

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af
betingelserne for markedsføringstilladelse**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler indeholdende thiocolchicosid til systemisk anvendelse (se bilag I)

Thiocolchicosid (TCC) er et halvsyntetisk svovlholdigt colchicosidderivat med muskelafslappende farmakologisk virkning. Muskelrelaksantia hører til de mange midler, der anvendes til behandling af uspecifikke lænderygsmærter. TCC er indiceret til behandling af smertefulde kontrakturer i forskellig sammenhæng. TCC ordineres i stort omfang i de berørte medlemsstater (se bilag I), og fordelene ved lægemidler indeholdende TCC er anerkendt i klinisk praksis.

Efter at en virksomhed indstillede sin kliniske fase I-undersøgelse med TCC på grund af nye ikke-kliniske fund, anmodede den italienske lægemiddelstyrelse (AIFA) en af markedsføringstilladelsesindehaverne for TCC om at foretage en nærmere undersøgelse af TCC's genotoksiske potentiale, navnlig dets metabolitter. Markedsføringstilladelsesindehaveren blev anmodet om at udføre prækliniske undersøgelser *in vivo* og *in vitro* af den potentielle genotoksicitet af TCC's metabolitter. Resultaterne af en af metabolitundersøgelserne (metabolit SL59.0955, M2) gav anledning til betænkelighed: Der blev fundet tegn på genotoksisk potentiale i nye data om den aneugene virkning af M2-metabolitten af TCC i de forelagte prækliniske undersøgelser.

På denne baggrund anmodede Italien den 15. februar 2013 i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF CHMP om at vurdere de nævnte betænkeligheder vedrørende aneuploidi og betydningen heraf for benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende TCC til systemisk anvendelse. CHMP blev anmodet om at udtale sig om, hvorvidt indikationerne for lægemidler indeholdende TCC burde begrænses og/eller der burde foretages andre regulerende indgreb. Den 21. februar 2013 indledte CHMP en indbringelsesprocedure for lægemidler indeholdende TCC.

Aneuploidi (forandringer i antallet af kromosomer og tab af heterozygositet) er en kendt potentiel risikofaktor for kræft, når den berører somatiske celler, og for teratogenicitet, embryotoksicitet/spontanaborter samt nedsat fertilitet hos manden, når den berører kønsceller¹. Med henblik på gennemgangen af denne risiko fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelse en analyse af dette genotoksiske potentiale for hver systemisk administrationsvej sammen med en analyse af mulige risikofaktorer, herunder relevante kriterier såsom dosis og behandlingsvarighed. CHMP gennemgik alle foreliggende data fra prækliniske og kliniske undersøgelser, den publicerede litteratur og erfaringer efter markedsføring vedrørende aneuploidi for lægemidler indeholdende TCC til systemisk brug. De er sammenfattet i det følgende.

Prækliniske undersøgelser

Den prækliniske udvikling af TCC fandt hovedsagelig sted i 1980'erne og suppleredes i 1990'erne dels for at bringe den i overensstemmelse med de europæiske retningslinjer for ikke-klinisk dokumentation for kombinerede ansøgninger om markedsføringstilladelse (CPMP/SWP/799/95), dels for at undersøge en ny aktiv metabolit, SL18.0740 (M1), der var blevet påvist på daværende tidspunkt. Efterfølgende blev der udsendt sikkerhedsvurderinger med fokus på genotoksisk potentiale i 2001² og 2003³. Efter at den nævnte kliniske fase I-undersøgelse med TCC var blevet indstillet, blev det genotoksiske potentiale af aglycon-metabolitten SL59.0955 (M2) undersøgt nærmere. I 2011 og 2012 blev der udført nye undersøgelser af genotoksiciteten af moderstoffet (TCC), dets vigtigste cirkulerende metabolit SL18.0740 og aglycon-metabolitten SL59.0955.

Genotoksicitetsdata om TCC og dets vigtigste cirkulerende metabolit SL18.0740 (M1)

Der blev udført en række genotoksikologiske undersøgelser på TCC og dets vigtigste identificerede metabolit 3-O-glucuronideret aglycon (SL18.0740), som er den aktive metabolit.

Det konkluderedes, at M1 (SL18.0740) er uden potentiale som mutagen (genmutationer) eller som clastogen (strukturel kromosombeskadigelse), men kan inducere aneuploidi (numeriske kromosomafvigelse). I en opfølgende undersøgelse (in vivo-mikronukleustest) bestemtes nulvirkningsniveauet imidlertid til 39,6 mg/kg. Dette skete ved et AUC af M1 i plasma på 4 073 ngh/ml, som er over 20 gange mere end den observerede eksponering for M1 af mennesker efter en oral dosis af TCC på 8 mg to gange dagligt (175 ngh/ml ved 30 min).

