Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících thiokolchikosid pro systémové použití (viz příloha I)

Thiokolchikosid (TCC) je semisyntetický sulfátový derivát kolchikosidu s myorelaxační farmakologickou aktivitou. Myorelaxancia jsou jednou z mnoha terapeutických možností, které se v současné době používají k léčbě nespecifické bolesti bederní části zad. TCC je indikován k léčbě bolestivých svalových kontraktur u různých stavů. Léčivé přípravky obsahující TCC jsou v široké míře předepisovány lékaři v dotčených členských státech (viz příloha I) a jejich přínos v klinické praxi je znám.

Poté, co společnost přerušila klinickou studii I. fáze s TCC z důvodu nových neklinických výsledků, požádala Italská agentura pro léčivé přípravky (AIFA) jednoho z držitelů rozhodnutí o registraci TCC, aby dále prozkoumal genotoxický potenciál TCC, zejména jeho metabolitů; držitel rozhodnutí o registraci byl požádán, aby provedl preklinické studie *in vivo* a *in vitro* zaměřené na potenciální genotoxicitu metabolitů TCC. Výsledky získané v jedné ze studií metabolitů (metabolit SL59.0955, M2) vedly k obavám: nové údaje o aneugenním účinku metabolitu TCC M2 pocházející z předložených preklinických studií ukázaly náznak genotoxického potenciálu

Vzhledem k výše uvedenému požádala Itálie dne 15. února 2013 Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) podle článku 31 směrnice 2001/83/ES o posouzení výše uvedených obav týkajících se aneuploidity a jejího vlivu na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících TCC pro systémové použití. Výbor CHMP byl požádán o stanovisko, zda je třeba omezit indikace léčivých přípravků obsahujících TCC a/nebo provést jiná regulační opatření. Dne 21. února 2013 zahájil výbor CHMP proces přezkoumání léčivých přípravků obsahujících TCC.

Aneuploidita (změna počtu chromozomů a ztráta heterozygocity) je považována za potenciální rizikový faktor zhoubného bujení, pokud postihne somatické buňky, a teratogenity, embryotoxicity / spontánních potratů a narušení mužské fertility, pokud postihne zárodečné buňky[1]. Z důvodu přezkoumání tohoto rizika poskytl držitel rozhodnutí o registraci analýzu tohoto genotoxického potenciálu pro každou cestu systémového podání i analýzu možných rizikových faktorů včetně relevantních kritérií, jako je dávka nebo délka léčby. Výbor CHMP přezkoumal všechny dostupné údaje o aneuploiditě u léčivých přípravků obsahujících TCC pro systémové použití z preklinických a klinických studií, literatury a zkušeností po uvedení přípravku na trh. Dále je uveden odpovídající souhrn.

Preklinické studie

Preklinický vývoj TCC probíhal převážně v 80. letech 20. století a poté byl v 90. letech doplněn, aby vyhovoval evropským doporučením pro neklinickou dokumentaci při kombinované žádosti o registraci (CPMP/SWP/799/95) a zhodnotil nový aktivní metabolit SL18.0740 (M1), který byl v té době identifikován. Následná hodnocení bezpečnosti zaměřená na genotoxický potenciál byla vydána v letech 2001[2] a 2003[3] .
Po ukončení výše uvedené klinické studie I. fáze s TCC byl dále zkoumán genotoxický potenciál aglykonového metabolitu SL59.0955 (M2). Nové studie týkající se genotoxicity mateřské látky (TCC), jejího hlavního cirkulujícího metabolitu SL18.0740 a aglykonového metabolitu SL59.0955 byly provedeny v letech 2011 a 2012.

<u>Údaje o genotoxicitě TCC a jeho hlavního cirkulujícího metabolitu SL 18.0740 (M1)</u>

S TCC a jeho hlavním zjištěným metabolitem 3-O-glukuronidovaným aglykonem (SL18.0740), který je aktivním metabolitem, byly provedeny různé geneticko-toxikologické studie.

Došly k závěru, že M1 (SL18.0740) nemá mutagenní (mutace genů) ani klastogenní (strukturální poškození chromozomů) potenciál, ale je schopen navodit aneuploiditu (poruchu počtu chromozomů). Nicméně studie následného sledování (mikronukleární test *in vivo*) určila hladinu, kdy ještě nedochází k žádnému účinku, na 39,6 mg/kg. Byla spojena s plochou pod křivkou (AUC) plazmatické koncentrace M1 4 073 ng.h/ml, což je více než 20násobek expozice M1 pozorované u lidí po perorální dávce 8 mg TCC dvakrát denně (175 ng.h/ml po 30 min).

