

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das
Autorizações de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo tiocolquicosido para uso sistémico (ver Anexo I)

O tiocolquicosido (TCC) é um derivado do colquicosido sulfurado semissintético com uma atividade farmacológica de relaxante muscular. Os relaxantes musculares são um dos muitos tratamentos atualmente utilizados para o tratamento da dor lombar inferior não específica. O TCC é indicado no tratamento de contraturas musculares dolorosas em diferentes cenários. Amplamente utilizado pelos prescritores nos Estados-Membros envolvidos (ver Anexo I), os benefícios dos medicamentos contendo TCC são reconhecidos na prática clínica.

Após a suspensão por uma empresa de um ensaio clínico de fase I com TCC devido a novos achados não clínicos, a Agência de Medicamentos italiana (AIFA) solicitou a um dos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (titular da AIM) do TCC que investigasse adicionalmente o potencial genotóxico do TCC e, mais especificamente, dos seus metabolitos. De facto, foi pedido ao titular da AIM que efetuasse estudos pré-clínicos *in vivo* e *in vitro* para abordar a potencial genotoxicidade dos metabolitos do TCC. Os resultados obtidos no estudo de um dos metabolitos (metabolito SL59.0955, M2) geraram preocupações: novos dados relativos ao efeito aneugénico do metabolito M2 do TCC provenientes dos estudos pré-clínicos submetidos forneceram um sinal de potencial genotóxico.

Face ao acima exposto, em 15 de fevereiro de 2013, a Itália solicitou ao CHMP, ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, que avaliasse as supramencionadas preocupações ligadas à aneuploidia e ao seu impacto na relação risco-benefício relativamente aos medicamentos contendo TCC para uso sistémico. Foi pedido ao CHMP que fornecesse o seu parecer sobre se a indicação dos medicamentos contendo TCC para uso sistémico deveria ser restringida e/ou se deveriam ser tomadas outras medidas regulamentares. Em 21 de fevereiro de 2013, o CHMP deu início a um procedimento de consulta para os medicamentos contendo TCC.

A aneuploidia (variação do número de cromossomas e perda de heterozigosidade) é reconhecida como um potencial fator de risco de cancro com impacto nas células somáticas, e teratogenicidade, embriotoxicidade/abortos espontâneos e redução da fertilidade masculina com impacto nas células germinativas¹. Para fins de revisão deste risco, os titulares das AIM forneceram uma análise deste potencial genotóxico para cada via de administração sistémica, juntamente com uma análise dos possíveis fatores de risco, incluindo critérios relevantes, como a dose e a duração do tratamento. O CHMP reviu todos os dados disponíveis provenientes dos estudos pré-clínicos e clínicos, literatura e experiência pós-comercialização no mercado relativos à aneuploidia relativamente aos medicamentos contendo TCC para uso sistémico. Segue-se a apresentação de um resumo relevante.

Estudos pré-clínicos

O desenvolvimento pré-clínico do TCC foi realizado essencialmente durante a década de 80, tendo sido posteriormente complementado na década de 90, para respeitar as normas orientadoras europeias relativas à documentação não clínica para pedidos mistos de Autorizações de Introdução no Mercado (CPMP/SWP/799/95), e ainda para investigar um novo metabolito ativo, o SL18.0740 (M1), identificado nessa altura. Foram iniciadas subseqüentes avaliações de segurança centradas no potencial genotóxico em 2001² e 2003³.

Após a suspensão do ensaio clínico de fase I supramencionado com o TCC, o potencial genotóxico do metabolito aglicona SL59.0955 (M2) foi adicionalmente investigado. Em 2011 e 2012 foram realizados novos estudos relativamente à genotoxicidade do composto principal (TCC), do principal metabolito circulante SL18.0740 e do metabolito aglicona SL59.0955.

Dados de genotoxicidade do TCC e do metabolito circulante principal SL18.0740 (M1)

Foram efetuados diversos estudos de toxicologia genética no TCC e respetivo metabolito principal identificado como aglicona 3-O-glucuronidado (SL18.0740), ou seja, o metabolito ativo.

