Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que contienen tiocolchicósido para uso sistémico (ver Anexo I)

El tiocolchicósido (TCC) es un derivado sulfurado semisintético del colchicósido con actividad farmacológica de relajante muscular. Esta clase de medicamento es uno de los numerosos tratamientos empleados en la actualidad para la lumbalgia inespecífica. El TCC está indicado para el tratamiento de las contracturas musculares dolorosas en diferentes situaciones. En los Estados miembros interesados, los profesionales sanitarios utilizan mucho los medicamentos que contienen TCC y su beneficio es muy reconocido en la práctica clínica (ver Anexo I).

Después de que una empresa interrumpiera un ensayo clínico de fase I con TCC, debido a nuevos datos no clínicos, la agencia italiana de medicamentos (AIFA) solicitó a uno de los titulares de una autorización de comercialización (TAC) de este fármaco que investigara más en profundidad su potencial genotóxico y, en especial el de sus metabolitos; se solicitó al TAC que realizara estudios preclínicos *in vivo* e *in vitro* para estudiar el potencial genotóxico de los metabolitos del TCC. Los resultados obtenidos de los estudios de uno de los metabolitos (el metabolito SL59.0955, M2) suscitaron reservas: los nuevos datos sobre el efecto aneugénico del metabolito M2 del TCC obtenidos de los estudios preclínicos presentados fueron una señal indicativa de potencial genotóxico.

En vista de lo anterior, el 15 de febrero de 2013, Italia solicitó al CHMP, de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, que evaluara las reservas antes mencionadas relativas a la aneuploidía y su impacto en la relación riesgo/beneficio para los medicamentos que contienen TCC destinados al uso sistémico. Se solicitó al CHMP que emitiera un dictamen sobre la necesidad de restringir la indicación de los medicamentos que contienen TCC y/o de tomar otras medidas reguladoras. El 21 de febrero de 2013, el CHMP inició un procedimiento de arbitraje para los medicamentos que contienen TCC.

La aneuploidía (variación del número de cromosomas y pérdida de la heterocigosidad) es reconocida como posible factor de riesgo de cáncer cuando afecta a las células somáticas y de teratogenicidad, toxicidad embrionaria/abortos espontáneos y alteración de la fertilidad masculina cuando afecta a las células germinales.¹ Para valorar este riesgo, los TAC facilitaron un análisis de este potencial genotóxico para cada vía de administración sistémica, junto con un análisis de los posibles factores de riesgo, entre ellos criterios importantes como la dosis y la duración del tratamiento. El CHMP analizó todos los datos sobre la aneuploidía disponibles de los estudios preclínicos y clínicos, la bibliografía y la experiencia posterior a la comercialización de los medicamentos que contienen TCC para uso sistémico cuyo resumen correspondiente se presenta a continuación.

Estudios preclínicos

El desarrollo preclínico del TCC se realizó principalmente durante la década de 1980 y luego se complementó durante la década de 1990 para cumplir con las directrices europeas sobre documentación no clínica para las solicitudes de autorización de comercialización mixtas (CPMP/SWP/799/95) y para investigar un nuevo metabolito activo, el SL18.0740 (M1), identificado en ese momento. En 2001² y 2003³ se publicaron evaluaciones de seguridad posteriores centradas en el potencial de genotoxicidad.

Después de la interrupción del ensayo clínico de fase I con TCC antes mencionada, se siguió investigando el potencial genotóxico del metabolito aglicona SL59.0955 (M2). En 2011 y 2012, se realizaron nuevos estudios relativos a la genotoxicidad del compuesto parental (TCC), su principal metabolito circulante SL18.0740 y el metabolito aglicona SL59.0955.

Datos sobre la genotoxicidad del TCC y su principal metabolito circulante SL18.0740 (M1)

Se realizaron diversos estudios de toxicología genética sobre el TCC y su principal metabolito aglicona 3-O-glucuronidada (SL18.0740) identificado, que es el metabolito activo.

¹ Parry 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002

² Kirkland DJ Et al. 2001

³ Gouy D., 2003

Se concluyó que el M1 (SL18.0740) carece de potencial mutagénico (mutaciones genéticas) y clastogénico (alteración de la estructura del cromosoma), pero puede inducir aneuploidía (alteración del número de cromosomas). Sin embargo, en un estudio de seguimiento (ensayo de micronúcleos *in vivo*) se definió una concentración sin efecto de 39,6 mg/kg. Esta concentración se asoció a una AUC plasmática del M1 de 4.073 ng.h/ml, que es más de 20 veces superior a la exposición al M1 observada en los seres humanos después de una dosis oral de TCC de 8 mg dos veces al día (175 ng.h/ml a los 30 min).

