

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών
κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων για συστημική χρήση που περιέχουν θειοκολχικοσίδη (βλ. παράρτημα Ι)

Η θειοκολχικοσίδη (ΤCC) είναι ένα ημισυνθετικό θειικό παράγωγο της κολχικοσίδης με μυοχαλαρωτική φαρμακολογική δράση. Τα μυοχαλαρωτικά αποτελούν μία από τις πολλές θεραπείες που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για τη διαχείριση του αδιαφοροποίητου πόνου στη ράχη. Η θειοκολχικοσίδη ενδείκνυται για τη θεραπεία επώδυνων μυϊκών συσπάσεων σε διάφορες περιπτώσεις. Χρησιμοποιείται ευρέως από τους συνταγογράφους στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη (βλ. παράρτημα Ι), τα δε οφέλη των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν θειοκολχικοσίδη είναι αναγνωρισμένα στην κλινική πρακτική.

Μετά τη διακοπή μιας κλινικής δοκιμής φάσης Ι με θειοκολχικοσίδη από την εταιρεία λόγω των νέων μη κλινικών ευρημάτων, ο οργανισμός φαρμάκων της Ιταλίας (AIFA) ζήτησε από έναν κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) της θειοκολχικοσίδης να διερευνήσει περαιτέρω το δυναμικό γονοτοξικότητας της θειοκολχικοσίδης και, ειδικότερα, των μεταβολιτών της. Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να διενεργήσει προκλινικές μελέτες *in vivo* και *in vitro* για τη διευθέτηση του δυναμικού γονοτοξικότητας των μεταβολιτών της θειοκολχικοσίδης. Τα αποτελέσματα μίας εκ των μελετών για τους μεταβολίτες (μεταβολίτης SL59.0955, M2) ήγειραν ανησυχίες: τα νέα δεδομένα σχετικά με την ανευγονική δράση του μεταβολίτη M2 της θειοκολχικοσίδης που προέκυψαν από τις υποβληθείσες προκλινικές μελέτες δείχνουν δυναμικό γονοτοξικότητας.

Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω, στις 15 Φεβρουαρίου 2013 η Ιταλία ζήτησε από τη CHMP, δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2011/83/EK, να αξιολογήσει τις προαναφερθείσες ανησυχίες σχετικά με την ανευπλοειδία και την επίδρασή της στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν θειοκολχικοσίδη τα οποία προορίζονται για συστημική χρήση. Ζητήθηκε από τη CHMP να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με το εάν η ένδειξη για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν θειοκολχικοσίδη πρέπει να περιοριστεί ή/και να ληφθούν άλλα κανονιστικά μέτρα. Στις 21 Φεβρουαρίου 2013, η CHMP κίνησε διαδικασία παραπομπής για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν θειοκολχικοσίδη.

Η ανευπλοειδία (μεταβολή του αριθμού των χρωμοσωμάτων και απώλεια ετεροζυγωτίας) αναγνωρίζεται ως δυνητικός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης καρκίνου όταν επηρεάζει τα σωματικά κύτταρα και δυνητικός παράγοντας κινδύνου τερατογένεσης, εμβρυικής τοξικότητας/αυτόματων αποβολών και διαταραχής της ανδρικής γονιμότητας όταν επηρεάζει τα βλαστικά κύτταρα¹. Για την επανεξέταση του συγκεκριμένου κινδύνου, οι ΚΑΚ υπέβαλαν ανάλυση του δυναμικού γονοτοξικότητας για κάθε συστημική οδό χορήγησης, σε συνδυασμό με ανάλυση των δυνητικών παραγόντων κινδύνου, όπου εξετάστηκαν συναφή κριτήρια όπως η δόση και η διάρκεια της θεραπείας. Η CHMP έλαβε υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από τις προκλινικές και κλινικές μελέτες, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τη μετεγκριτική εμπειρία σχετικά με την ανευπλοειδία για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν θειοκολχικοσίδη και τα οποία προορίζονται για συστημική χρήση. Στη συνέχεια παρατίθεται η σχετική περίληψη.

