

Anexa II

Concluzii științifice și motivele modificării termenilor autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele care conțin tiocolchicozidă pentru uz sistemic (vezi anexa I)

Tiocolchicozida (TCC) este un derivat semisintetic sulfurat al colchicozidei, cu activitate farmacologică de miorelaxare. Administrarea miorelaxanțelor reprezintă unul dintre numeroasele tratamente utilizate în prezent în gestionarea terapeutică a durerilor lombare nespecifice. Utilizarea TCC este indicată în tratamentul contracturilor musculare dureroase cu diverse localizări. Beneficiile medicamentelor care conțin TCC sunt recunoscute în practica clinică, fiind utilizate la scară largă de medicii prescriptori din statele membre interesate (vezi anexa I).

În urma întreruperii unui studiu clinic de fază I cu TCC de către o companie, datorită noilor rezultate nonclinice, agenția italiană de reglementare în domeniul medicamentelor (AIFA) a solicitat unuia dintre deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) pentru TCC să investigheze potențialul genotoxic al TCC și, în special, al metaboliților acesteia; deținătorului autorizației de punere pe piață i s-a solicitat să efectueze studii preclinice *in vivo* și *in vitro* în care să evalueze genotoxicitatea potențială a metaboliților tiocolchicozidei. Rezultatele obținute din unul dintre studiile care au analizat metaboliții (metabolitul SL59.0955, M2) au determinat motive de îngrijorare: noile date obținute din studiile preclinice cu privire la efectul aneugenic al metabolitului M2 al TCC au indicat un semnal de potențial genotoxic.

Având în vedere cele menționate mai sus, la 15 februarie 2013, Italia a solicitat CHMP, în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, să evalueze motivele de îngrijorare formulate mai sus privind aneuploidia și impactul acesteia asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin TCC pentru uz sistemic. A fost solicitat avizul CHMP privind restricționarea indicației pentru medicamentele care conțin TCC și/sau luarea altor măsuri de reglementare. La 21 februarie 2013, CHMP a inițiat o procedură de sesizare pentru medicamentele care conțin TCC.

Aneuploidia (modificarea numărului de cromozomi și pierderea heterozigozității) este recunoscută ca fiind un factor de risc cu potențial cancerigen atunci când are impact asupra celulelor somatice și un factor de risc de teratogenitate, embriotoxicitate/avorturi spontane și afectarea fertilității masculine când are impact asupra celulelor embrionare¹. În scopul evaluării acestor riscuri, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat o analiză a potențialului genotoxic pentru fiecare cale de administrare sistemică, împreună cu o analiză a posibilor factori de risc, inclusiv criteriile relevante, cum ar fi doza și durata tratamentului. CHMP a evaluat toate datele disponibile din studiile preclinice și clinice, din literatura de specialitate și din experiența ulterioară punerii pe piață privind aneuploidia în cazul medicamentelor care conțin TCC pentru uz sistemic. Este prezentat în continuare un rezumat care vizează aceste aspecte.

Studii preclinice

Dezvoltarea preclinică a TCC s-a realizat în principal în anii 1980 și a fost completată în anii 1990 pentru a fi în conformitate cu „European guidelines on the non-clinical documentation for mixed marketing authorisation applications” (Ghidurile europene privind documentația non-clinică pentru cererile mixte de acordare a autorizației de introducere pe piață) (CPMP/SWP/799/95) și pentru a investiga un metabolit activ nou, SL18.0740 (M1), care a fost identificat în acea perioadă. În anii 2001² și 2003³ au fost publicate evaluări ulterioare privind siguranța, care s-au concentrat asupra potențialului genotoxic.

După sistarea studiului clinic de fază I referitor la TCC menționat mai sus, potențialul genotoxic al metabolitului aglicon SL59.0955 (M2) a continuat să fie investigat. Au fost efectuate studii noi în anii 2011 și 2012 referitoare la genotoxicitatea substanței active nemodificate (TCC), a principalului său metabolit circulant SL18.0740 și a metabolitului aglicon SL59.0955.