Por lo tanto, basándose en los datos disponibles antes mencionados, el CHMP consideró aceptables los márgenes de seguridad y la relación riesgo/beneficio para el TCC y el SL18.0740 (M1).

Datos sobre la genotoxicidad del metabolito aglicona SL59.0955 (M2)

Dado que no se habían llevado a cabo estudios previos de toxicología genética importantes con el metabolito aglicona SL59.0955, se realizaron estudios complementarios (ensayos de alteración cromosómica) para investigar el perfil genotóxico de este metabolito y su capacidad de inducir aneuploidía no clínica *in vitro* (hasta 600 µg/ml) e *in vivo* (hasta 150 mg/kg):

- un ensayo de micronúcleos (MN) *in vitro* en un cultivo primario de linfocitos humanos con el metabolito aglicona (SL59.0955), con tinción del centrómero (Whitwell J., 2012);
- un ensayo de de micronúcleos *in vivo* en médula ósea de rata, tras la administración del metabolito aglicona (SL59.0955) por vía oral a ratas con tinción del centrómero y con una evaluación completa de la exposición al SL59.0955 y al metabolito aglicona 3-O-glucuronidada (SL18.0740) para evaluar mejor el umbral de exposición (Wase K., octubre de 2012).

En el ensayo de micronúcleos *in vitro* en linfocitos humanos se demostró que el M2 indujo la aparición de micronúcleos en los linfocitos de sangre periférica humanos cultivados en todas las condiciones de tratamiento. En el análisis mecanístico posterior mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) con sondas Pan de DNA centromérico, se demostró que los micronúcleos se generaban predominantemente por mecanismos aneugénicos (anomalía del número de cromosomas) en todas las condiciones de tratamiento; la aneuploidía se confirmó claramente por la tinción del centrómero.

En las condiciones del ensayo, también se tuvieron en cuenta el nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) máximo y el nivel con efecto adverso observable (LOAEL) mínimo; pero, aunque se considera que la no disyunción cromosómica (CND) es la variable más apropiada a investigar cuando se buscan efectos con dosis baja de sustancias tóxicas para el huso, no fue posible extraer conclusiones sobre la dosis umbral para inducir aneuploidía.

En el ensayo de micronúcleos *in vivo* en médula ósea de rata, después de la administración de M2 oral una vez al día durante dos días consecutivos en dosis de 25, 50, 70, 100 o 150 mg/kg/día, el resultado del ensayo de micronúcleos de médula ósea de rata fue negativo en los machos. En las hembras, se observó una respuesta positiva en dosis de 25, 50, 70 y 100 mg/kg/día según la media del grupo y los datos individuales. Se sabe que por encima de cierto nivel de exposición se producen mecanismos genotóxicos, como la aneuploidía, que afectan a la división celular y a objetivos diferentes al DNA. Pero no se determinó un NOAEL para los efectos aneugénicos en las ratas hembra (LOEL = 25 mg/kg) y tampoco se observó un efecto claro de la dosis debido a que las diferencias en la exposición a 3-desmetiltiocolchicina (SL59.0955) fueron muy leves (AUC₀₋₂₄ y C_{max}) con las distintas dosis en machos y hembras. También, entre los machos y las hembras solo se produjo una ligera diferencia de exposición por sexo. Por lo tanto, no fue posible calcular un margen de seguridad. El efecto aneugénico se observó con un LOEL que correspondió a solo 1,6 veces la C_{max} humana y a 4,1 veces la AUC (8 mg dos veces al día, por vía oral).

Después de la administración parenteral, se prevé que la concentración plasmática del M2 sea muy inferior, ya que con la administración oral la transformación a M2 se produce principalmente por metabolismo intestinal. Sin embargo, no se sabe si la exposición al M2 sería inferior al umbral de aneugenicidad (con un margen de seguridad suficiente), ya que este metabolito no se analizó en los estudios de cinética clínica disponibles.

