

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich tiokolchikozid na systémové použitie (pozri prílohu I)

Tiokolchikozid (TCC) je polosyntetický derivát kolchikozidu obsahujúci síru s farmakologickým účinkom svalového relaxancia. Svalové relaxanciami predstavujú jednu z mnohých terapeutických možností, ktoré sa v súčasnosti používajú pri liečbe nešpecifickej bolesti dolnej časti chrbta. TCC je indikovaný na liečbu bolestivých svalových kontraktúr v rôznych podmienkach. V klinickej praxi sa uznávajú prínosy liekov obsahujúcich TCC, ktoré lekári predpisujú vo veľkej miere v príslušných členských štátoch (pozri prílohu I).

Keď spoločnosť prerušila klinické skúšanie skúmajúce TCC fázy I vzhľadom na nové neklinické zistenia, agentúra pre lieky v Taliansku (AIFA) požiadala jedného z držiteľov povolenia na uvedenie na trh pre TCC, aby ďalej preskúmal genotoxický potenciál TCC, najmä genotoxický potenciál jeho metabolitov; držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný, aby uskutočnil predklinické štúdie v podmienkach *in vivo* a *in vitro* na vyriešenie otázky potenciálnej genotoxicity metabolitov TCC. Získané výsledky o jednom zo skúmaných metabolitov (metabolit SL59.0955, M2) viedli k výhradám: nové údaje o aneugénnom účinku metabolitu TCC M2 z predložených predklinických štúdií preukázali náznak genotoxického potenciálu.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti 15. februára 2013 Taliansko požiadalo výbor CHMP podľa článku 31 smernice 2001/83/ES, aby posúdil uvedené výhrady v súvislosti s aneuploidiou a jej vplyv na pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce TCC na systémové použitie. Výbor CHMP bol požiadaný, aby vydal stanovisko k tomu, či sa má obmedziť indikácia pre lieky obsahujúce TCC a/alebo či sa majú zaviesť iné regulačné opatrenia. Dňa 21. februára 2013 výbor CHMP inicioval konanie o postúpení pre lieky obsahujúce TCC.

Aneuploidia (zmena v počte chromozómov a strata heterozygoty) sa uznáva ako potenciálny rizikový faktor pre rakovinu, keď ovplyvňuje somatické bunky, a pre teratogenitu, embryotoxicitu/spontánne potraty a poškodenie plodnosti mužov, keď ovplyvňuje zárodočné bunky¹. Na preskúmanie tohto rizika držiteľa povolenia na uvedenie na trh predložili analýzu genotoxického potenciálu pre každú systémovú cestu podania spolu s analýzou možných rizikových faktorov vrátane príslušných kritérií, ako je napríklad dávka a dĺžka liečby. Výbor CHMP preskúmal všetky dostupné údaje o aneuploidii z predklinických a klinických štúdií, z literatúry a skúsenosti z obdobia po uvedení lieku na trh v súvislosti s liekmi obsahujúcimi TCC na systémové použitie. Ďalej je uvedený príslušný súhrn.

Predklinické štúdie

Predklinický vývoj TCC sa uskutočnil najmä v 80. rokoch 20. storočia a v 90. rokoch 20. storočia bol doplnený, aby zodpovedal európskym usmerneniam pre neklinickú dokumentáciu pre zmiešané žiadosti o povolenie na uvedenie na trh (CPMP/SWP/799/95) a na účely preskúmania nového aktívneho metabolitu SL18.0740 (M1), ktorý bol v tom čase identifikovaný. V rokoch 2001² a 2003³ bola vyhodnotená bezpečnosť so zameraním na genotoxický potenciál. Po ukončení uvedeného klinického skúšania skúmajúceho TCC fázy I sa ďalej skúmal genotoxický potenciál aglykónového metabolitu SL59.0955 (M2). V rokoch 2011 a 2012 sa uskutočnili nové štúdie genotoxicity materskej zlúčeniny (TCC), jej hlavného cirkulujúceho metabolitu SL18.0740 a aglykónového metabolitu SL59.0955.

Údaje o genotoxicite TCC a jeho hlavného cirkulujúceho metabolitu SL18.0740 (M1)

Uskutočnili sa rôzne geneticko-toxikologické štúdie skúmajúce TCC a jeho hlavný identifikovaný aktívny metabolit 3-O-glukuronidovaný aglykón (SL18.0740).