Concluiu-se que o M1 (SL18.0740) se apresenta desprovido de potencial mutagénico (mutações genéticas) e clastogénico (lesões cromossómicas estruturais), embora tenha capacidade para induzir aneuploidia (lesões cromossómicas numéricas). Contudo, um estudo de seguimento (teste do

¹ Parry 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002

² Kirkland DJ Et al. 2001

³ Gouy D., 2003

micronúcleo *in vivo*) definiu um nível sem efeito de 39,6 mg/kg. Este nível foi associado à AUC plasmática do M1 de 4073 ng.h/ml, ou seja, mais de 20 vezes a exposição a M1 observada no ser humano após uma dose oral de 8 mg bid de TCC (175 ng.h/ml aos 30 minutos).

Por conseguinte, com base nos dados disponíveis supraindicados, o CHMP considerou aceitáveis as margens de segurança e a relação benefício-risco do TCC e do SL18.0740 (M1).

Dados de genotoxicidade do metabolito aglicona SL59.0955 (M2)

Considerando que não tinham sido previamente realizados estudos relevantes de toxicologia genética com o metabolito aglicona SL59.0955, foram efetuados estudos complementares (ensaios de lesões cromossômicas) com o propósito de se estudar o perfil genotóxico deste metabolito e a sua capacidade para induzir aneuploidia em testes não clínicos *in vitro* (até 600 µg/ml) e *in vivo* (até 150 mg/kg):

- um teste do micronúcleo (MN) *in vitro* em culturas primárias de linfócitos humanos com o metabolito aglicona (SL59.0955), com coloração do centrômero (Whitwell J., 2012);
- um teste MN *in vivo* em medula óssea de rato após a administração do metabolito aglicona (SL59.0955) por via oral em ratos com coloração do centrômero e com uma avaliação completa da exposição ao SL59.0955 e ao metabolito aglicona 3-O-glucuronidado (SL18.0740) de modo a avaliar da melhor forma o limiar de exposição (Wase K., outubro 2012).

O teste MN *in vitro* em linfócitos humanos demonstrou que o M2 induziu micronúcleos em linfócitos de sangue periférico humano de cultura em todas as condições de tratamento. A subsequente análise mecanística com o uso de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) com sondas de ADN pancentroméricas veio mostrar que os micronúcleos eram predominantemente gerados por meio de um mecanismo aneugénico (anomalia cromossômica numérica) em todas as condições de tratamento. A aneuploidia foi claramente confirmada por coloração centromérica.

Nas condições de ensaio, o nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) e o nível mínimo sem efeitos adversos observados (LOAEL) foram também considerados mas, embora confirmando que a não disjunção cromossômica (CND) é o parâmetro de avaliação final mais adequado a estudar quando se investigam os efeitos de dose baixa das toxinas de fuso, não foi possível chegar a qualquer conclusão quanto à busca de doses limiares para indução da aneuploidia.

No teste MN *in vivo* em medula óssea de rato, após a administração oral de M2 uma vez por dia durante dois dias consecutivos nas doses de 25, 50, 70, 100 ou 150 mg/kg/d, o teste do micronúcleo na medula óssea de ratos teve um resultado negativo nos machos. Nas fêmeas, observou-se uma resposta positiva nas doses de 25, 50, 70 e 100 mg/kg/d com base na média do grupo e em dados individuais. Sabe-se que, acima de um determinado limiar de exposição, ocorrem mecanismos genotóxicos, como a aneuploidia, que envolvem divisão celular e alvos não ADN. Contudo, em ratos fêmea, não se identificou qualquer NOAEL a nível de efeitos aneugénicos (LOEL = 25 mg/kg) e não se observou um efeito claro ligado à dose, porque apenas se observou uma ligeira diferença a nível da exposição (AUC₀₋₂₄ e C_{max}) com 3-demetilticolcicina (SL59.0955) entre as diferentes doses em machos e fêmeas. Além disso, os machos e as fêmeas apresentaram apenas uma ligeira diferença de género a nível da exposição. Deste modo, não foi possível calcular qualquer margem de segurança. O efeito aneugénico foi observado no nível LOEL, correspondendo apenas a 1,6 x C_{max} e 4,1 x AUC humanas (8 mg bid, *Per Os* (PO)).

Após o uso parentérico, prevê-se que a concentração plasmática do M2 seja substancialmente inferior, na medida em que a transformação de M2 ocorre após a administração oral essencialmente por metabolismo intestinal. Contudo, na medida em que o M2 não foi analisado nos estudos clínicos cinéticos disponíveis, não se sabe se a exposição ao M2 será inferior a um limiar de aneugenicidade (incluindo uma margem de segurança suficiente).