En conclusión, los resultados de los estudios preclínicos antes mencionados demostraron que el M2 (SL59.0955) indujo la formación de micronúcleos *in vitro* e *in vivo*, por medio de un mecanismo predominantemente aneugénico en todas las condiciones de tratamiento. En los dos estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo* realizados, los resultados (aumento de la incidencia de células

micronucleadas) se observaron con concentraciones/exposiciones próximas a las medidas en seres humanos a las dosis terapéuticas. Por lo tanto, el CMP consideró que los datos disponibles permiten confirmar un claro efecto aneugénico del metabolito M2 del tiocolchicósido a concentraciones 4 veces superiores a la exposición humana en plasma después de un tratamiento oral con TCC de 8 mg dos veces al día (dosis recomendada) y partiendo de una dosis de 25 mg/kg. Los datos presentados no permitieron establecer una NOEL para la aneuploidía, de manera que no se excluye la posibilidad de riesgo para los seres humanos.

Seguridad clínica

Los TAC presentaron las notificaciones de los ensayos clínicos y las espontáneas de la actividad posterior a la comercialización.

Estudios clínicos

En una revisión de los estudios clínicos y la bibliografía, no se encontraron casos de cáncer, anomalías congénitas, abortos espontáneos o alteración de la fertilidad masculina.

Experiencia posterior a la comercialización

Los casos espontáneos de la experiencia posterior a la comercialización se recogieron a partir de las notificaciones registradas en dos bases de datos globales de farmacovigilancia de los TAC (fechas de corte: 15 de febrero de 2013 y 29 de abril de 2013, respectivamente).

En la primera base de datos, se notificaron 11 casos secundarios a una exposición durante el embarazo:

- seis casos de anomalía congénita (es decir, uno de malformaciones múltiples que terminó con interrupción, uno de hipoplasia pulmonar, uno de fisura palatina, uno de espina bífida, uno de síndrome de Poland y uno de conducto arterioso permeable).
- cuatro casos de aborto espontáneo,
- un caso de amenaza de parto prematuro.

En los casos clínicos notificados entre 2004 y el 29 de abril de 2013 de la segunda base de datos se observaron 23 casos secundarios a exposición embrionaria y/o fetal:

- 20 casos debidos a exposición durante el periodo embrionario, de los cuales:
 - dos casos de efectos teratógenos (malformaciones) asociadas a la exposición al principio del embarazo (el primer trimestre es el periodo durante el que el riesgo es mayor),
 - cuatro casos que terminaron con interrupción del embarazo (3 abortos espontáneos y un aborto voluntario no debido a razones médicas),
 - cinco casos con una evolución favorable (sin efecto en el recién nacido)
 - nueve casos con evolución desconocida del embarazo debido a la falta de documentación.
- 1 caso debido a la exposición durante el periodo fetal (es decir, un caso de efectos fetotóxicos que afectó al crecimiento fetal o neonatal, o a la maduración histológica o funcional de los órganos en su lugar (el periodo durante el que comienza el mayor riesgo en el segundo trimestre de embarazo),
- y 2 casos con periodo de exposición desconocido:
 - 1 caso de efectos teratógenos (malformaciones) asociados a exposición al principio del embarazo,
 - 1 caso con evolución desconocida del embarazo debido a la falta de documentación.

No se registraron casos de efectos neonatales asociados a la exposición al final del embarazo o durante el parto.

El CHMP considera que las pruebas clínicas entre los casos notificados por los TAC relativas a la aparición de aneuploidía en seres humanos no permiten extraer conclusiones definitivas. La aneuploidía es una característica frecuente en las células cancerosas. Sin embargo, todavía no se ha comprobado si la aneuploidía es una causa contribuyente o meramente una consecuencia de la transformación neoplásica. Además, la falta de pruebas de la correlación entre el uso de TCC y el cáncer puede deberse a la dificultad de establecer una relación causal entre el medicamento y el efecto, que puede producirse años después de la administración. En la mayoría de los casos, el tratamiento es a corto plazo y no está asociado a la percepción de un aumento del riesgo de cáncer por parte de los médicos o los pacientes; por lo tanto, es difícil establecer una relación causal entre la aparición del cáncer y el tratamiento.

El CHMP también observó que el número limitado de casos de malformaciones/toxicidad fetoembrionaria puede deberse al hecho de que, en la mayoría de los Estados miembros, el medicamento está contraindicado en el embarazo.