Date de genotoxicitate referitoare la TCC și la principalul său metabolit circulant SL18.0740 (M1)

Au fost efectuate diverse studii de toxicologie genetică referitoare la TCC și la principalul său metabolit identificat 3-O-glucuronidat aglicon (SL18.0740), care este metabolitul activ.

¹ Parry 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002

² Kirkland DJ Et al. 2001

³ Gouy D., 2003

S-a concluzionat că M1 (SL18.0740) este lipsit de potențial mutagen (mutații genice) și clastogen (leziuni cromozomiale structurale), însă este capabil să inducă aneuploidia (modificarea numărului de cromozomi). Cu toate acestea, într-un studiu de urmărire (testul *in vivo* pe micronuclei) a fost definit un nivel la care nu s-a observat niciun efect, la 39,6 mg/kg. Acest fapt a fost asociat cu o ASC plasmatică a lui M1 egală cu 4073 ng.h/ml, care este de 20 de ori mai mare decât expunerea la M1 observată la om după administrarea pe cale orală a unei doze de 8 mg de TCC de două ori pe zi (175 ng.h/ml la 30 de minute).

Prin urmare, pe baza datelor disponibile menționate mai sus, CHMP a considerat că limitele de siguranță și raportul beneficiu-risc pentru TCC și SL18.0740 (M1) sunt acceptabile.

Date de genotoxicitate referitoare la metabolitul aglicon SL59.0955 (M2)

Întrucât nu a fost efectuat anterior niciun studiu relevant de toxicologie genetică cu metabolitul aglicon SL59.0955, au fost desfășurate studii complementare (teste ale leziunilor cromozomiale) în scopul investigării profilului genotoxic al acestui metabolit și al capacității sale de a induce aneuploidia, prin teste non-clinice *in vitro* (până la 600 μg/ml) și *in vivo* (până la 150 μg/ml):

- un test *in vitro* al micronucleilor (MN) prin utilizarea unei culturi primare de limfocite umane cu metabolitul aglicon (SL59.0955), prin colorare centromerică (Whitwell J., 2012);
- un test *in vivo* al MN din măduva osoasă de șobolan, în urma administrării metabolitului aglicon (SL59.0955) pe cale orală la șobolani, prin colorare centromerică și printr-o evaluare completă a expunerii la SL59.0955 și la metabolitul 3-O-glucuronidat aglicon (SL18.0740) pentru o evaluare mai bună a pragului de expunere (Wase K., octombrie 2012).

Testul *in vitro* al MN din limfocitele umane a arătat că M2 a determinat inducția micronucleară pe culturile de limfocite umane din sângele periferic în toate condițiile de tratament. Analiza mecanistică ulterioară prin utilizarea hibridizării *in situ* cu fluorescență (HISF) cu sonde ADN pancentromerice a demonstrat că micronucleii au fost generați în mod predominant prin intermediul unui mecanism aneugen (număr anormal de cromozomi) în toate condițiile de tratament; aneuploidia a fost confirmată în mod evident prin metoda de colorare centromerică.

În condițiile testului, nivelul la care nu s-au observat efecte adverse (NOAEL) și nivelul cel mai scăzut la care au fost observate efecte adverse (LOAEL) au fost, de asemenea, avute în vedere, însă, deși a fost recunoscut faptul că non-disjunctia cromozomială (NDC) este criteriul final cel mai adecvat care trebuie investigat pentru determinarea efectelor toxinelor fusocelulare în doză mică, nu a fost posibil să se ajungă la o concluzie privind identificarea unui prag al dozelor pentru inducția aneuploidiei.