Dospelo sa k záveru, že metabolit M1 (SL18.0740) nemá mutagénny potenciál (génové mutácie) ani klastogénny potenciál (štrukturálne poškodenie chromozómov), môže však indukovať aneuploidiu (poškodenie chromozómov v dôsledku zmeny ich počtu). Nadväzujúca štúdia (test mikrojadier *in vivo*) však definovala hladinu bez účinku 39,6 mg/kg, ktorá súvisela s plazmatickou

¹ Parry 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002

² Kirkland DJ Et al. 2001

³ Gouy D., 2003

hladinou AUC 4073 ng.h/ml pre metabolit M1, ktorá je viac ako 20-násobne vyššia než expozícia metabolitu M1 pozorovaná u ľudí po perorálnej dávke TCC 8 mg dvakrát denne (175 ng.h/ml po 30 min.).

Výbor CHMP preto na základe uvedených dostupných údajov považoval bezpečnostné hranice a pomer prínosu a rizika pre TCC a metabolit SL18.0740 (M1) za prijateľné.

Údaje o genotoxicite aglykónového metabolitu SL59.0955 (M2)

Keďže v minulosti sa nevykonali relevantné geneticko-toxikologické štúdie skúmajúce aglykónový metabolit SL59.0955, uskutočnili sa doplnujúce štúdie (testy poškodenia chromozómov) na preskúmanie genotoxického profilu tohto metabolitu a jeho schopnosti indukovať aneuploidiu v neklinických podmienkach *in vitro* (až do 600 µg/ml) a *in vivo* (až do 150 mg/kg):

- test mikrojadier (MN) *in vitro* v primárnej kultúre ľudských lymfocytov s aglykónovým metabolitom (SL59.0955) s farbením centromér (Whitwell J., 2012),
- MN test *in vivo* na kostnej dreni potkanov po perorálnom podaní aglykónového metabolitu (SL59.0955) u potkanov s farbením centromér a úplným vyhodnotením expozície metabolitu SL59.0955 a 3-O-glukuronidovanému aglykónovému metabolitu (SL18.0740) na lepšie posúdenie prahu expozície (Wase K., október 2012).

MN test na ľudských lymfocytoch *in vitro* preukázal, že metabolit M2 indukuje mikrojadrá v kultivovaných ľudských lymfocytoch z periférnej krvi pri všetkých podmienkach liečby. Následná mechanická analýza pomocou fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH) s centromérovými DNA sondami preukázala, že mikrojadrá sa vytvárajú prevažne prostredníctvom aneugénneho mechanizmu (abnormalita zmeny počtu chromozómov) pri všetkých podmienkach liečby; farbenie centromér jasne potvrdilo aneuploidiu.

V podmienkach testu sa tiež zvažila hladina bez pozorovaného nežiaduceho účinku (NOAEL) a najnižšia hladina pozorovaného nežiaduceho účinku (LOAEL); aj keď sa uznalo, že chromozómová nondisjunkcia (CND) je najvhodnejším parametrom na skúmanie účinkov nízkej dávky jedov deliaceho vretienka, nemohol sa vyvodiť záver o výskume prahových dávok pre indukciu aneuploidie.

V MN teste na kostnej dreni potkanov *in vivo* po perorálnom podávaní metabolitu M2 raz denne počas dvoch po sebe idúcich dní v dávkach 25, 50, 70, 100 alebo 150 mg/kg/deň sa zistilo, že test mikrojadier kostnej drene potkanov je u samcov negatívny. U samic sa pozorovala pozitívna odpoveď pri použití dávok 25, 50, 70 a 100 mg/kg/deň na základe priemeru skupiny a individuálnych údajov. Je známe, že genotoxické mechanizmy, napríklad aneuploidia, ktoré zahŕňajú delenie buniek a iné ciele ako DNA, sa pozorujú nad určitým prahom expozície. U potkaních samic sa však nezistila hladina NOAEL pre aneugénny účinok (LOEL = 25 mg/kg) a nepozoroval sa zjavný účinok v závislosti od dávky, keďže u samcov a samic sa pozoroval medzi rôznymi dávkami iba malý rozdiel v expozícii (AUC_{0-24} a C_{max}) 3-demetyltiokolchicinu (SL59.0955). U samcov a samic sa pozoroval iba malý rozdiel medzi pohlaviami, pokiaľ ide o expozíciu. Preto sa nemohla vypočítať bezpečnostná hranica. Aneugénny účinok sa pozoroval pri hladine LOEL zodpovedajúcej iba 1,6-násobku hodnoty C_{max} a 4,1-násobku hodnoty AUC (8 mg dvakrát denne perorálne) u ľudí.