Προκλινικές μελέτες

Η προκλινική ανάπτυξη της θειοκολχικοσίδης πραγματοποιήθηκε κυρίως κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1980 και, στη συνέχεια, συμπληρώθηκε τη δεκαετία του 1990 προκειμένου να συμμορφωθεί πλήρως προς τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές της μη κλινικής τεκμηρίωσης για μικτές αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας (CPMP/SWP/799/95) και για τη διερεύνηση του νέου δραστικού μεταβολίτη SL18.0740 (M1) που προσδιορίστηκε εκείνη την περίοδο. Οι επακόλουθες αξιολογήσεις σχετικά με την ασφάλεια που επικεντρώθηκαν στο δυναμικό γονοτοξικότητας δημοσιεύθηκαν το 2001² και το 2003³. Μετά τη διακοπή της προαναφερθείσας κλινικής δοκιμής φάσης Ι της θειοκολχικοσίδης, διερευνήθηκε περαιτέρω το δυναμικό γονοτοξικότητας του αγλυκονικού μεταβολίτη SL59.0955 (M2). Νέες μελέτες σχετικά με τη γονοτοξικότητα της αρχικής ένωσης (θειοκολχικοσίδη), τον βασικό κυκλοφορούντα μεταβολίτη της ένωσης SL18.0740 και τον αγλυκονικό μεταβολίτη SL59.0955 διενεργήθηκαν το 2011 και το 2012.

Δεδομένα γονοτοξικότητας της θειοκολχικοσίδης και του βασικού κυκλοφορούντος μεταβολίτη αυτής SL18.0740 (M1)

Διενεργήθηκαν διάφορες μελέτες γονοτοξικότητας για τη θειοκολχικοσίδη και τον βασικό μεταβολίτη της, την 3-Ο-γλυκουρονιδική αγλυκόνη (SL18.0740), ο οποίος αποτελεί και τον δραστικό μεταβολίτη.

¹ Parry 2000 & 2002, Kirsch-Volders 2002

² Kirkland DJ Et al. 2001

³ Gouy D., 2003

Διατυπώθηκε το συμπέρασμα ότι ο M1 (SL18.0740) στερείται μεταλλαξιογόνου δυναμικού (μεταλλάξεις γονιδίων) και κλαστογόνου δυναμικού (δομικές βλάβες στα χρωμοσώματα), ωστόσο έχει τη δυνατότητα πρόκλησης ανευπλοειδίας (βλάβη στον αριθμό των χρωμοσωμάτων). Όμως, από μια μελέτη παρακολούθησης (δοκιμή μικροπυρήνα *in vivo*) προσδιορίστηκε ως επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρείται καμία επίδραση η τιμή 39,6 mg/kg. Το επίπεδο αυτό συσχετίστηκε με την AUC του M1 στο πλάσμα που ανήλθε σε 4073 ng.h/mL, τιμή η οποία είναι υψηλότερη κατά τουλάχιστον είκοσι φορές από αυτήν που προκύπτει με την έκθεση των ανθρώπων στον M1 μετά από τη χορήγηση πόσιμης δόσης 8 mg θειοκολχικοσίδης δύο φορές ημερησίως (175 ng.h/mL στα 30 λεπτά).

Συνεπώς, σύμφωνα με τα προαναφερθέντα διαθέσιμα δεδομένα, η CHMP έκρινε αποδεκτά τα περιθώρια ασφάλειας και τη σχέση οφέλους-κινδύνου της θειοκολχικοσίδης και του SL18.0740 (M1).

Δεδομένα γονοτοξικότητας για τον αγλυκονικό μεταβολίτη SL59.0955 (M2)

Επειδή δεν είχαν διενεργηθεί προηγούμενες μελέτες γονοτοξικότητας για τον άγλυκο μεταβολίτη SL59.0955, διενεργήθηκαν συμπληρωματικές μελέτες (αναλύσεις βλάβης χρωμοσωμάτων) προκειμένου να διερευνηθεί η γονοτοξική εικόνα του συγκεκριμένου μεταβολίτη και η ικανότητά του να επάγει ανευπλοειδία σε μη κλινικό περιβάλλον *in vitro* (έως 600 μg/mL) και *in vivo* (έως 150 mg/kg):