Teniendo en cuenta todos los datos, el CHMP consideró que no es posible excluir la causalidad y que, por motivos teóricos, se debe considerar la aneuploidía como un factor de riesgo de cáncer.

Por lo tanto, la opinión del CHMP fue que deben tomarse medidas de minimización de riesgos para hacer frente a los riesgos de teratogenicidad, embriotoxicidad/abortos espontáneos, afectación de la fertilidad masculina y cáncer.

- En primer lugar, como se ha demostrado que el metabolito M2 del TCC es aneugénico a niveles de exposición próximos a los de la exposición terapéutica humana, el CHMP consideró que se debe restringir la dosis (a 8 mg dos veces al día por vía oral y a 4 mg dos veces al día por vía IM) y evitarse el uso a largo plazo. A ese respecto, la opinión del CHMP fue que se debe eliminar la indicación «*Enfermedad de Parkinson y parkinsonismo iatrogénico con consideración especial del síndrome neuroléptico*» ya que se trata de una indicación de uso crónico. El CHMP también consideró que el uso del TCC debe evitarse durante la pubertad (12 a 16-18 años) debido al posible riesgo para la fertilidad. Por lo tanto, el uso del medicamento debe limitarse a las enfermedades agudas en pacientes mayores de 16 años; en consecuencia, se respaldó actualizar el RCP con restricción del uso y de la duración del tratamiento. Basándose en el uso habitual en situaciones agudas, se incluyeron otras recomendaciones posológicas como la limitación de la duración del tratamiento a 7 días en caso de administración oral y a 5 días en caso de administración IM; también se recomendó incluir una referencia a la dosis máxima permitida. Por último, se exige respetar un intervalo de 12 horas entre 2 administraciones consecutivas en vista de la semivida de eliminación del metabolito M2. Las secciones correspondientes de la información sobre el producto se actualizaron en consecuencia. Además, el CHMP opinó que debe limitarse el tamaño del envase de acuerdo con la nueva pauta de días de tratamiento recomendada (hasta 30 comprimidos o cápsulas de 4 mg/envase, hasta 14 comprimidos o cápsulas de 8 mg/envase y hasta 10 viales/ampollas).
- La teratogenicidad se clasifica como un riesgo identificado importante. Para contrarrestar los riesgos de teratogenicidad y toxicidad embrionaria/abortos espontáneos, el CHMP convino en contraindicar el TCC durante todo el periodo de embarazo, durante la lactancia y en mujeres en edad fértil que no usan métodos anticonceptivos. También respaldó introducir modificaciones en las secciones de advertencias y de embarazo y lactancia de la información sobre el producto.
- La carcinogenicidad y la alteración de la fertilidad se clasifican como riesgos potenciales importantes. Con respecto al riesgo de infertilidad masculina: se sabe que una elevada aneuploidía en los espermatozoides está asociada a infertilidad masculina. Sin embargo, suscita más reserva la relación con el riesgo de anomalías fetales debidas a la aneuploidía elevada en los espermatozoides que la infertilidad masculina en sí. Dadas las condiciones de tratamiento con el TCC (corto plazo, posible aneugénico a las dosis máximas), los efectos sobre la infertilidad masculina pueden ser bajos y cabe esperar que la recuperación a los niveles normales sea rápida. Se acordó una modificación de la información sobre el producto para responder a esta reserva.
- Finalmente, las pruebas de carcinogenicidad de los aneugénicos son escasas. En general el aumento significativo del riesgo de cáncer depende de la exposición/administración a largo plazo/crónica del aneugénico. La carcinogenicidad supone un riesgo potencial importante.

El CHMP consideró adecuadas las medidas de minimización de riesgo propuestas para contrarrestarlo (indicación limitada a enfermedades agudas, tratamiento de duración limitada a siete días consecutivos y evitar el uso prolongado).