¹ Parry 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002

² Kirkland DJ Et al. 2001

³ Gouy D., 2003

På grundlag af de nævnte foreliggende data kunne CHMP derfor acceptere sikkerhedsmarginerne og benefit/risk-forholdet for TCC og SL18.0740 (M1).

Genotoksicitetsdata for aglycon-metabolitten SL59.0955 (M2)

Da der er ikke tidligere var udført relevante genotoksikologiske undersøgelser med aglycon-metabolitten SL59.0955, blev der udført supplerende undersøgelser (kromosomskade-assay) til karakterisering af den toksiske profil af denne metabolit og dens evne til at inducere aneuploidi i ikke-kliniske undersøgelser *in vitro* (op til 600 µg/ml) og *in vivo* (op til 150 mg/kg):

- en *in vitro*-mikronukleustest i en primær kultur af humane lymfocytter med aglycon-metabolitten (SL59.0955) med centromerfarvning (Whitwell J., 2012);
- en *in vivo*-mikronukleustest i knoglemarv fra rotter efter oral administration af aglycon-metabolitten (SL59.0955) til rotter med centromerfarvning og fuld bestemmelse af eksponeringen for SL59.0955 og 3-O-glucuronideret aglycon-metabolit (SL18.0740) med henblik på bedre bestemmelse af eksponeringstærsklen (Wase K., Oktober 2012).

In vitro-mikronukleustesten i humane lymfocytter viste, at M2 ved alle behandlingsbetingelser inducerede mikronuklei i dyrkede humane lymfocytter fra perifert blod. Efterfølgende mekanistisk analyse med *in situ*-fluorescenshybridisering (FISH) med pan-centromere DNA-sonder viste, at mikronuklei ved alle behandlingsbetingelser fortrinsvis dannedes ved en aneugen mekanisme (numerisk kromosomaberration); aneuploidi blev klart bekræftet ved centromerfarvning.

Under assay-betingelserne blev også niveauet uden observerede negative virkninger (NOAEL) og laveste niveau med observerede negative virkninger (LOAEL) taget i betragtning. Skønt kromosomal nondisjunction er det mest hensigtsmæssige endepunkt ved undersøgelse af lavdosisvirkninger af stoffer med toksisk virkning på spindelapparatet, kunne der imidlertid ikke drages konklusioner om tærskeldoser for induktion af aneuploidi.

In vivo-mikronukleustest på knoglemarv fra rotter var negativ hos handdyrene efter oral administration af M2 i doser på 25, 50, 70, 100 og 150 mg/kg/d én gang dagligt i to på hinanden efterfølgende dage. Hos hundyrene sås positiv respons ved doser på 25, 50, 70 og 30 og 100 mg/kg/d baseret på gruppegennemsnit og individuelle data. Eksponering over en vis tærskel vides at udløse genotoksiske mekanismer såsom aneuploidi, der påvirker celledelingen og andre mål end DNA. Der blev imidlertid ikke bestemt en NOAEL for aneugene virkninger hos hunrotter (LOEL = 25 mg/kg), og der fandtes ikke klar dosisrelateret virkning, idet der hos hanner og hunner kun var lille forskel mellem de forskellige doser hvad angår eksponeringen (AUC₀₋₂₄ og C_{max}) for 3-demethylthiocolchicin (SL59.0955). Desuden var kun lille kønsforskel i eksponeringen. Der kunne derfor ikke beregnes en sikkerhedsmargin. Den aneugene virkning blev iagttaget ved en LOEL svarende til kun 1,6 x den humane C_{max} og 4,1 x AUC (8 mg oralt to gange dagligt).

Efter parenteral anvendelse forventes langt lavere plasmakoncentration af M2, da omdannelsen til M2 efter oral administration hovedsagelig sker ved metabolisering i tarmen. Det vides imidlertid ikke, om eksponeringen for M2 vil være under tærsklen for aneugen virkning (inklusive en tilstrækkelig sikkerhedsmargin), da der ikke er foretaget bestemmelse af M2 i de foreliggende klinisk kinetiske undersøgelser.