- μια δοκιμή μικροπυρήνα *in vitro* σε πρωτογενή καλλιέργεια ανθρώπινων λεμφοκυττάρων με αγλυκονικό μεταβολίτη (SL59.0955), με χρώση κεντρομέρους (Whitwell J., 2012).
- μια δοκιμή μικροπυρήνα *in vivo* σε μυελό των οστών αρουραίων μετά τη χορήγηση αγλυκονικού μεταβολίτη (SL59.0955) από το στόμα σε αρουραίους με χρώση κεντρομέρους και πλήρη αξιολόγηση της έκθεσης στον μεταβολίτη SL59.0955 και στον 3-O-γλυκουρονιδικό αγλυκονικό μεταβολίτη (SL18.0740) για την καλύτερη εκτίμηση του κατωφλίου της έκθεσης (Wase K., Οκτώβριος 2012).

Η δοκιμή μικροπυρήνα *in vitro* σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα έδειξε ότι ο M2 είχε ως αποτέλεσμα την επαγωγή μικροπυρήνων σε καλλιέργειες ανθρώπινων λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος σε όλες τις συνθήκες θεραπείας. Η επακόλουθη μηχανιστική ανάλυση μέσω της χρήσης φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (FISH) με πολυκεντρομερικούς δείκτες DNA κατέδειξε σε όλες τις συνθήκες θεραπείας ότι οι μικροπυρήνες επάγονται κυρίως μέσω ενός ανευγονικού μηχανισμού (ανωμαλία στον αριθμό των χρωμοσωμάτων). Η ανευπλοειδία επιβεβαιώθηκε με σαφήνεια μέσω της χρώσης κεντρομέρους.

Σύμφωνα με τους όρους της ανάλυσης, εξετάστηκε επίσης το επίπεδο δόσης όπου δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες επιδράσεις (NOAEL) και το χαμηλότερο επίπεδο δόσης όπου παρατηρούνται ανεπιθύμητες επιδράσεις (LOAEL). Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο μη διαχωρισμός των χρωμοσωμάτων αποτελεί το πλέον κατάλληλο τελικό σημείο για τη διερεύνηση των επιδράσεων της χαμηλής δόσης αναστολέων μιτωτικής διαίρεσης, δεν ήταν δυνατόν να εξαχθεί συμπέρασμα από την έρευνα για τις δόσεις κατωφλίου που επάγουν ανευπλοειδία.

Στη δοκιμή μικροπυρήνων *in vivo* σε μυελό των οστών αρουραίων, μετά τη χορήγηση από το στόμα μεταβολίτη M2 μία φορά ημερησίως για δύο διαδοχικές ημέρες σε δόσεις 25, 50, 70, 100 ή 150 mg/kg/ημέρα, η δοκιμή ήταν αρνητική για τους αρσενικούς αρουραίους. Για τους θηλυκούς αρουραίους, παρατηρήθηκε θετική απόκριση σε δόσεις 25, 50, 70 και 100 mg/kg/ημέρα, σύμφωνα με τον μέσο όρο των ομαδικών και των ατομικών δεδομένων. Οι μηχανισμοί γονοτοξικότητας, όπως η ανευπλοειδία, οι οποίοι σχετίζονται με την κυτταρική διαίρεση και με μη-DNA στόχους, είναι γνωστό ότι παρατηρούνται πάνω από ένα ορισμένο κατώφλι έκθεσης. Ωστόσο, στους θηλυκούς αρουραίους δεν προσδιορίστηκε κανένα επίπεδο NOAEL για τις ανευγονικές επιδράσεις (LOEL = 25 mg/kg), ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση σαφώς σχετιζόμενη με τη δόση, επειδή οι διαφορές από την έκθεση (AUC₀₋₂₄ και C_{max}) στην 3-διμεθυλθειοκολχικίνη (SL59.0955) που παρατηρήθηκαν μεταξύ των διαφόρων δόσεων σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους ήταν πολύ μικρές. Επιπλέον, οι αρσενικοί και θηλυκοί αρουραίοι έδειξαν μικρή μόνο διαφοροποίηση στην έκθεση ως προς το φύλο. Κατά συνέπεια, δεν μπορεί να υπολογιστεί κανένα περιθώριο ασφάλειας. Ανευγονική επίδραση παρατηρήθηκε με LOEL, το οποίο αντιστοιχεί σε μόλις 1,6 φορές την C_{max} και 4,1 φορές τη AUC για τους ανθρώπους (8 mg δύο φορές ημερησίως, από το στόμα).