În testul *in vivo* al MN din măduva osoasă de șobolan, în urma administrării pe cale orală a M2 o dată pe zi, timp de două zile consecutive, la doze de 25, 50, 70, 100 sau 150 mg/kg/zi, testul micronucleilor din măduva osoasă la masculii de șobolan a dat rezultat negativ. La femele, a fost observat un răspuns pozitiv la doze de 25, 50, 70 și 100 mg/kg/zi, pe baza mediei grupului analizat și pe baza datelor individuale. Este cunoscut faptul că mecanismele genotoxice, precum aneuploidia, care implică diviziunea celulară și segmente țintă, altele decât ADN, apar peste un anumit prag de expunere. Cu toate acestea, în cazul efectelor aneugene, la femelele de șobolan nu a fost identificat niciun nivel la care nu s-au observat efecte adverse (LOEL = 25 mg/kg) și nu s-a observat niciun efect evident asociat dozei, deoarece a fost remarcată doar o ușoară diferență de expunere (ASC_{0-24} și C_{max}) cu 3-demetilcolchicină (SL59.0955) între dozele diferite administrate la masculi și femele. În plus, la masculi și femele s-a observat doar o diferență minoră de expunere legată de sex. Prin urmare, nu a putut fi calculată nicio limită de siguranță. Efectul aneugen a fost observat la nivelul LOEL care a corespuns cu numai $1,6 \times C_{max}$ umană și cu $4,1 \times ASC$ [8 mg de două ori pe zi, Per Os (PO)].

După administrarea pe cale parenterală, se preconizează o concentrație plasmatică a M2 mult mai mică, deoarece metabolizarea M2 se produce după administrarea pe cale orală, în principal prin metabolizare la nivelul intestinului. Cu toate acestea, nu se știe dacă expunerea la M2 s-ar putea situa sub pragul de aneugenitate (care cuprinde o limită de siguranță suficient de mare), deoarece M2 nu a fost analizat în studiile clinice cinetice disponibile.

În concluzie, rezultatele din studiile pre-clinice menționate mai sus au arătat că M2 (SL59.0955) a determinat inducția micronucleară *in vitro* și *in vivo*, micronucleii fiind produși în mod predominant prin intermediul mecanismului aneugen în toate condițiile de tratament. În cadrul celor două studii

pre-clinice *in vitro* și *in vivo*, rezultatele (creșterea incidenței celulelor micronucleate) au fost observate la concentrații/expuneri apropiate de expunerile măsurate la om, la dozele terapeutice. Prin urmare, în opinia CHMP, datele disponibile permit confirmarea unui efect aneugenic evident al metabolitului tiocolchicozidă M2 la concentrații care sunt de 4 ori mai mari decât expunerea plasmatică la om după un tratament cu TCC în doză orală de 8 mg de două ori pe zi (doza recomandată) și cu o doză inițială de 25 mg/kg. Datele prezentate nu au permis stabilirea unui nivel NOEL pentru aneuploidie și, prin urmare, nu este exclus un risc potențial la om .

Siguranță clinică

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au depus studii clinice și rapoarte spontane ulterioare punerii pe piață.

Studii clinice

Nu au fost identificate cazuri de cancer, malformații congenitale, avort spontan și afectare a fertilității masculine în evaluarea studiilor clinice și în literatura de specialitate.

Experiența ulterioară punerii pe piață

Cazurile spontane ulterioare punerii pe piață au fost colectate pe baza rapoartelor înregistrate în două baze de date generale de farmacovigilență ale deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață (datelimită: 15 februarie 2013 și, respectiv, 29 aprilie 2013)

În prima bază de date, au fost raportate 11 cazuri secundare expunerii din timpul sarcinii:

- șase cazuri de malformații congenitale (adică un caz de malformații multiple care au dus la avort, un caz de hipoplazie pulmonară, un caz de palatoschizis, un caz de spina bifida, un caz de sindrom Poland, un caz de persistență a canalului arterial),
- patru cazuri de avort spontan,
- un caz de iminență de naștere prematură.

