекарствено-индуциран паркинсонизъм със специално разглеждане на невродислектичен синдром“* трябва да бъде премахнато, тъй като това е индикация за хронична употреба. CHMP счита също, че използването на ТСС трябва да се избягва по време на пубертета (12 до 16-18 години) поради потенциален риск за фертилитета. Употребата на продукта трябва да се ограничи до остри състояния при пациенти над 16-годишна възраст; съответно е одобрена актуализирана кратка характеристика на продукта с ограничение за употреба и продължителност на лечението. Въз основа на обичайната употреба при остри състояния са включени други препоръки за дозировката, като ограничаването на продължителността на лечението до 7 дни при перорално приложение и до 5 дни при интрамускулно приложение; препоръчва се също да бъде дадена препоръка за максималната доза. Накрая, с оглед на елиминационния полуживот на М2 метаболита, е поискан 12-часов интервал между 2 последователни приложения. Съответните точки от информацията за продукта са подходящо актуализирани. В допълнение, CHMP е на мнение, че размерът на опаковката трябва да бъде ограничен в съответствие с препоръчваната нова схема на лечение по дни (до 30 таблетки или капсули/4 mg опаковка, до 14 таблетки или капсули/8 mg опаковка и до 10 флакони/ампули).
- Тератогенността се класифицира като важен идентифициран риск. За да се отговори на рисковете от тератогенност и ембриотоксичност/спонтанни аборти, CHMP изразява съгласие относно противопоказаност на ТСС по време на целия период на бременността, по време на кърмене и при жени в детеродна възраст, които не използват контрацепция. Одобрени са и измененията на точките *„Предупреждения“* и *„Бременност и кърмене“* на информацията за продукта.
- Канцерогенност и увреждане на фертилитета са категоризирани като важни потенциални рискове. По отношение на риска от стерилитет при мъжете: известно е, че повишената хромозомна анеуплоидия в сперматозоидите е свързана с мъжкия стерилитет. По-голяма загриженост обаче е повдигната по отношение на потенциалния риск от фетални аномалии, дължащи се на повишена анеуплоидия в сперматозоидите отколкото на мъжкото безплодие само по себе си. Предвид условията на лечението с ТСС (краткосрочно, потенциално анеугенно при максимални дози), ефектите върху мъжкия фертилитет ще бъдат слаби и може да се очаква бързо

възстановяване до нормалните нива. Одобрено е изменение на информацията за продукта, за да се отговори на този въпрос.

- На последно място, доказателствата за канцерогенност на анеугените са ограничени. Като цяло, значително увеличеният риск от рак ще зависи от дългосрочната/хронична експозиция/дозирание с анеугена. Канцерогенността е важен потенциален риск. За неговото овладяване СНМР счита предложената мярка за минимизиране на риска (показание, ограничено до остри състояния, продължителност на лечението, ограничено до седем последователни дни, избягване на продължителна употреба) за подходяща.

СНМР счита, че за съобщаване на резултата от настоящото преразглеждане, включително актуализираните показания, клинична употреба на тези продукти (в краткосрочен план) и за да се подчертае генотоксичният риск, е необходима директна комуникация с медицинските специалисти (ДКМС). На компетентните национални органи ще се представи план за управление на риска (ПУР) в съответствие с договорените срокове, а на всеки 3 години ще се подават периодични доклади за безопасност (ПДБ). В допълнение, СНМР преразглежда честотата на ПДБ за лекарства за системна употреба, съдържащи ТСС, и поиска ПДБ да се подават на всеки три години (вместо на 13 – годишен период, както се препоръчва в момента). Трябва да се извършва непрекъснато наблюдение по отношение на всеки сигнал за безопасност, който има връзка с анеуплоидия (т.е. тератогенност, ембриофетална токсичност/спонтанен аборт, увредена мъжка фертилност и рак) и съобщаване на бременност, за да се съберат структурирани данни за случайна експозиция на лекарството. Следва да се предостави модел на горепосочения формуляр за съобщаване на бременност в ПУР и доклад относно тези събрани данни да се подаде в рамките на ПДБ.