Μετά την παρεντερική χρήση, οι συγκεντρώσεις του M2 στο πλάσμα αναμένεται να είναι πολύ χαμηλότερες, καθώς ο μετασχηματισμός του M2 πραγματοποιείται, στις περιπτώσεις χορήγησης από το στόμα, κυρίως μέσω του μεταβολισμού από το έντερο. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό το εάν η έκθεση στον M2 θα ήταν κάτω από την τιμή κατωφλίου για την ανευγονικότητα (περιλαμβανομένου ενός επαρκούς περιθωρίου ασφάλειας), καθώς ο M2 δεν έχει αναλυθεί στις διαθέσιμες κλινικές μελέτες κινητικής.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα των προαναφερθεισών προκλινικών μελετών έδειξαν ότι ο μεταβολίτης M2 (SL59.0955) επάγει μικροπυρήνες *in vitro* και *in vivo* μέσω ενός κατά βάση ανευγονικού μηχανισμού σε όλες τις συνθήκες θεραπείας. Στις δύο προκλινικές μελέτες *in vitro* και *in vivo* που διενεργήθηκαν, τα ευρήματα (αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης κυττάρων με μικροπυρήνα) παρατηρήθηκαν σε συγκεντρώσεις/εκθέσεις παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ανθρώπους που έλαβαν θεραπευτικές

δόσεις. Ως εκ τούτου, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι τα διαθέσιμα δεδομένα επιβεβαιώνουν τη σαφή ανευγονική επίδραση του μεταβολίτη M2 της θειοκολχικοσίδης σε συγκεντρώσεις 4πλάσιες της ανθρώπινης έκθεσης στο πλάσμα μετά από τη χορήγηση 8 mg θειοκολχικοσίδης από το στόμα δύο φορές ημερησίως (συνιστώμενη δόση), ξεκινώντας με δόση 25 mg/kg. Τα υποβληθέντα δεδομένα δεν επιτρέπουν την τεκμηρίωση ενός επιπέδου NOEL για την ανευπλοειδία και, συνεπώς, δεν αποκλείουν τον δυνητικό κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Κλινική ασφάλεια

Οι ΚΑΚ υπέβαλαν κλινικές δοκιμές και μετεγκριτικές αυθόρμητες αναφορές.

Κλινικές μελέτες

Η επισκόπηση των κλινικών δοκιμών και της βιβλιογραφίας δεν ανέδειξε κανένα περιστατικό καρκίνου, συγγενούς ανωμαλίας, αυτόματης αποβολής και διαταραχής ανδρικής γονιμότητας.

Μετεγκριτική εμπειρία

Οι μετεγκριτικές αυθόρμητες αναφορές συγκεντρώθηκαν με βάση τις αναφορές που καταγράφηκαν στις συνολικές βάσεις δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης δύο ΚΑΚ (με καταληκτικές ημερομηνίες την 15η Φεβρουαρίου 2013 και την 29η Απριλίου 2013 αντίστοιχα).

Στην πρώτη βάση δεδομένων αναφέρθηκαν 11 περιστατικά μετά από έκθεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης:

- έξι περιστατικά συγγενών ανωμαλιών (ήτοι ένα περιστατικό πολλαπλών διαμαρτιών που οδήγησε σε αποβολή, ένα περιστατικό πνευμονικής υποπλασίας, ένα περιστατικό λυκοστομίας, ένα περιστατικό δισχιδούς ράχης, ένα περιστατικό συνδρόμου Poland ένα περιστατικό ανοιχτού αρτηριακού πόρου),
- τέσσερα περιστατικά αυτόματης αποβολής,
- ένα περιστατικό επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού.