Som konklusion viste ovenstående prækliniske undersøgelser, at M2 (SL59.0955) inducerede mikronuklei *in vitro* og *in vivo* via en overvejende aneugen mekanisme ved alle behandlingsbetingelser. I de to prækliniske *in vitro*- og *in vivo*-undersøgelser blev resultaterne (stigning i forekomsten af celler med mikronuklei) observeret ved koncentrationer/eksponeringer tæt på den eksponering, der er målt ved terapeutiske doser hos mennesker. CHMP fandt derfor, at de foreliggende data bekræfter en klar aneugen virkning af thiocolchicosid-metabolitten M2 ved koncentrationer 4 gange den humane eksponering i plasma efter oral behandling med 8 mg TCC to gange dagligt (den anbefalede dosis), begyndende ved en dosis på 25 mg/kg. De forelagte data gav ikke mulighed for at fastsætte en NOEL for aneuploidi og dermed ikke for at udelukke potentiel risiko for mennesker.

Klinisk sikkerhed

Indehaverne af markedsføringstilladelse forelagde kliniske undersøgelser og spontane indberetninger efter markedsføring.

Kliniske undersøgelser

Der fandtes ingen tilfælde af kræft, medfødte misdannelser, spontanabort eller nedsat mandlig fertilitet ved gennemgang af kliniske undersøgelser og litteraturen.

Erfaringer efter markedsføring

Der blev indsamlet spontane indberetninger efter markedsføring fra to markedsføringstilladelsesindehaveres globale databaser over lægemiddelovervågning (afskæringsdato hhv. 15. februar 2013 og 29. april 2013).

I den første database indberettedes 11 tilfælde sekundært til eksponering under graviditet:

- seks tilfælde af medfødte misdannelser (et af multiple misdannelser medførende abort, et af pulmonal hypoplasia, et af ganespalte, et af spina bifida, et af Polands syndrom, og et af persisterende ductus arteriosus),
- fire tilfælde af spontanabort,
- et tilfælde af truende for tidlig fødsel

Gennemgang af case-rapporter fra 2004 frem til den 29. april 2013 fra den anden database viste 23 tilfælde sekundært til eksponering under graviditet og/eller in utero:

- 20 tilfælde som følge af eksponering i den embryonale periode, heraf:
 - to tilfælde af teratogene virkninger (misdannelser) ved eksponering tidligt i graviditeten (den første fjerdedel er perioden med størst risiko),
 - fire tilfælde resulterende i afbrydelse af graviditeten (3 spontanaborter og en abort fremkaldt af ikke-medicinske grunde),
 - fem tilfælde med gunstig udvikling (ingen virkning på den nyfødte),
 - ni tilfælde, hvor udviklingen af graviditeten var usikker som følge af manglende dokumentation.
- 1 tilfælde forårsaget af eksponering i den føtale periode (dvs. et tilfælde, hvor føtotoksiske virkninger medførte påvirkning af den føtale eller neonatale vækst eller den histologiske eller funktionelle modning af dannede organer (perioden med størst risiko begynder i anden fjerdedel af graviditeten),
- og 2 tilfælde med ukendt eksponeringsperiode:
 - 1 tilfælde af teratogene virkninger (misdannelser) ved eksponering tidligt i graviditeten,
 - 1 tilfælde, hvor udviklingen af graviditeten var usikker som følge af manglende dokumentation.

Der blev ikke registreret tilfælde af virkninger på den nyfødte ved eksponering sent i graviditeten eller under fødslen.

CHMP finder, at der ikke kan drages definitive konklusioner om konsekvenserne af aneuploidi hos mennesker af den kliniske evidens fra de tilfælde, der er indberettet af markedsføringstilladelsesindehaverne. Aneuploidi er et fælles kendetegn for kræftceller. Det er imidlertid stadig omdiskuteret, om aneuploidi er en medvirkende årsag til eller blot en konsekvens af neoplastisk omdannelse. Desuden kan den manglende evidens for korrelation mellem anvendelse af TCC og kræft skyldes vanskelighed ved at fastslå en årsagssammenhæng mellem lægemidlet og virkningen, da denne muligvis først optræder år efter indtagelsen. I de fleste tilfælde er behandlingen kortvarig og opfattes af læger eller patienter ikke som værende forbundet med øget kræftisiko, hvorfor det er vanskeligt at fastslå en årsagssammenhæng mellem behandlingen og forekomst af kræft.

CHMP bemærkede også, at det begrænsede antal tilfælde af misdannelser/embryoføtal toksicitet kan skyldes, at lægemidlet i størstedelen af medlemsstaterne er kontraindiceret ved graviditet.