Proto na základě výše uvedených dostupných údajů posoudil výbor CHMP bezpečnostní hranice a poměr přínosů a rizik TCC a SL18.0740 (M1) jako přijatelný.

[1] Parry, 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002
[2] Kirkland DJ Et al. 2001
[3] Gouy D., 2003

Údaje o genotoxicitě aglykonového metabolitu SL59.0955 (M2)

Vzhledem k tomu, že dříve neproběhly žádné toxikologické studie s aglykonovým metabolitem SL59.0955, byly provedeny doplňkové studie (stanovení poškození chromozomů) s cílem zhodnotit genotoxický profil tohoto metabolitu a jeho schopnost navodit aneuploiditu *in vitro* (až do 600 µg/ml) a *in vivo* (až do 150 mg/kg):

- mikronukleární (MN) test *in vitro* v primární kultuře lidských lymfocytů s aglykonovým metabolitem (SL59.0955) s barvením centromery (Whitwell J., 2012);
- MN test *in vivo* s kostní dření potkanů po perorálním podání aglykonového metabolitu (SL 59.0955) potkanům s barvením centromery a s úplným zhodnocením expozice SL59.0955 a to 3-O-glukuronidovanému aglykonovému metabolitu (SL18.0740) s cílem lépe posoudit práh expozice (Wase K., říjen 2012).

MN test in vitro u lidských lymfocytů ukázal, že M2 navozuje za všech terapeutických podmínek vznik mikrojader v kultuře lidských lymfocytů z periferní krve. Následná mechanistická analýza s využitím fluorescenční in situ hybridizace (FISH) s pan centromerickými DNA sondami prokázala, že mikrojádra se za všech terapeutických podmínek tvořila především aneugenním mechanismem (poruchou počtu chromozomů); aneuploidita byla jasně potvrzena barvením centromery.

Za podmínek stanovení byla také zvážena dávka, při které ještě není pozorován škodlivý účinek (NOAEL), a nejnižší dávka, při které je pozorován škodlivý účinek (LOAEL), ale s vědomím toho, že neoddělení chromozomů (CDN) je při hledání toxických účinků nízké dávky na dělicí vřeténko nejvhodnějším sledovaným parametrem, nebylo možné odvodit závěr hledání prahových dávek navození aneuploidity.

Při *MN testu in vivo u kostní dřeně potkanů* po perorálním podávání M2 jednou denně po dobu dvou po sobě následujících dnů v dávkách 25, 50, 70, 100 nebo 150 mg/kg/den byl zjištěn negativní výsledek mikronukleárního testu u kostní dřeně potkaních samců. U samic byla na základě průměru skupiny i individuálních údajů pozorována pozitivní odpověď při dávkách 25, 50, 70 a 100 mg/kg/den. Je známo, že nad určitým prahem expozice dochází ke genotoxickým mechanismům, jako je aneuploidita, postihujícím dělení buněk a cíle mimo DNA. Ovšem u potkaních samic nebyla nalezena žádná NOAEL pro aneugenní účinky (LOEL = 25 mg/kg) a nebyl pozorován žádný jasný účinek související s dávkou, protože u samců i samic byl pozorován jen malý rozdíl v expozici (AUC_{0-24} a C_{max}) 3-demethylthiokolchicinu (SL59.0955) mezi různými dávkami. Kromě toho vykázali samci a samice pouze malý rozdíl v expozici mezi pohlavími. Proto nelze vypočítat žádnou bezpečnostní hranici. Aneugenní účinek byl pozorován při LOEL odpovídající pouze 1,6násobku Cmax u lidí a 4,1násobku AUC (8 mg dvakrát denně per os (p.o.)).

Po parenterálním podání je očekávaná plazmatická koncentrace M2 mnohem nižší, protože k přeměně na M2 dochází po perorálním podání především cestou metabolismu ve střevech. Nicméně zda by expozice M2 byla pod prahem aneugenicity (včetně dostatečné hranice bezpečnosti) není známo, protože M2 nebyl v dostupných klinických kinetických studiích analyzován.