Em conclusão, os resultados dos estudos pré-clínicos supra mencionados demonstraram que o M2 (SL59.0955) induziu micronúcleos *in vitro* e *in vivo*, gerados através de um mecanismo predominantemente aneugénico em todas as condições de tratamento. Nos dois estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* realizados, os achados (aumento da incidência de células micronucleadas) foram observados em concentrações/exposições próximas das exposições medidas nos seres humanos com doses terapêuticas. Por conseguinte, o CHMP considerou que os dados disponíveis permitem confirmar um claro efeito aneugénico do metabolito M2 do tiocolquicosido em concentrações que são 4 vezes superiores à exposição humana no plasma após tratamento com 8 mg TCC bid por via oral (dose recomendada) e a partir de 25 mg/kg dose. Os dados apresentados não permitiram estabelecer um nível NOEL para a aneuploidia, não excluindo, deste modo, o potencial para um risco humano.

Segurança clínica

Os titulares das AIM apresentaram ensaios clínicos e notificações espontâneas pós-comercialização.

Estudos clínicos

Não foram recuperados casos de cancro, anomalias congénitas, aborto espontâneo e redução da fertilidade masculina numa análise de ensaios clínicos e literatura.

Experiência pós-comercialização

Foram recolhidos casos espontâneos pós-comercialização com base nas notificações registadas em duas bases de dados globais de farmacovigilância do titular da AIM (datas de *cutoff* de 15 de fevereiro de 2013 e 29 de abril de 2013, respetivamente).

Na primeira base de dados, foram notificados 11 casos secundários à exposição durante a gravidez:

- seis casos de anomalias congénitas (ou seja, um caso de malformações múltiplas causadoras de aborto, um caso de hipoplasia pulmonar, um caso de fenda palatina, um caso de espinha bífida, um caso de síndrome de Poland e um caso de canal arterial aberto),
- quatro casos de aborto espontâneo,
- um caso de ameaça de parto prematuro.

As notificações de análise de casos desde 2004 até 29 de abril de 2013 da segunda base de dados referiram 23 casos secundários à exposição durante a gravidez e/ou exposição *in utero*:

- 20 casos provocados por exposição durante o período embrionário, dos quais:
 - dois casos de efeitos teratogénicos (malformações) associados à exposição no início da gravidez (o primeiro trimestre é o período durante o qual o risco é maior),
 - quatro casos que resultaram na interrupção da gravidez (3 abortos espontâneos e um aborto voluntário não por motivo médico),
 - cinco casos com uma evolução favorável (nenhum efeito no recém-nascido),
 - nove casos com uma evolução desconhecida da gravidez devido a falta de documentação.
- 1 caso provocado por exposição durante o período fetal (ou seja, um caso de efeitos fetotóxicos que resultaram num tipo fetal ou neonatal de impacto no crescimento), ou maturação histológica ou funcional dos órgãos no lugar (o período durante o qual começa o maior risco no segundo quarto da gravidez),
- e 2 casos com um período de exposição desconhecido:
 - 1 caso de efeitos teratogénicos (malformações) associados à exposição no início da gravidez,
 - 1 caso com uma evolução desconhecida da gravidez devido a falta de documentação.

Não se registou qualquer caso de efeitos neonatais relacionados com a exposição ocorrida no final da gravidez ou durante o parto.

O CHMP considera que a evidência clínica obtida nos casos notificados pelos titulares das AIM relativamente às consequências da aneuploidia nos seres humanos não permite chegar a conclusões definitivas. A aneuploidia é uma característica comum das células cancerígenas. Contudo, é ainda objeto de controvérsia se a aneuploidia é uma causa contribuidora ou uma mera consequência da transformação neoplásica. Além disso, a falta de evidência para a correlação entre o uso do TCC e o cancro pode dever-se à dificuldade em estabelecer uma relação causal entre o medicamento e o efeito, o qual pode ocorrer vários anos após a ingestão. Na maioria dos casos, o tratamento destina-se a um uso de curta duração e não está associado à perceção de risco cancerígeno elevado, quer pelos médicos quer pelos doentes. Por conseguinte, torna-se difícil estabelecer uma relação causal entre a ocorrência de cancro e o tratamento.

O CHMP constatou ainda que o número limitado de casos de malformações/toxicidades embriofetais se pode dever ao facto de, na maioria dos Estados-Membros, o medicamento ser contra-indicado na gravidez.