Rapoartele de evaluare a cazurilor din a doua bază de date, înregistrate pe perioada situată între anul 2004 și până pe 29 aprilie 2013, au raportat 23 de cazuri secundare expunerii în timpul sarcinii și/sau al expunerii în timpul dezvoltării intrauterine:

- 20 de cazuri provocate de expunerea pe parcursul perioadei de dezvoltare embrionară, dintre care:
 - două cazuri de efecte (malformații) teratogene asociate cu expunerea la începutul sarcinii (primul trimestru este perioada în care riscul este cel mai semnificativ),
 - patru cazuri care au avut ca rezultat întreruperea sarcinii (3 avorturi spontane și un avort indus, care nu s-a datorat unui motiv medical)
 - cinci cazuri cu evoluție favorabilă (fără efect asupra nou-născutului)
 - nouă cazuri cu evoluție necunoscută a sarcinii din cauza lipsei de documentație.
- 1 caz provocat de expunerea în perioada de dezvoltare fetală [adică un caz de efecte fetotoxice care a avut ca rezultat un tip de afectare fetală sau neonatală cu impact asupra realizării creșterii sau a maturizării histologice sau funcționale a organelor în perioada de dezvoltare a acestora (perioada în care apar riscurile cele mai mari din al doilea trimestru de sarcină)],
- și 2 cazuri provocate de expunerea într-o perioadă necunoscută a sarcinii:
 - 1 caz de efecte teratogene (malformații) asociate cu expunerea la începutul sarcinii,
 - 1 caz cu evoluție necunoscută a sarcinii din cauza lipsei de documentație.

Nu a fost înregistrat niciun caz de efecte neonatale legate de expunere în ultima perioadă a sarcinii sau în cursul nașterii.

CHMP consideră că dovezile clinice din ansamblul de cazuri raportate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață cu privire la consecințele aneuploidiei la om nu permit stabilirea unor concluzii definitive. Aneuploidia este o caracteristică a celulelor canceroase observată frecvent. Cu toate

acestea, dacă aneuploidia are o contribuție causală sau este pur și simplu o consecință a transformărilor neoplazice continuă să fie un subiect controversat. În plus, lipsa de dovezi privind corelația dintre utilizarea TCC și cancer s-ar putea datora dificultății în stabilirea unei relații de cauzalitate între administrarea medicamentului și efectul acestuia, care poate să apară după mai mulți ani de la utilizare. În majoritatea cazurilor, tratamentul este pentru utilizare pe termen scurt și nu este asociat cu percepția nici de către medici, nici de către pacienți, a unui risc crescut de cancer, prin urmare este dificil să se stabilească o relație de cauzalitate între apariția cancerului și tratament.

De asemenea, CHMP a observat că numărul limitat de cazuri de malformații/toxicitate embrio-fetală se poate datora faptului că, în majoritatea statelor membre, administrarea medicamentului este contraindicată în timpul sarcinii.

Ținând cont de totalitatea datelor, CHMP a considerat că relația de cauzalitate nu poate fi exclusă și că aneuploidia trebuie considerată teoretic ca fiind un factor de risc pentru apariția cancerului.

Prin urmare, CHMP a fost de părere că trebuie luate măsuri de reducere la minimum a riscurilor (MRMR) în scopul abordării riscurilor de teratogenitate, embriotoxicitate/avorturi spontane, afectarea fertilității masculine și cancer.