Baseret på den samlede mængde data fandt CHMP, at en årsagssammenhæng ikke kan udelukkes, og at aneuploidi at teoretiske grunde bør regnes som en risikofaktor for kræft.

CHMP var derfor af den opfattelse, at der burde træffes risikominimeringsforanstaltninger til imødegåelse af risiciene for teratogenicitet, embryotoksicitet/spontanaborter, nedsat fertilitet hos manden og kræft.

- Da TCC's metabolit M2 er påvist at være aneugen ved en eksponering tæt på den terapeutiske humane dosis, fandt CHMP for det første, at dosis skulle begrænses (til 8 mg peroralt gange dagligt og 4 mg intramuskulært to gange dagligt) og langtidsanvendelse undgås. I denne forbindelse fandt CHMP, at indikationen "*Parkinsons sygdom og lægemiddelinduceret parkinsonisme, særligt neurodyslektisk syndrom*" skulle undgå, da dette er en indikation til kronisk anvendelse. CHMP fandt desuden, at anvendelse af TCC skulle undgås i puberteten (12 til 16-18 år) på grund af den potentielle risiko for fertiliteten. Produktets anvendelse skal derfor begrænses til akutte tilstande hos patienter over 16 år; der godkendtes et opdateret produktresumé, hvor anvendelse og behandlingsvarighed var begrænset i henhold hertil. På grundlag af den almindelige anvendelse ved akutte tilstande blev der indsat andre anbefalinger om dosering med begrænsning af behandlingsvarigheden til 7 dage for oral og 5 dage for intramuskulær administration; det blev ligeledes anbefalet at angive den maksimale tilladelige dosis. Endelig blev der anbefalet et 12-timers interval mellem to på hinanden følgende administrationer på baggrund af eliminationshalveringstiden for M2-metabolitten. De tilsvarende afsnit i produktinformationen blev ajourført i henhold hertil. Derudover fandt CHMP, at den nye anbefaling om antal behandlingsdage skulle ledsages af en tilsvarende begrænsning af pakningsstørrelsen (til 30 tabletter eller kapsler for 4 mg pakningen, til 14 tabletter eller kapsler for 8 mg pakningen, og til ti hætteglas/ampuller).
- Teratogenicitet er klassificeret som en vigtig identificeret risiko. Til imødegåelse af risiciene for teratogenicitet og embryotoksicitet/spontanabort vedtog CHMP en kontraindikation for TCC i hele graviditeten og ammeperioden samt hos kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender antikonception. Der blev ligeledes godkendt ændringer af advarslerne og af afsnittene om graviditet og amning i produktinformationen.
- Karcinogenicitet og nedsat fertilitet er kategoriseret som vigtige potentielle risici. Vedrørende risikoen for infertilitet hos manden vides forhøjet forekomst af aneuploidi af kromosomerne i sædceller at have sammenhæng med infertilitet hos manden. Der var imidlertid større betænkelighed ved den potentielle risiko for fosteranomalier som følge af forhøjet forekomst af aneuploidi af sædceller end ved den mandlige infertilitet i sig selv. I betragtning af betingelserne ved behandling med TCC (kortvarig, potentielt aneugen ved maksimale doser) forventes den mandlige fertilitet kun at blive påvirket i ringe grad og hurtigt at ville vende tilbage til et normalt niveau. Der blev vedtaget en ændring af produktinformationen vedrørende dette punkt.
- Endelig er der begrænset evidens for karcinogeniciteten af aneogene stoffer. Sædvanligvis vil væsentligt forhøjet kræftrisiko forudsætte langvarig/kronisk eksponering /dosering med det aneogene stof. Karcinogenicitet er en vigtig potentiel risiko. Til imødegåelse heraf fandt CHMP de foreslåede risikominimeringsforanstaltninger passende (begrænsning af indikationen til akutte tilstande, begrænsning af behandlingsvarigheden til syv konsekutive dage, undgåelse af langvarig anvendelse).