Predpokladá sa, že po parenterálnom použití bude plazmatická koncentrácia metabolitu M2 oveľa nižšia, keďže premena metabolitu M2 sa pozoruje po perorálnom podaní, najmä prostredníctvom metabolizmu v črevách. Nie je však známe, či by bola expozícia metabolitu M2 nižšia ako prah aneugénnosti (vrátane dostatočnej bezpečnostnej hranice), keďže metabolit M2 nebol analyzovaný v dostupných klinických kinetických štúdiách.

Výsledky uvedených predklinických štúdií teda preukázali, že metabolit M2 (SL59.0955) indukuje vznik mikrojadier v podmienkach *in vitro* a *in vivo*, prevažne prostredníctvom aneugénneho mechanizmu pri všetkých podmienkach liečby. V dvoch predklinických štúdiách v podmienkach *in vitro* a *in vivo* sa pozorovali zistenia (zvýšený výskyt buniek s mikrojadrami) v koncentráciách/expozíciách blízkyh expozíciám nameraným u ľudí pri použití terapeutických dávok. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že dostupné údaje potvrdzujú zjavný aneugénny účinok tiokolchikozidového metabolitu M2 v koncentráciách, ktoré sú 4-násobne vyššie ako ľudská expozícia v plazme po perorálnom podaní dávky TCC 8 mg dvakrát denne (odporúčaná dávka), pričom sa začína dávkou 25 mg/kg. Predložené údaje neumožnili stanovenie hladiny NOEL pre aneuploidiu, a preto sa nemôže vylúčiť možné riziko pre ľudí.

Klinická bezpečnosť

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili správy o klinických skúšaníach a spontánne hlásenia po uvedení na trh.

Klinické štúdie

Na základe prieskumu klinických skúšaní a literatúry sa nezistili žiadne prípady rakoviny, vrodených abnormalít, spontánneho potratu a poškodenia plodnosti mužov.

Skúsenosti po uvedení na trh

Na základe hlásení zaznamenaných v dvoch globálnych databázach dohľadu nad liekmi držiteľov povolenia na uvedenie na trh (uzávierka jednej databázy sa uskutočnila 15. februára 2013 a uzávierka druhej datanázy sa uskutočnila 20. apríla 2013) sa zhromaždili spontánne hlásené prípady po uvedení na trh.

V prvej databáze bolo hlásených 11 prípadov po expozícii počas gravidity:

- šesť prípadov vrodených abnormalít (t. j. jedna viacpočetná malformácia, ktorá viedla k potratu, jedna pľúcna hypoplázia, jeden rázštep podnebia, jedna spina bifida, jeden Polandov syndróm, jeden *patent ductus arteriosus*),
- štyri prípady spontánneho potratu,
- jeden prípad hroziaceho predčasného pôrodu.

V skúmaných hláseniach prípadov od roku 2004 do 29. apríla 2013 z druhej databázy sa identifikovalo 23 prípadov po expozícii počas gravidity a/alebo po expozícii v maternici:

- 20 prípadov po expozícii počas embryonálneho obdobia, z toho:
 - o dva prípady teratogénnych účinkov (malformácií) súvisiacich s expozíciou v počiatočnom štádiu gravidity (riziko je najvyššie v prvej štvrtine),
 - o štyri prípady vedúce k ukončeniu gravidity (3 spontánne potraty a jeden dobrovoľný potrat, ktorý nesúvisel s liekom),
 - o päť prípadov s priaznivým vývojom (bez vplyvu na novorodenca),
 - o deväť prípadov s neznámym vývojom gravidity v dôsledku nedostatočnej dokumentácie.
- 1 prípad po expozícii počas fetálneho obdobia (t. j. prípad fetotoxických účinkov, ktoré mali vplyv na rast plodu alebo novorodenca, alebo na dosiahnutie histologickej či funkčnej zrelosti orgánov (obdobie, počas ktorého sa začína najvyššie riziko v druhej štvrtine gravidity),
- a 2 prípady s neznámou dobou expozície:
 - o 1 prípad teratogénnych účinkov (malformácií) súvisiacich s expozíciou v počiatočnom štádiu gravidity,
 - o 1 prípad s neznámym vývojom gravidity v dôsledku nedostatočnej dokumentácie.

Nezaregistroval sa žiadny prípad účinkov na novorodenca v súvislosti s expozíciou v poslednom štádiu gravidity alebo počas pôrodu.