Závěrem, výsledky výše uvedených preklinických studií *in vitro* i *in vivo* ukázaly, že M2 (SL59.0955) navozuje za všech terapeutických podmínek tvorbu mikrojader, ke které dochází především aneugenním mechanismem. Ve dvou provedených preklinických studiích *in vitro* a *in vivo* byly tyto výsledky (zvýšení incidence buněk s mikrojádry) pozorovány při koncentracích/expozicích blížících se expozici naměřené u lidí při terapeutických dávkách. Výbor CHMP byl proto toho názoru, že dostupné údaje umožňují potvrzení jasného aneugenního účinku metabolitu thiokolchikosidu M2 při koncentracích, které jsou 4násobkem lidské plazmatické expozice po perorální léčbě 8 mg TCC dvakrát denně (doporučená dávka) a začínají od dávky 25 mg/kg/den. Předložené údaje neumožňují určit NOEL pro aneuploiditu , takže není možné vyloučit potenciální riziko pro člověka.

Klinická bezpečnost

Držitelé rozhodnutí o registraci předložili klinické studie a spontánní hlášení po uvedení přípravku na trh.

Klinické studie

V přehledu klinických studií a literatury nebyly nalezeny žádné případy zhoubného bujení, vrozených vad, spontánních potratů ani narušení mužské fertility.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Spontánní případy po uvedení přípravku na trh byly zjištěny podle hlášení zaznamenaných ve dvou celosvětových databázích farmakovigilance držitelů rozhodnutí o registraci (k datu 15. února 2013, resp. 29. dubna 2013).

V první databázi bylo hlášeno 11 případů navazujících na expozici v těhotenství:

- šest případů vrozených vad (tj. jednou vícečetné malformace vedoucí k potratu, jednou hypoplazie plic, jednou rozštěp patra, jednou spina bifida, jednou Polandův syndrom, jeden otevřený ductus arteriosus),
- čtyři případy spontánních potratů,
- jeden případ hrozícího předčasného porodu.

Přehled hlášených případů od roku 2004 do 29. dubna 2013 z druhé databáze uváděl 23 případů v návaznosti na expozici v těhotenství a/nebo expozici *in utero*:

- 20 případů z důvodu expozice ve fázi embryonálního vývoje zahrnujících:
    - dva případy teratogenních účinků (malformace) spojených s expozicí v časném stadiu těhotenství (první čtvrtina je období s nejvyšším rizikem),
    - čtyři případy, které vedly k přerušení těhotenství (3 spontánní potraty a jeden dobrovolný potrat nikoliv ze zdravotních důvodů),
    - pět případů s příznivým vývojem (bez vlivu na novorozence),
    - devět případů bez známého vývoje těhotenství z důvodu chybějící dokumentace.

- 1 případ z důvodu expozice během fetálního období (tj. případ fetotoxických účinků, které vedly k fetálnímu nebo novorozeneckému typu postižení růstu nebo histologické či funkční zralosti orgánů (období, kdy nejvyšší riziko začíná ve druhé čtvrtině těhotenství)),
- a 2 případy s neznámým obdobím expozice:
    - 1 případ teratogenních účinků (malformace) spojených s expozicí v časném stadiu těhotenství,
    - 1 případ bez známého vývoje těhotenství z důvodu chybějící dokumentace.

Nebyl zaznamenán žádný případ účinků na novorozence v souvislosti s expozicí v pozdní fázi těhotenství nebo během porodu.

Výbor CHMP dopěl k názoru, že klinické důkazy u případů hlášených držiteli rozhodnutí o registraci týkající se důsledků aneuploidity u lidí neumožňují vyvodit jednoznačné závěry. Aneuploidita je běžná vlastnost buněk zhoubných nádorů. Dosud je však stále sporné, zda je aneuploidita jednou z příčin nebo spíše důsledkem neoplastické transformace. Navíc může být nedostatek důkazů o korelaci mezi užíváním TCC a zhoubným bujením dán obtížemi při určení příčinné souvislosti mezi léčivým přípravkem a účinkem, který se může objevit roky po užívání. Ve většině případů je léčba krátkodobá a není spojena s vnímáním zvýšeného rizika zhoubného bujení u lékařů ani u pacientů, a proto je obtížné určit příčinnou souvislost mezi výskytem zhoubného bujení a léčbou.

Výbor CHMP rovněž uvedl, že omezený počet případů malformací/embryo-fetální toxicity může být dán skutečností, že ve většině členských států je léčivý přípravek v těhotenství kontraindikován.