Οι αναφορές περιστατικών από το 2004 έως τις 29 Απριλίου 2013 στη δεύτερη βάση δεδομένων έδειξαν 23 περιστατικά μετά από έκθεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή/και έκθεση in utero:

- 20 περιστατικά λόγω έκθεσης κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής περιόδου, εκ των οποίων:
 - ο δύο περιστατικά τερατογόνου δράσης (διαμαρτία) σχετιζόμενα με έκθεση στα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης (το πρώτο τρίμηνο είναι η περίοδος κατά την οποία ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος),
 - ο τέσσερα περιστατικά που οδήγησαν σε διακοπή της κύησης (3 αυτόματες αποβολές και μία εθελούσια διακοπή της κύησης για μη ιατρικούς λόγους),
 - ο πέντε περιστατικά με θετική έκβαση (καμία επίδραση για το νεογέννητο),
 - ο εννέα περιστατικά με άγνωστη έκβαση της κύησης λόγω έλλειψης τεκμηρίωσης.
- 1 περιστατικό λόγω έκθεσης κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής περιόδου (ήτοι ένα περιστατικό εμβρυοτοξικότητας με επίδραση στην εμβρυϊκή ή νεογνική ανάπτυξη, ή στην ιστολογική ή λειτουργική ωρίμανση των οργάνων (το δεύτερο τρίμηνο της κύησης είναι το χρονικό διάστημα κατά το οποίο ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος)
- και 2 περιστατικά με άγνωστη περίοδο έκθεσης:
 - ο 1 περιστατικό τερατογόνου δράσης (διαμαρτία) σχετιζόμενο με έκθεση κατά τα πρώτα στάδια της κύησης,
 - ο 1 περιστατικό με άγνωστη έκβαση της εγκυμοσύνης λόγω έλλειψης τεκμηρίωσης.

Δεν καταγράφηκε κανένα περιστατικό επίδρασης σε νεογνό σχετιζόμενο με την έκθεση κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης ή κατά τη διάρκεια του τοκετού.

Η CHMP κρίνει ότι οι κλινικές αποδείξεις των περιστατικών που αναφέρθηκαν από τους ΚΑΚ και τα οποία αφορούν τις συνέπειες της ανευπλοειδίας σε ανθρώπους δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων. Η ανευπλοειδία είναι σύνηθες χαρακτηριστικό των καρκινικών κυττάρων. Ωστόσο, εξακολουθεί να αμφισβητείται το εάν η ανευπλοειδία αποτελεί συμβάλλουσα αιτία ή απλώς μια συνέπεια του νεοπλαστικού μετασχηματισμού. Επιπλέον, η έλλειψη αποδείξεων για τον συσχετισμό μεταξύ της χρήσης θειοκολχικοσίδης και καρκίνου θα μπορούσε να οφείλεται στη δυσχέρεια τεκμηρίωσης αιτιώδους σχέσης μεταξύ του φαρμάκου και της επίδρασης, κάτι το οποίο μπορεί να παρατηρηθεί χρόνια μετά τη

λήψη του φαρμάκου. Στις περισσότερες περιπτώσεις η θεραπεία είναι βραχείας διάρκειας και δεν σχετίζεται με κάποια αντίληψη των ασθενών και των γιατρών περί αυξημένου κινδύνου καρκίνου. Ως εκ τούτου, είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί μια αιτιώδης σχέση μεταξύ της εμφάνισης καρκίνου και της θεραπείας.

Επίσης, η CHMP επεσήμανε ότι ο περιορισμένος αριθμός περιστατικών διαμαρτιών/εμβρυικής τοξικότητας ενδέχεται να οφείλεται στο γεγονός ότι, στα περισσότερα κράτη μέλη, το φάρμακο αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των δεδομένων, η CHMP έκρινε ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί η ύπαρξη αιτιώδους σχέσης και ότι, θεωρητικά, η ανευπλοειδία πρέπει να ληφθεί υπόψη ως παράγοντας κινδύνου εμφάνισης καρκίνου.

Συνεπώς, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι πρέπει να ληφθούν μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου για τη διευθέτηση των κινδύνων τερατογένεσης, εμβρυικής τοξικότητας/αυτόματων αποβολών, διαταραχής της ανδρικής γονιμότητας και καρκίνου.