Výbor CHMP sa domnieva, že klinický dôkaz v rámci prípadov, ktoré hlásili držiteľia povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s následkami aneuploidie u ľudí neumožňuje vyvodenie definitívnych záverov. Aneuploidia často charakterizuje rakovinové bunky. Stále však nie je jasné, či aneuploidia prispieva k neoplastickej transformácii alebo je iba jej dôsledkom. Nedostatočné dôkazy o korelácii medzi použitím TCC a rakovinou by mohli byť spôsobené problémami pri určovaní príčinného vzťahu medzi liekom a účinkom, ktorý môže vzniknúť roky po užívaní lieku. Liečba je vo väčšine prípadov krátkodobá a lekári či pacienti nevnímajú zvýšené riziko rakoviny, a preto je ťažké stanoviť príčinný vzťah medzi výskytom rakoviny a liečbou.

Výbor CHMP tiež poznamenal, že obmedzený počet prípadov malformácií/embryofetálnych toxicít môže byť spôsobený tým, že vo väčšine členských štátov je liek v gravidite kontraindikovaný.

Vzhľadom na celkové údaje výbor CHMP usúdil, že príčinný vzťah sa nemôže vylúčiť a že aneuploidia by sa teoreticky mala považovať za rizikový faktor pre rakovinu.

Výbor CHMP preto dospel k názoru, že na vyriešenie rizika teratogenity, embryotoxicity/spontánnych potratov, poškodenia plodnosti mužov a rakoviny sa majú zaviesť opatrenia na minimalizovanie rizika.

- Po prvé, keďže sa preukázalo, že metabolit TCC M2 je aneugénny pri hladine expozície blízkej terapeutickému expozícii u ľudí, výbor CHMP usúdil, že dávka sa má obmedziť (na 8 mg dvakrát denne perorálne a 4 mg dvakrát denne vnútrošvalovo) a treba sa vyhýbať dlhodobému používaniu. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že sa má odstrániť indikácia „*Parkinsonova choroba a parkinsonizmus vyvolaný liekmi so zvláštnou pozornosťou venovanou neurodyslektickému syndrómu*“, keďže ide o indikáciu spojenú s dlhodobým používaním. Výbor CHMP tiež usúdil, že použitiu TCC sa treba vyhýbať počas puberty (od 12 do 16-18 rokov) vzhľadom na možné riziko poškodenia plodnosti. Použitie lieku má byť preto obmedzené na akútne stavy u pacientov starších ako 16 rokov veku; v súlade s tým bol schválený aktualizovaný súhrn charakteristických vlastností lieku s obmedzeným používaním a dĺžkou liečby. Na základe bežného používania v akútnych podmienkach sa uviedli ďalšie odporúčania pre dávkovanie, napríklad obmedzenie dĺžky liečby na 7 dní v prípade perorálneho podávania a 5 dní v prípade vnútrošvalového podávania; bol tiež odporúčan odkaz na maximálnu povolenú dávku. Vzhľadom na polčas eliminácie metabolitu M2 sa požadoval interval 12 hodín medzi 2 podaniami idúcimi po sebe. V súlade s tým boli aktualizované zodpovedajúce časti informácií o výrobku. Výbor CHMP dospel tiež k názoru, že veľkosť balenia sa má obmedziť podľa novej odporúčanej schémy pre dni liečby (až 30 tabliet alebo kapsúl/4 mg balenie, až 14 tabliet alebo kapsúl/8 mg balenie a až 10 injekčných liekoviek/ampulí).
- Teratogenita je klasifikovaná ako dôležité identifikované riziko. Na vyriešenie rizika teratogenity a embryotoxicity/spontánnych potratov výbor CHMP schválil kontraindikovanie TCC počas celého obdobia gravidity, počas laktácie a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Boli tiež schválené zmeny a doplnenia v upozorneniach a častiach týkajúcich sa gravidity a laktácie v informáciách o výrobku.
- Karcinogenita a poškodenie plodnosti sú kategorizované ako dôležité možné riziká. Čo sa týka rizika neplodnosti u mužov: je známe, že s neplodnosťou mužov súvisí zvýšená aneuploidia chromozómov v spermii. Väčšia výhrada však vznikla v súvislosti s potenciálnym rizikom fetálnych anomálií zapríčinených zvýšenou aneuploidiou spermií a nie neplodnosťou mužov samou osebe. Vzhľadom na podmienky liečby pomocou TCC (krátkodobá liečba, potenciálne aneugénna pri maximálnych dávkach) bude vplyv na plodnosť mužov mierny a dá sa predpokladať rýchly návrat na normálnu úroveň. Na vyriešenie tejto výhrady boli schválené zmeny a doplnenia v informáciách o výrobku.
- A na záver, dôkazy o karcinogenite aneugénov sú obmedzené. Významne zvýšené riziko rakoviny by celkovo záviselo od dlhobej/chronickej expozície/dávkovania aneugénu. Karcinogenita predstavuje dôležité potenciálne riziko. Pokiaľ ide o vyriešenie tohto rizika, výbor CHMP považoval navrhnuté opatrenia na minimalizovanie rizika (obmedzenie indikácie na akútne stavy, obmedzenie dĺžky liečby na sedem dní idúcich po sebe, vyhýbanie sa dlhodobému používaniu) za vhodné.