Tomando em conta a totalidade dos dados, o CHMP considerou não ser possível excluir a causalidade e que a aneuploidia deveria ser tida como um fator de risco para o cancro com base em fundamentos teóricos.

Por conseguinte, o CHMP considerou ser necessário implementar medidas de minimização dos riscos (MMR) para abordar os riscos de teratogenicidade, embriotoxicidade/abortos espontâneos, redução da fertilidade masculina e cancro.

- Primeiro, considerando que foi demonstrado que o metabolito M2 do TCC é aneugénico com níveis de exposição próximos da exposição terapêutica humana, o CHMP considerou que a dose deve ser restringida (para 8 mg bid PO e 4 mg bid IM) e a utilização de longa duração evitada. Nesse ponto, o CHMP considerou que a indicação na «doença de Parkinson e Parkinsonismo induzido por medicamento, com consideração especial para a síndrome neurodisléctica» deve ser removida, dado que esta é uma indicação para um uso crónico. O CHMP considerou também que a utilização do TCC deve ser evitada durante a puberdade (12 a 16-18 anos) devido ao potencial risco para a fertilidade. A utilização do medicamento deve, por conseguinte, ser limitada a patologias agudas em doentes com idade superior a 16 anos; um RCM atualizado, com restrição para o uso e duração da terapêutica, foi aprovado em conformidade. Com base na utilização habitual em cenários agudos, foram incluídas outras recomendações para a posologia, como a limitação da duração do tratamento para 7 dias no caso de administração oral e para 5 dias no caso de administração IM; foi também recomendada uma referência à dose máxima admissível. Por último, foi solicitado um intervalo de 12 horas entre 2 administrações consecutivas, tendo em conta a semivida de eliminação do metabolito M2. As correspondentes secções da informação do medicamento foram atualizadas em conformidade. Além disso, o CHMP considerou que o tamanho da embalagem se deve restringir, de acordo com o novo esquema de dias de tratamento recomendado (até 30 comprimidos ou cápsulas/embalagem de 4 mg, até 14 comprimidos ou cápsulas/embalagem de 8 mg e até 10 frascos/ampolas).
- A teratogenicidade é classificada como um importante risco identificado. Para abordar os riscos de teratogenicidade e embriotoxicidade/abortos espontâneos, o CHMP concordou em contra-indicar o uso do TCC durante o período total da gravidez, durante o período de amamentação e em mulheres em idade fértil que não utilizam contraceção. Foram também aprovadas alterações nas secções dedicadas às advertências e à gravidez e aleitamento da informação do medicamento.
- A carcinogenicidade e a fertilidade reduzida são consideradas importantes riscos potenciais. Relativamente ao risco de infertilidade masculina: sabe-se que a aneuploidia cromossómica espermiática elevada está associada a infertilidade masculina. Contudo, foram geradas mais preocupações relativamente ao potencial risco de anomalias fetais causadas mais por aneuploidia cromossómica elevada do que pela infertilidade masculina *per se*. Considerando as condições de tratamento com o TCC (curta duração, potencialmente aneugénico nas doses máximas), os efeitos na fertilidade masculinas serão baixos, sendo de prever uma recuperação rápida para os níveis normais. Para abordar esta preocupação, acordou-se introduzir uma alteração na informação do medicamento.
- Por último, a evidência de carcinogenicidade dos aneugénicos é limitada. Um risco de cancro significativamente mais elevado dependerá, de um modo geral, da exposição/dosagem a longo prazo/crónica com o aneugénico. A carcinogenicidade constitui um importante risco potencial. Para abordá-la, as MMR propostas (indicação limitada a patologias agudas, duração do tratamento limitada a sete dias consecutivos e não utilização a longo prazo) foram consideradas adequadas pelo CHMP.