- În primul rând, întrucât s-a demonstrat că metabolitul M2 al TCC este aneugen la niveluri de expunere apropiate celor de expunere terapeutică la om, CHMP a considerat că doza trebuie restricționată (la 8 mg de două ori pe zi PO și la 4 mg de două ori pe zi pe cale intramusculară) și că trebuie evitată utilizarea pe termen lung. În această privință, CHMP a fost de părere că indicația în *„boala Parkinson și simptome parkinsoniene induse medicamentos, cu atenție deosebită la sindromul dislexiei neurologice”* trebuie eliminată, deoarece aceasta este o indicație pentru utilizare cronică. De asemenea, CHMP a considerat că utilizarea TCC trebuie evitată în timpul pubertății (12 până la 16-18 ani) din cauza potențialului risc asupra fertilității. Așadar, utilizarea produsului trebuie să se limiteze la afecțiunile acute manifestate de pacienții cu vârsta de peste 16 ani; în consecință, a fost aprobat un Rezumat al caracteristicilor produsului (RCP) cu restricții pentru utilizarea și durata terapiei. Pe baza utilizării frecvente în cadrul afecțiunilor acute, au fost incluse alte recomandări privind dozele pentru limitarea duratei tratamentului la 7 zile în cazul administrării pe cale orală și la 5 zile în cazul administrării intramusculare; de asemenea, a fost recomandată referirea la doza maximă permisă. În final, a fost solicitat un interval de 12 ore între două administrări consecutive, din cauza timpului de înjumătățire prin eliminare al metabolitului M2. Punctele corespunzătoare din informațiile referitoare la produs au fost actualizate în consecință. În plus, CHMP a fost de părere că mărirea ambalajului trebuie limitată în funcție de noua schemă de tratament recomandată, în funcție de numărul de zile (ambalaj cu maximum 30 de comprimate sau capsule/4 mg sau ambalaj cu maximum 14 comprimate sau capsule/8 mg și ambalaj cu maximum 10 flacoane/fiole).
- Teratogenitatea este clasificată ca fiind un important risc identificat. Pentru a aborda riscurile de teratogenitate și embriotoxicitate/avorturi spontane, CHMP a fost de acord ca TCC să fie contraindicată pe parcursul întregii perioade de sarcină, în timpul lactației și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează medicamente contraceptive. De asemenea, au fost aprobate modificările de la punctele privind atenționările și perioada de sarcină și lactație din informațiile referitoare la produs.
- Carcinogenitatea și afectarea fertilității sunt clasificate ca fiind importante riscuri potențiale. Referitor la riscul de infertilitate masculină, se știe că aneuploidia caracterizată printr-un număr crescut de cromozomi în spermă este asociată cu infertilitatea masculină. Cu toate acestea, au fost ridicate mai multe motive de îngrijorare în ceea ce privește potențialul risc de anomalii fetale din cauza aneuploidiei caracterizate prin număr crescut de spermatozoizi decât în ceea ce privește infertilitatea masculină în sine. Date fiind condițiile de tratament cu TCC (pe termen scurt, cu potențial aneugenic la doze maxime), efectele asupra fertilității masculine vor fi reduse și poate fi preconizată o revenire rapidă la nivelurile normale. Pentru a aborda acest motiv de îngrijorare, a fost aprobată o modificare în informațiile referitoare la produs.
- În sfârșit, dovezile de carcinogenitate a medicamentelor aneugenice sunt limitate. În general, riscul de cancer crescut în mod semnificativ ar depinde de expunerea/dozarea pe

termen lung/cronică a medicamentului aneugenic. Carcinogenitatea este un important risc potențial. În abordarea acestuia, CHMP a considerat că măsurile de reducere la minimum a riscurilor (MRMR) (limitarea indicației la afecțiunile acute, limitarea duratei de tratament la șapte zile consecutive, evitarea utilizării pe termen lung) au fost adecvate.

CHMP a considerat că era necesară o Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC) pentru a informa cu privire la rezultatul acestei evaluări, inclusiv cu privire la indicația actualizată, utilizarea clinică pentru aceste produse (pe termen scurt) și pentru a evidenția riscul genotoxic. Un plan de management al riscurilor (PMR) va fi transmis către autoritățile naționale competente în conformitate cu termenele convenite, iar rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) vor fi depuse o dată la 3 ani. În plus, CHMP a analizat frecvența RPAS în cazul medicamentelor care conțin TCC pentru uz sistemic și a solicitat depunerea RPAS o dată la trei ani (în loc de o dată la 13 ani, după cum se recomandă în prezent). Trebuie să se efectueze o monitorizare continuă a tuturor semnalelor privind siguranța care sunt corelate cu aneuploidia (adică teratogenitate, toxicitate embrio-fetală / avort spontan, afectarea fertilității masculine și cancer) și trebuie să se urmărească raportarea sarcinilor pentru colectarea datelor structurate privind expunerea accidentală la medicament. În cadrul PMR trebuie furnizată o mostră a formularului de raportare a sarcinilor menționate mai sus și trebuie depus un raport al acestor date colectate în cadrul RPAS.

În plus, CHMP a solicitat efectuarea unui studiu privind modul de utilizare a medicamentului (DUS) în scopul unei caracterizări mai bune a practicilor de prescriere a acestor medicamente în timpul utilizării clinice tipice de către grupurile reprezentative de medici prescriptori și pentru evaluarea principalelor motive de prescriere. Acest studiu DUS trebuie efectuat pe o perioadă de trei ani. Protocolul studiului trebuie furnizat în cadrul PMR.