- Αρχικά, καθώς ο μεταβολίτης M2 της θειοκολχικοσίδης απεδείχθη ανευγονικός σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με αυτά της θεραπευτικής έκθεσης ανθρώπων, η CHMP έκρινε ότι η δόση πρέπει να περιοριστεί (σε 8 mg δύο φορές ημερησίως από το στόμα και 4 mg δύο φορές ημερησίως ενδομυϊκά) και να αποφεύγεται η μακροχρόνια χρήση. Στο πλαίσιο αυτό, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η ένδειξη «*Νόσος του Πάρκινσον και παρκινσονισμός προκαλούμενος από φάρμακα, με ειδική αναφορά στο νευροδυσλεκτικό σύνδρομο*» πρέπει να διαγραφεί, καθώς αφορά ένδειξη χρόνιας χρήσης. Επίσης, η CHMP έκρινε ότι η χρήση της θειοκολχικοσίδης πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εφηβείας (12 έως 16-18 ετών) λόγω δυνητικών κινδύνων γονιμότητας. Συνεπώς, η χρήση του προϊόντος πρέπει να περιορίζεται σε οξείες παθήσεις, σε ασθενείς ηλικίας άνω των 16 ετών. Ανάλογη διατύπωση υπάρχει στην εγκριθείσα επικαιροποιημένη ΠΧΠ, με τον περιορισμό της χρήσης και της διάρκειας της θεραπείας. Σύμφωνα με τη συνήθη χρήση σε οξείες καταστάσεις, συμπεριλήφθηκαν και άλλες συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία, όπως ο περιορισμός της διάρκειας της θεραπείας σε 7 ημέρες, σε περίπτωση χορήγησης από το στόμα, και σε 5 ημέρες, σε περίπτωση ενδομυϊκής χορήγησης. Επίσης, προτάθηκε η αναφορά της μέγιστης επιτρεπόμενης δόσης. Τέλος, με βάση τον χρόνο ημιζωής της αποβολής του μεταβολίτη M2, μεταξύ 2 διαδοχικών χορηγήσεων πρέπει να μεσολαβεί χρονικό διάστημα 12 ωρών. Οι αντίστοιχες παράγραφοι των πληροφοριών του προϊόντος επικαιροποιήθηκαν ανάλογα. Επιπλέον, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η συσκευασία πρέπει να γίνει μικρότερη, σύμφωνα με το νέο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ημερών θεραπείας (έως 30 δισκία ή καψάκια για τη συσκευασία των 4 mg, έως 14 δισκία ή καψάκια για τη συσκευασία των 8 mg και έως 10 φιαλίδια/αμπούλες).
- Η τερατογένεση ταξινομείται ως ένας σημαντικός διαπιστωθείς κίνδυνος. Για τη διευθέτηση των κινδύνων τερατογένεσης και εμβρυικής τοξικότητας/αυτόματων αποβολών, η CHMP συμφώνησε με την αντένδειξη της θειοκολχικοσίδης καθόλη τη διάρκεια της κύησης, κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Επίσης, εγκρίθηκαν οι τροποποιήσεις στις παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος «Προειδοποιήσεις» και «Κύηση και γαλουχία».
- Η καρκινογένεση και η διαταραχή της γονιμότητας κατηγοριοποιούνται ως σημαντικοί δυνητικοί κίνδυνοι. Πιο συγκεκριμένα, σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο ανδρικής στειρότητας: η ανευπλοειδία με αυξημένο αριθμό χρωμοσωμάτων στο σπέρμα είναι γνωστό ότι σχετίζεται με την ανδρική στειρότητα. Ωστόσο, περισσότερες ανησυχίες εγέρθηκαν σε ό,τι αφορά τον δυνητικό κίνδυνο εμβρυικών ανωμαλιών λόγω αυξημένης ανευπλοειδίας στο σπέρμα παρά λόγω της ανδρικής στειρότητας καθαυτής. Δεδομένων των συνθηκών θεραπείας με θειοκολχικοσίδη (βραχεία διάρκεια, πιθανότητα ανευγονικότητας στις μέγιστες δόσεις), οι επιδράσεις στην ανδρική γονιμότητα θα είναι μικρές και αναμένεται ταχεία ανάκτηση των φυσιολογικών επιπέδων. Για τη διευθέτηση της συγκεκριμένης ανησυχίας συμφωνήθηκε τροποποίηση των πληροφοριών του προϊόντος.
- Τέλος, τα αποδεικτικά στοιχεία για την καρκινογένεση των ανευπλοειδογόνων είναι περιορισμένα. Ο σημαντικός αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου εξαρτάται εν γένει από τη μακροχρόνια/χρόνια έκθεση/δοσολογία των ανευπλοειδογόνων. Η καρκινογένεση είναι ένας σημαντικός δυνητικός κίνδυνος. Η CHMP έκρινε ότι τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου (ένδειξη μόνο για οξείες καταστάσεις, περιορισμός της διάρκειας της θεραπείας σε επτά διαδοχικές ημέρες, αποφυγή μακροχρόνιας χρήσης) είναι κατάλληλα για τη διευθέτηση του εν λόγω κινδύνου.