Poté, co vzal výbor CHMP v úvahu všechny údaje, dospěl k názoru, že příčinnou souvislost nelze vyloučit, a že je aneuploiditu třeba teoreticky považovat za rizikový faktor zhoubného bujení.

Výbor CHMP byl proto toho názoru, že je třeba zavést opatření pro minimalizaci rizik zaměřená na teratogenní rizika, embryotoxicitu / spontánní potraty, porušenou fertilitu mužů a zhoubné bujení.

- Zaprvé, vzhledem k tomu, že metabolit TCC M2 vykázal aneugenicitu při hladinách expozice blížících se terapeutické expozici u lidí, domnívá se výbor CHMP, že je dávku třeba omezit (na 8 mg dvakrát denně p.o. a 4 mg dvakrát denně i.m.) a vyhýbat se dlouhodobému podávání. V tomto ohledu byl výbor CHMP toho názoru, že indikaci „*Parkinsonova nemoc a lékově navozený parkinsonismus se speciálním zvážením neurodyslektického syndromu*" je třeba odstranit, protože v této indikaci se jedná o chronické užívání. Výbor CHMP se rovněž domnívá, že užívání TCC je třeba se vyhnout v pubertě (12 až 16–18 let) z důvodu potenciálního rizika pro fertilitu. Užívání přípravku by tedy mělo být omezeno na akutní stavy u pacientů starších 16 let; podle toho byl upraven také souhrn údajů o přípravku s omezením užívání a délky léčby. Na základě běžného užívání u akutních stavů byla zařazena další doporučení ohledně dávkování jako omezení délky léčby na 7 dnů v případě perorálního podávání a na 5 dnů v případě i.m. podávání; rovněž byl doplněn odkaz na maximální povolenou dávku. Konečně je požadován 12hodinový odstup mezi 2 po sobě následujícími dávkami z důvodu biologického poločasu vylučování metabolitu M2. Podle toho byly upraveny i odpovídající body informací o přípravku. Kromě toho byl výbor CHMP toho názoru, že velikost balení je třeba zmenšit podle počtu dní v novém doporučeném schématu (až

30 tablet nebo tobolek / 4mg balení, až 14 tablet nebo tobolek / 8mg balení a až 10 injekčních lahviček/ampulí).

- Teratogenita je klasifikována jako významné zjištěné riziko. Z důvodu rizik teratogenity a embryotoxicity / spontánních potratů odsouhlasil výbor CHMP kontraindikaci TCC během celého těhotenství, kojení a u žen, které můžou otěhotnět a neužívají antikoncepci. Rovněž byly schváleny potřebné úpravy do bodů upozornění a těhotenství a kojení informací o přípravku.

- Karcinogenita a narušení fertility byly klasifikovány jako významná potenciální rizika. Pokud se týká rizika infertility mužů: je známo, že zvýšená aneuploidita chromozomů spermií souvisí s infertilitou u mužů. Nicméně větší obavy vyvstaly v souvislosti s potenciálním rizikem fetálních anomálií z důvodu aneuploidity spermií než s mužskou infertilitou per se. Vzhledem ke způsobu léčby TCC (krátkodobá, potenciálně aneugenní v maximálních dávkách) lze očekávat, že účinky na fertilitu mužů budou malé a fertilita se rychle vrátí na normální úroveň. Byly odsouhlaseny potřebné úpravy v informacích o přípravku, které se týkají těchto obav.

- Konečně, důkazy karcinogenity aneugenů jsou omezené. Významně zvýšené riziko zhoubného bujení by obecně bylo závislé na dlouhodobé/chronické expozici/dávkování aneugenu. Karcinogenita je významné potenciální riziko. Navržená opatření pro minimalizaci rizik (omezení indikací na akutní stavy, omezení délky léčby na sedm po sobě následujících dnů, vyhýbání se dlouhodobému užívání) považoval výbor CHMP za vhodné řešení.