În cele din urmă, materialul educațional pentru medicii prescriptori și pentru pacienți care subliniază riscurile și atenționările referitoare la reacțiile de genotoxicitate va fi transmis și autorităților naționale competente în cadrul PMR.

Raportul beneficiu-risc

Luând act de cele de mai sus, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin TCC indicate ca tratament adjuvant al contracturilor musculare dureroase în patologia spinală acută la adulți și adolescenți cu vârste de peste 16 ani rămâne favorabil sub rezerva restricțiilor, atenționărilor, a altor modificări ale informațiilor referitoare la produs, a activităților suplimentare de farmacovigilență și a măsurilor convenite de reducere la minimum a riscurilor (MRMR).

Motivele menținerii autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin tiocolchicozidă pentru uz sistemic (vezi anexa I).
- Comitetul a evaluat toate datele disponibile din studiile pre-clinice, din studiile clinice, din studiile farmacoepidemiologice, din literatura de specialitate publicată și din experiența ulterioară punerii pe piață privind siguranța medicamentelor care conțin tiocolchicozidă pentru uz sistemic, în ceea ce privește genotoxicitatea acestora.
- Comitetul a considerat că medicamentele care conțin tiocolchicozidă pentru uz sistemic rămân un tratament adjuvant eficace al contracturilor musculare dureroase în patologia spinală acută. Cu toate acestea, în urma analizării riscurilor, medicamentele care conțin tiocolchicozidă pentru uz sistemic trebuie administrate numai la pacienții cu vârste de peste 16 ani în tratarea afecțiunilor acute, cu durata tratamentului limitată la 7 zile consecutive (pentru medicamentele de uz oral) și la 5 zile consecutive (pentru medicamentele administrate pe cale intramusculară). În această privință, CHMP a fost de părere că indicația în „*boala Parkinson și simptome parkinsoniene induse medicamentos, cu atenție deosebită la sindromul dislexiei neurologice*” trebuie eliminată deoarece aceasta este o afecțiune cronică care necesită o durată mai mare de tratament. Mărimea ambalajului trebuie adaptată la noile recomandări de tratament în funcție de numărul de zile.
- De asemenea, Comitetul a considerat că medicamentele care conțin tiocolchicozidă pentru uz sistemic trebuie contraindicate pe parcursul întregii perioade a sarcinii. De asemenea, aceste produse trebuie contraindicate la femeile cu potențial fertil care nu utilizează medicamente contraceptive și în timpul lactației. De asemenea, CHMP a recomandat efectuarea unor modificări suplimentare ale informațiilor referitoare la produs, inclusiv în informațiile privind fertilitatea.
- De asemenea, CHMP a convenit asupra necesității unui plan de management al riscurilor (PMR). În plus, toți deținătorii autorizațiilor de punere pe piață ale acestor produse trebuie să depună RPAS odată la trei ani. Aceste RPAS trebuie să cuprindă un raport care prezintă date ale monitorizării continue a tuturor semnalelor privind siguranța, corelate cu aneuploidia și sarcina în cazul expunerii accidentale la medicament.
- Comitetul a concluzionat că era necesară luarea unor măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, cum ar fi un studiu privind modul de utilizare a medicamentului pentru a caracteriza practicile de prescriere din timpul administrării clinice tipice, precum și elaborarea materialelor educaționale adecvate pentru pacienți și medicii prescriptori. Aceste măsuri urmează să fie incluse în PMR.

În consecință, Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin tiocolchicozidă pentru uz sistemic ca tratament adjuvant al contracturilor musculare dureroase în patologia spinală acută la adulți și adolescenți cu vârsta de peste 16 ani rămâne favorabil, sub rezerva restricțiilor, a atenționărilor, a altor modificări ale informațiilor referitoare la produs, a activităților suplimentare de farmacovigilență și a măsurilor convenite de reducere la minimum a riscurilor.