Освен това СНМР изисква да се проведе проучване за лекарствена използваемост (ПЛИ), за да се характеризират по-добре практиките за предписване на тези лекарствени продукти по време на типична клинична употреба в представителни групи на предписващи лекари и да се оценят основните причини за предписването. ПЛИ трябва да се провежда в рамките на тригодишен период. Протоколът на проучването трябва да се предостави в рамките на ПУР.

Накрая, в рамките на ПУР на компетентните национални органи ще бъдат представени и образователни материали за предписващите лекари и за пациентите, които подчертават рисковете и предупрежденията за генотоксични реакции.

Съотношение полза/риск

След като се запозна с горепосоченото, СНМР заключава, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи ТСС, показани като адювантно лечение на болезнени мускулни контрактури при остра гръбначна патология при възрастни и юноши над 16-годишна възраст остава благоприятно при спазване на договорените ограничения, предупреждения и други промени в информацията за продукта, допълнителните дейности по проследяване на лекарствената безопасност и МУР.

Основания за поддържане на разрешенията за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти за системна употреба, съдържащи тиоколхикозид (вж. Приложение I).
- Комитетът разглежда всички налични данни от предклинични, клинични проучвания, фармакоепидемиологични проучвания, публикуваната литература, опита след пускането на пазара за безопасността на лекарствени продукти за системна употреба, съдържащи тиоколхикозид, по отношение на тяхната генотоксичност.
- Комитетът счита, че лекарствените продукти за системна употреба, съдържащи тиоколхикозид, остават ефективно адювантно лечение на болезнени мускулни контрактури при остра гръбначна патология. Въпреки това, след като разгледа рисковете, лекарствените продукти за системна употреба, съдържащи тиоколхикозид, трябва да се прилагат само при пациенти над 16-годишна възраст при остри състояния с ограничаване на продължителността на лечението до 7 (перорално приложение) и 5 (интрамускулно приложение) последователни дни. В това отношение СНМР е на мнение, че показанието *„при болест на Паркинсон и лекарствено-индуциран паркинсонизъм със специално разглеждане на невродислектичен синдром“* трябва да бъде премахнато, тъй като това е хронично състояние, което изисква по-голяма продължителност на лечение. Размерът на опаковката трябва да бъде адаптиран към препоръчаните нови дни на лечение.
- Комитетът счита също така, че лекарствени продукти за системна употреба, съдържащи тиоколхикозид, трябва да бъдат противопоказани по време на целия период на бременността. Тези продукти следва също така да бъдат противопоказани при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция, и по време на кърмене. СНМР препоръчва и допълнителни промени в информацията за продукта, включително информация за фертилитета.
- СНМР постигна съгласие и относно необходимостта от ПУР. В допълнение, всички ПРУ на тези продукти трябва да подават тригодишни ПДБ. Тези ПДБ трябва да включват доклад, съставен въз основа на постоянен мониторинг на всеки сигнал за безопасност, който има връзка с анеуплоидия и бременност при случайна експозиция на действието на лекарството.
- Комитетът заключава, че е налице необходимост от по-нататъшни мерки за минимизиране на риска като например проучване за лекарствената използваемост за характеризиране на практиките за предписване по време на типична клинична употреба, както и да бъдат разработени адекватни образователни материали за пациентите и лекарите, предписващи лекарството. Тези мерки трябва да бъдат включени в ПУР.

СНМР, като следствие, заключава, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти за системна употреба, съдържащи тиоколхикозид, като адювантно лечение на болезнени мускулни контрактури при остра гръбначна патология при възрастни и юноши над 16-годишна възраст остава благоприятно при спазване на договорените ограничения, предупреждения и други промени в информацията за продукта, допълнителните дейности по проследяване на лекарствената безопасност и мерките за минимизиране на риска.