El CHMP consideró que era necesario enviar una comunicación directa a los profesionales sanitarios (CHPC) para informarles del resultado de la presente revisión, que incluya la indicación actualizada y el uso clínico de estos medicamentos (corto plazo) y que señale el riesgo de genotoxicidad. Se presentará un plan de gestión de riesgos (PGR) a las autoridades nacionales competentes conforme al calendario acordado y se presentarán informes periódicos de seguridad actualizados (PSUR) cada 3 años. Además, el CHMP revisó la frecuencia de los PSUR para los medicamentos que contienen TCC para uso sistémico y solicitó que los PSUR se presenten cada tres años (en lugar de cada 13 años como se recomienda actualmente). Debe efectuarse una vigilancia continua de cualquier señal de seguridad correlacionado con la aneuploidía (es decir, teratogenicidad, toxicidad embriofetal /aborto espontáneo, alteración de la fertilidad masculina y cáncer) y de las notificaciones de embarazo para recoger datos estructurados sobre la exposición accidental al fármaco. En el plan de gestión de riesgos (PRG) debe facilitarse una maqueta del formulario de notificación de embarazos antes mencionado y debe presentarse un informe sobre estos datos recogidos en los PSUR.

Además, el CHMP solicitó que se realizara un estudio sobre el consumo de los fármacos para caracterizar mejor las prácticas de prescripción para estos medicamentos durante el uso clínico habitual en grupos representativos de los profesionales sanitarios que los recetan y para evaluar las principales razones para la prescripción. Este estudio debe realizarse durante un periodo de tres años. El protocolo del estudio debe facilitarse dentro del PGR.

Por último, también se presentará a las autoridades nacionales competentes, dentro del PGR, el material educativo para los profesionales sanitarios y para los pacientes que señale los riesgos y las advertencias de reacciones de genotoxicidad.

Relación riesgo/beneficio

Habiendo considerado lo anterior, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen TCC indicados como tratamiento complementario de las contracturas musculares en la patología dorsal aguda en adultos y adolescentes a partir de los 16 años sigue siendo favorable, sujeta a las restricciones, las advertencias y otras modificaciones a la información sobre el producto, las actividades adicionales de farmacovigilancia y las medidas de minimización de riesgos acordadas.

Motivos para mantener la autorización de comercialización

Considerando que

- El Comité analizó el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen tiocolchicósido para uso sistémico (ver Anexo I).
- El Comité consideró todos los datos disponibles de los estudios preclínicos, los estudios clínicos, los estudios farmacoepidemiológicos, la bibliografía publicada, la experiencia de la actividad posterior a la comercialización sobre la seguridad de los medicamentos que contienen tiocolchicósido para uso sistémico con respecto a su genotoxicidad.
- El Comité consideró que los medicamentos que contienen tiocolchicósido para uso sistémico siguen siendo un tratamiento complementario eficaz para las contracturas musculares dolorosas en la patología dorsal aguda. Sin embargo, habiendo considerado los riesgos, los medicamentos que contienen tiocolchicósido para uso sistémico solo se deben administrar a pacientes mayores de 16 años para enfermedades agudas, con una duración del tratamiento limitada a 7 días (oral) y 5 días (IM) consecutivos. A ese respecto, la opinión del CHMP era que se debe eliminar la indicación «*Enfermedad de Parkinson, parkinsonismo iatrogénico, con consideración especial del síndrome neuroléptico*» ya que se trata de una enfermedad crónica y requiere un tratamiento más prolongado. El tamaño del envase se debe adaptar a la nueva pauta de días de tratamiento.
- El Comité también consideró que los medicamentos que contienen tiocolchicósido para uso sistémico se deben contraindicar durante todo el periodo del embarazo. Estos productos también se deben contraindicar en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos y durante la lactancia. El CHMP también recomendó otras modificaciones a la información sobre el producto que incluyen información sobre la fertilidad.
- El CHMP también convino en la necesidad de aplicar un PGR. Además, todos los TAC deben presentar PSUR de estos productos cada tres años. Los PSUR deben incluir un informe que recopile la vigilancia continua de cualquier señal de seguridad correlacionada con la aneuploidía y de los embarazos con exposición accidental al fármaco.
- El Comité concluyó que se necesitaban medidas de minimización de riesgo adicionales, como un estudio sobre el consumo de los fármacos, para caracterizar las prácticas de prescripción durante un uso clínico habitual, y que se deben elaborar materiales educativos para los pacientes y los profesionales sanitarios. Estas medidas se deben incluir en el PGR.

El CHMP, en consecuencia, concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen tiocolchicósido para uso sistémico como tratamiento complementario de las contracturas musculares en la patología dorsal aguda en adultos y adolescentes a partir de los 16 años sigue siendo favorable, sujeta a las restricciones, las advertencias y otras modificaciones a la información sobre el producto, las actividades adicionales de farmacovigilancia y las medidas de minimización de riesgos acordadas.