Η CHMP έκρινε ότι απαιτείται η αποστολή άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) για την ενημέρωσή τους σχετικά με τα αποτελέσματα της παρούσας εξέτασης, την

επικαιροποιημένη ένδειξη, την κλινική χρήση των εν λόγω προϊόντων (βραχυχρόνια), καθώς επίσης και για την επισήμανση του κινδύνου γονοτοξικότητας. Ένα σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ) θα υποβληθεί στις εθνικές αρμόδιες αρχές με βάση το συμφωνηθέν χρονοδιάγραμμα, ενώ οι εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) θα υποβάλλονται κάθε 3 έτη. Επιπλέον, η CHMP επανεξέτασε τη συχνότητα υποβολής ΕΠΠΑ για τα φαρμακευτικά προϊόντα συστημικής χρήσης που περιέχουν θειοκολχικοσίδη και ζήτησε την υποβολή των εκθέσεων σε τριετή βάση (έναντι της υποβολής κάθε 13 έτη, όπως συνιστάται επί του παρόντος). Η διαρκής παρακολούθηση οποιουδήποτε σήματος ασφάλειας σχετίζεται με την ανευπλοειδία (ήτοι, τερατογένεση, εμβρυική τοξικότητα/αυτόματες αποβολές, διαταραχή της ανδρικής γονιμότητας και καρκίνος), καθώς και η αναφορά των κυήσεων κρίνονται απαραίτητα μέτρα για τη συλλογή δομημένων δεδομένων σχετικά με την τυχαία έκθεση στο φάρμακο. Υπόδειγμα της ως άνω αναφοράς κυήσεων πρέπει να υποβληθεί μαζί με το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, η δε αναφορά των εν λόγω συλλεχθέντων δεδομένων πρέπει να υποβάλλεται στο πλαίσιο της ΕΠΠΑ.

Επιπλέον, η CHMP ζήτησε τη διενέργεια μελέτης χρήσης του φαρμάκου με σκοπό τον καλύτερο χαρακτηρισμό των πρακτικών συνταγογράφησης που εφαρμόζουν οι αντιπροσωπευτικές ομάδες συνταγογράφων των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων στο πλαίσιο της συνήθους κλινικής χρήσης, καθώς και την αξιολόγηση των βασικών λόγων συνταγογράφησης τους. Αυτή η μελέτη χρήσης του φαρμάκου πρέπει να διενεργηθεί σε διάστημα τριών ετών. Το πρωτόκολλο της μελέτης πρέπει να υποβληθεί μαζί με το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου.

Τέλος, εκπαιδευτικό υλικό για συνταγογράφους και ασθενείς, το οποίο θα επισημαίνει τους κινδύνους και τις προειδοποιήσεις αντιδράσεων γονοτοξικότητας, θα υποβληθεί στις εθνικές αρμόδιες αρχές μαζί με το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Έχοντας λάβει υπόψη τα ανωτέρω, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν θειοκολχικοσίδη και ενδείκνυνται για την ενισχυτική θεραπεία επώδυνων μυϊκών συσπάσεων σε οξεία συμβάματα παθολογοανατομίας που αφορούν τη σπονδυλική στήλη σε ενήλικες και εφήβους από την ηλικία των 16 ετών και άνω παραμένει θετική υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης περιορισμών, προειδοποιήσεων και άλλων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος, πρόσθετων δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης και μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που συμφωνήθηκαν.