CHMP fandt, at der behøvedes en direkte henvendelse til sundhedspersoner (DHPC) med information om udfaldet af nærværende gennemgang, herunder den opdaterede indikation, produkternes kliniske anvendelse (kortvarig) og understregning af den genotoksiske risiko. Der skal inden for de aftalte frister forelægges en risikostyringsplan for de nationale kompetente myndigheder, og der skal indsendes periodiske opdaterede sikkerhedsrapporter (PSUR) hvert tredje år. Desuden overvejede CHMP hyppigheden af PSUR for systemiske lægemidler indeholdende TCC og anmodede om indsendelse af PSUR hvert 3. år (i stedet for den nuværende anbefalede hyppighed på hvert 13. år). Der skal foretages løbende overvågning af alle sikkerhedssignaler, der er korreleret med aneuploidi (dvs. teratogenicitet, embryoføtal toksicitet/spontanabort, nedsat mandlig fertilitet og kræft) og indberetning om graviditeter med henblik på at indsamle strukturerede data om accidentel eksponering for lægemidlet. Risikostyringsplanen skal indeholde en model af den nævnte formular til indberetning om graviditeter, og sammen med PSUR skal der forelægges en rapport om disse indsamlede data.

Derudover anmodede CHMP om, at der udføres en undersøgelse af lægemiddelanvendelse for at opnå en bedre karakterisering af den typiske kliniske ordinationspraksis for disse lægemidler hos repræsentative grupper af læger og vurdere de vigtigste grunde til, at de ordineres. Undersøgelsen af

lægemiddelanvendelse skal udføres i en treårig periode. Undersøgelsens protokol skal indgå i risikostyringsplanen.

Endelig skal oplysningsmateriale til ordinerende læger og til patienter forelægges for de nationale kompetente myndigheder som en del af risikostyringsplanen. Materialet skal fremhæve risici og advarsler vedrørende genotoksiske reaktioner.

Benefit/risk-forhold

Efter ovenstående bemærkninger konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet fortsat er gunstigt for lægemidler indeholdende TCC til adjuverende behandling af smertefulde kontrakturer ved akutte columnalidelser hos voksne og unge over 16 år under forudsætning af de vedtagne begrænsninger, advarsler, andre ændringer i produktinformationen, supplerende lægemiddelovervågning og supplerende risikominimeringsforanstaltninger.

Begrundelse for opretholdelsen af markedsføringstilladelsen

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende thiocolchicosid til systemisk anvendelse (se bilag I),
- udvalget gennemgik alle foreliggende data fra prækliniske og kliniske undersøgelser, farmakoepidemiologiske undersøgelser, den publicerede litteratur og erfaringer efter markedsføring om sikkerheden af systemiske lægemidler indeholdende thiocolchicosid hvad angår dets genotoksicitet,
- udvalget fandt, at systemiske lægemidler indeholdende thiocolchicosid fortsat er effektive til adjuvant behandling af smertefulde kontrakturer ved akutte columnalidelser. I betragtning af risiciene fandt udvalget dog, at systemiske lægemidler indeholdende thiocolchicosid kun bør administreres til patienter over 16 år ved akutte tilstande og med en behandlingsvarighed, der ved oral indgift ikke er over 7, og ved intramuskulær indgift ikke over 5 konsekutive dage. Hvad dette angår, fandt CHMP, at indikationen "*Parkinsons sygdom og lægemiddelinduceret parkinsonisme, særlig neurodyslektisk syndrom*" burde udgå, da den kræver længere behandlingsvarighed. Pakningsstørrelsen skal tilpasses det nye anbefalede antal behandlingsdage,
- udvalget bestemte desuden, at systemiske lægemidler indeholdende thiocolchicosid skal være kontraindiceret i hele graviditetsperioden. Produkterne skal også være kontraindiceret til kvinder i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception, samt under amning. CHMP anbefalede derudover yderligere ændringer af produktinformationen, herunder oplysninger om fertilitet,
- CHMP fastslog endvidere, at der behøvedes en risikostyringsplan. Desuden skal alle indehavere af markedsføringstilladelse for produkterne indsende PSUR hvert 3. år. Disse PSUR skal indeholde en opgørelse over den løbende overvågning af alle sikkerhedssignaler, der korrelerer med aneuploidi, og graviditet ved accidentel eksponering for lægemidlet,
- udvalget konkluderede, at der er behov for yderligere risikominimeringsforanstaltninger såsom en undersøgelse af lægemiddelanvendelse til karakterisering af den typiske kliniske ordinationspraksis og tilstrækkeligt informationsmateriale til patienter og ordinerende læger. Disse foranstaltninger skal ligeledes indgå i risikostyringsplanen,

konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet fortsat er gunstigt for lægemidler indeholdende thiocolchicosid til behandling af smertefulde muskelkontrakturer ved akutte columnalidelser hos voksne og unge over 16 år under forudsætning af de vedtagne begrænsninger, advarsler, andre ændringer i produktinformationen, supplerende lægemiddelovervågning og supplerende risikominimeringsforanstaltninger.