Výbor CHMP se domníval, že je nutné rozeslání přímých informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům, které by je informovaly o výsledku uvedeného přezkoumání včetně aktualizovaných indikací, klinického užívání těchto přípravků (krátkodobého) a zdůraznily genotoxické riziko. Plán řízení rizik bude předložen příslušným vnitrostátním orgánům podle schváleného časového plánu a každé 3 roky budou předkládány pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR). Kromě toho výbor CHMP zrevidoval četnost PSUR u léčivých přípravků pro systémové použití obsahujících TCC a požaduje, aby PSUR byla předkládána každé tři roky (namísto aktuálně doporučené frekvence každých 13 let). Má se provádět stálé monitorování bezpečnostních signálů souvisejících s aneuploiditou (tj. teratogenita, embryo-fetální toxicita / spontánní potraty, narušení fertility mužů a zhoubné bujení) a hlášených těhotenství k získání strukturovaných údajů o náhodné expozici léku. Vzor výše uvedeného formuláře pro hlášení těhotenství má být součástí plánu řízení rizik a zprávu s těmito získanými údaji je třeba předložit jako součást PSUR.

Dále výbor CHMP požadoval provedení studie užívání léků s cílem lépe charakterizovat preskripční praxi u těchto léčivých přípravků při typickém klinickém používání u reprezentativní skupiny předepisujících lékařů a posoudit hlavní důvody preskripce. Studii užívání léků je třeba provést během tří let. Protokol studie je třeba předložit v rámci plánu řízení rizik.

Konečně, příslušným vnitrostátním orgánům bude jako součást plánu řízení rizik předložen také vzdělávací materiál pro předepisující lékaře a pro pacienty zdůrazňující rizika a varování o genotoxických reakcích.

Poměr přínosů a rizik

Vzhledem k výše uvedenému došel výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících TCC indikovaných v adjuvantní léčbě bolestivých svalových kontraktur u akutního postižení zad u dospělých a adolescentů od 16 let věku je i nadále příznivý za podmínek omezení, upozornění a dalších změn v informacích o přípravku, dodatečných kroků v oblasti farmakovigilance a odsouhlasených opatření pro minimalizaci rizik.

Zdůvodnění zachování rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků obsahujících thiokolchikosid pro systémové použití (viz příloha I),

- výbor zvážil všechny dostupné údaje z preklinických studií, klinických studií, farmakoepidemiologických studií, publikované literatury a zkušeností po uvedení přípravku na trh u léčivých přípravků obsahujících thiokolchikosid pro systémové použití z hlediska jeho genotoxicity,

- výbor zvážil, že léčivé přípravky obsahující thiokolchikosid pro systémové použití jsou stále účinnou adjuvantní léčbou bolestivých svalových kontraktur u akutních postižení páteře. Nicméně po zvážení rizik je třeba léčivé přípravky obsahující thiokolchikosid podávat pouze pacientům starším 16 let s akutními stavy při omezení délky léčby na 7 (perorální) a 5 (i.m.) po sobě následujících dnů. V tomto ohledu byl výbor CHMP toho názoru, že indikaci *„Parkinsonova nemoc a lékově navozený parkinsonismus se speciálním zvážením neurodyslektického syndromu*" je třeba odstranit, protože v této indikaci se jedná o chronický stav, který vyžaduje delší léčbu. Velikost balení je třeba upravit podle nově doporučeného počtu dní léčby,

- výbor rovněž zvážil, že léčivé přípravky obsahující thiokolchikosid pro systémové použití mají být kontraindikovány během celého těhotenství. Tyto přípravky mají být také kontraindikovány u žen, které můžou otěhotnět a neužívají antikoncepci a které kojí. Výbor CHMP také doporučil další změny v informacích o přípravku zahrnující informace o fertilitě,

- výbor CHMP rovněž odsouhlasil potřebu plánu řízení rizik. Dále mají všichni držitelé rozhodnutí o registraci vztahující se na tyto přípravky předkládat každé tři roky pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti (PSUR). Tyto PSUR mají zahrnovat hlášení shrnující trvalé monitorování všech bezpečnostních signálů souvisejících s aneuploiditou a těhotenstvím při náhodné expozici léku,

- výbor dospěl k závěru, že jsou nutná další opatření pro minimalizaci rizik jako studie využívání léku, která charakterizuje praxi předepisování při typickém klinickém užívání, a také že je třeba vytvořit adekvátní vzdělávací materiály pro pacienty a předepisující lékaře. Tato opatření mají být součástí plánu řízení rizik.

Výbor proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících thiokolchikosid pro systémové použití v adjuvantní léčbě bolestivých svalových kontraktur u akutního postižení páteře u dospělých a adolescentů od 16 let věku je i nadále příznivý za podmínek omezení, upozornění a dalších změn v informacích o přípravku, dodatečných činností v oblasti farmakovigilance a odsouhlasených opatření pro minimalizaci rizik.