O CHMP considerou ser necessária uma Comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde (DHPC), para informá-los do resultado da presente revisão, incluindo a indicação atualizada, o uso clínico para estes medicamentos (de curta duração) e para realçar o risco genotóxico. Um plano de gestão dos riscos (PGR) será submetido às autoridades nacionais competentes em conformidade com os calendários acordados e os relatórios periódicos de segurança (RPS) serão submetidos de 3 em 3

anos. Além disso, o CHMP reviu a frequência dos RPS relativamente aos medicamentos contendo TCC para uso sistêmico e solicitou a apresentação dos mesmos de 3 em 3 anos (em vez de 13 em 13 anos, como atualmente recomendado). Deve realizar-se uma monitorização contínua de qualquer sinal de segurança correlacionado com a aneuploidia (ou seja, teratogenicidade, toxicidade embriofetal/aborto espontâneo, redução da fertilidade masculina e cancro) e gravidez por forma a recolher dados estruturados relativos à exposição acidental ao medicamento. O PGR deve fornecer um protótipo do formulário de notificação de gravidez supramencionado e os RPS devem incluir um relatório relativo a esses dados recolhidos.

Adicionalmente, o CHMP solicitou a realização de um estudo de utilização do medicamento (DUS) para melhor caracterizar as práticas prescritoras para estes medicamentos durante a utilização clínica típica em grupos representativos de prescritores, e ainda para avaliar os principais motivos da prescrição. Este DUS deve ser realizado ao longo de um período de três anos. O protocolo do estudo deve ser fornecido no PGR.

Por último, será também fornecido às autoridades nacionais competentes, no âmbito do PGR, material educacional para prescritores e para doentes que realça os riscos e as advertências das reações de genotoxicidade.

Relação benefício-risco

Considerando o referido acima, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo tiocolquicosido indicado como tratamento adjuvante das contraturas musculares dolorosas na patologia aguda da coluna em adultos e adolescentes com idade superior a 16 anos continua a ser favorável, sujeito às restrições, advertências, outras alterações na informação do medicamento, atividades adicionais de farmacovigilância e MMR acordadas.

Fundamentos para a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que:

- O Comité teve em conta o procedimento efetuado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, para os medicamentos contendo tiocolquicosido para uso sistémico (ver Anexo I).
- O Comité reviu todos os dados disponíveis derivados de estudos pré-clínicos, estudos clínicos, estudos farmacoepidemiológicos, literatura publicada e experiência pós-comercialização no mercado relativos à segurança dos medicamentos contendo tiocolquicosido para uso sistémico em termos de genotoxicidade.
- O Comité considerou que os medicamentos contendo tiocolquicosido para uso sistémico continuam a ser um tratamento adjuvante eficaz das contraturas musculares dolorosas na patologia aguda da coluna. Contudo, depois de analisar os riscos, concluiu que os medicamentos contendo tiocolquicosido para uso sistémico só devem ser administrados a doentes com idade superior a 16 anos em patologias agudas, com uma duração do tratamento limitada a 7 (oral) e 5 (IM) dias consecutivos. Nesse ponto, o CHMP considerou que a indicação na «*doença de Parkinson e Parkinsonismo induzido por medicamento, com consideração especial para a síndrome neurodisléctica*» deve ser removida, dado que esta é uma patologia crónica que requer uma duração de tratamento mais longa. O tamanho da embalagem deve ser adaptado à nova duração recomendada para o tratamento.
- O Comité considerou ainda que os medicamentos contendo tiocolquicosido para uso sistémico devem ser contraindicados durante o período total da gravidez. Estes medicamentos devem ser também contraindicados nas mulheres em idade fértil que não utilizam contraceção e durante o período de aleitamento. O CHMP recomendou igualmente alterações adicionais na informação do produto, incluindo informações relativas à fertilidade.
- O CHMP concordou ainda com a necessidade de um PGR. Além disso, todos os titulares das AIM destes medicamentos devem apresentar RPS de 3 em 3 anos. Estes RPS devem incluir um relatório que compile a monitorização contínua de qualquer sinal de segurança correlacionado com a aneuploidia e a gravidez em caso de exposição accidental ao medicamento.
- O Comité considerou serem necessárias medidas adicionais de minimização dos riscos, tais como um estudo de utilização do medicamento destinado a caracterizar as práticas prescritoras durante a utilização clínica típica, bem como o desenvolvimento de materiais educacionais adequados para doentes e prescritores. Estas medidas devem ser incluídas no PGR.

Por conseguinte, o Comité concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo tiocolquicosido indicado como tratamento adjuvante das contraturas musculares dolorosas na patologia aguda da coluna em adultos e adolescentes com idade superior a 16 anos continua a ser favorável, sujeito às restrições, advertências, outras alterações na informação do medicamento, atividades adicionais de farmacovigilância e medidas de minimização dos riscos acordadas.