Λόγοι για τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν θειοκολχικοσίδη για συστηματική χρήση (βλ. παράρτημα Ι).
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από τις προκλινικές και κλινικές μελέτες, τις μελέτες φαρμακοεπιδημιολογίας, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τη μετεγκριτική εμπειρία σχετικά με την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν θειοκολχικοσίδη για συστηματική χρήση σε ό,τι αφορά τη γονοτοξικότητα.
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν θειοκολχικοσίδη για συστηματική χρήση εξακολουθούν να αποτελούν μια αποτελεσματική ενισχυτική θεραπεία των επώδυνων μυϊκών συσπάσεων σε οξεία συμβάματα παθολογοανατομίας που αφορούν τη σπονδυλική στήλη. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους, τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν θειοκολχικοσίδη για συστηματική χρήση πρέπει να χορηγούνται μόνο σε ασθενείς ηλικίας άνω των 16 ετών, σε οξείες παθήσεις, η δε διάρκεια της θεραπείας περιορίζεται σε 7 (από το στόμα) και 5 (ενδομυϊκά) διαδοχικές ημέρες. Στο πλαίσιο αυτό, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η ένδειξη «*Νόσος του Πάρκινσον και παρκινσονισμός προκαλούμενος από φάρμακα, με ειδική αναφορά στο νευροδυσλεκτικό σύνδρομο*» πρέπει να διαγραφεί, καθώς πρόκειται για χρόνια πάθηση η οποία απαιτεί θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας. Το μέγεθος της συσκευασίας πρέπει να προσαρμοστεί στο νέο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ημερών θεραπείας.
- Η επιτροπή έκρινε επίσης ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα συστηματικής χρήσης που περιέχουν θειοκολχικοσίδη πρέπει να αντενδείκνυνται καθόλη τη διάρκεια της κύησης. Τα εν λόγω προϊόντα πρέπει επίσης να αντενδείκνυνται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη, καθώς και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Επίσης, η CHMP εισηγήθηκε περαιτέρω τροποποιήσεις των πληροφοριών του προϊόντος, περιλαμβανομένων των πληροφοριών για τη γονιμότητα.
- Επίσης, η CHMP συμφώνησε με την ανάγκη ενός σχεδίου διαχείρισης κινδύνου. Επιπροσθέτως, όλοι οι ΚΑΚ των ως άνω προϊόντων πρέπει να υποβάλλουν ΕΠΠΑ μία φορά κάθε τρία έτη. Οι εν λόγω ΕΠΠΑ πρέπει να περιλαμβάνουν αναφορά στην οποία θα συγκεντρώνονται στοιχεία από τη συνεχή παρακολούθηση οποιωνδήποτε σημάτων ασφάλειας σχετίζονται με την ανευπλοειδία, καθώς και από τις περιπτώσεις τυχαίας έκθεσης στο φάρμακο κατά τη διάρκεια κυήσεων.
- Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ανάγκη περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, όπως η διενέργεια μελέτης χρήσης του φαρμάκου με σκοπό τον χαρακτηρισμό των πρακτικών συνταγογράφησης στο πλαίσιο της συνήθους κλινικής χρήσης, καθώς και η παροχή επαρκούς εκπαιδευτικού υλικού για τους ασθενείς και τους συνταγογράφους. Τα εν λόγω μέτρα πρέπει να συμπεριληφθούν στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων συστηματικής χρήσης που περιέχουν θειοκολχικοσίδη και ενδείκνυνται για την ενισχυτική θεραπεία επώδυνων μυϊκών συσπάσεων σε οξεία συμβάματα παθολογοανατομίας που αφορούν τη σπονδυλική στήλη σε ενήλικες και εφήβους, ηλικίας 16 ετών και άνω, παραμένει θετική υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης περιορισμών, προειδοποιήσεων και άλλων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος, πρόσθετων δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης και των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που συμφωνήθηκαν.