Výbor CHMP usúdil, že je potrebné zaslať priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom (DHPC) na informovanie o výsledku aktuálneho prieskumu vrátane aktualizovanej indikácie a klinického použitia týchto liekov (krátkodobé) a na zdôraznenie genotoxického rizika. Príslušným vnútroštatným orgánom bude predložený plán riadenia rizík (RMP) v súlade so schváleným časovým harmonogramom a správy o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR) sa budú predkladať každé 3 roky. Výbor CHMP preskúmal tiež frekvenciu podávania správ PSUR pre lieky obsahujúce TCC na systémové použitie a požiadal, aby boli správy PSUR predkladané každé tri roky (namiesto 13 rokov, ako sa v súčasnosti odporúča). Má sa nepretržite sledovať akýkoľvek bezpečnostný signál súvisiaci s aneuploidiou (t. j. teratogenita, embryofetálna toxicita/spontánny potrat, poškodenie plodnosti mužov a rakovina) a hlásenia o gravidite na získanie štruktúrovaných údajov o náhodnej expozícii lieku. Súčasťou plánu riadenia rizík má byť maketa formuláru uvedených hlásení o gravidite a správa o týchto získaných údajoch má byť predložená v rámci správ PSUR.

Výbor CHMP okrem toho požiadal, aby sa uskutočnila štúdia o používaní lieku (DUS) na lepšie opísanie postupov pri predpisovaní týchto liekov počas typického klinického používania v reprezentatívnych skupinách predpisujúcich osôb a na posúdenie hlavných dôvodov predpisovania. Táto štúdia o používaní lieku sa má uskutočniť v období troch rokov. Protokol štúdie má byť predložený v rámci plánu riadenia rizík.

Príslušným vnútroštátnym orgánom má byť v rámci plánu riadenia rizík predložený tiež vzdelávací materiál pre predpisujúcich lekárov a pacientov zdôrazňujúci riziká a upozornenia na genotoxické reakcie.

Pomer prínosu a rizika

Výbor CHMP vzal na vedomie uvedené skutočnosti a dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce TCC indikované ako adjuvančná liečba bolestivých svalových kontraktúr pri akútnej spinálnej patológii u dospelých a dospelievajúcich vo veku 16 rokov a starších je naďalej priaznivý s podmienkou uvedenia obmedzení, upozornení, ďalších zmien v informáciách o výrobku a ďalších činností dohľadu nad liekmi a schválených opatrení na minimalizovanie rizika.

Odôvodnenie zachovania povolení na uvedenie na trh

Keďže

- výbor zohľadnil postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce tiokolchikozid na systémové použitie (pozri prílohu I),
- výbor vzal do úvahy všetky dostupné údaje z predklinických a klinických štúdií, farmakoepidemiologických štúdií, publikovanej literatúry a skúsenosti po uvedení na trh týkajúce sa bezpečnosti liekov obsahujúcich tiokolchikozid na systémové použitie v súvislosti s jeho genotoxicitou,
- výbor usúdil, že lieky obsahujúce tiokolchikozid na systémové použitie naďalej predstavujú účinnú adjuvantnú liečbu bolestivých svalových kontraktúr pri akútnej spinálnej patológii. Vzhľadom na riziká sa však lieky obsahujúce tiokolchikozid na systémové použitie majú podávať iba pacientom starším ako 16 rokov veku pri akútnych stavoch a dĺžka liečby má byť obmedzená na 7 dní (perorálne podávanie) a 5 (vnútro svalové podávanie) dní idúcich po sebe. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že sa má odstrániť indikácia „*Parkinsonova choroba a parkinsonizmus vyvolaný liekmi so zvláštnou pozornosťou venovanou neurodyslektickému syndrómu*“, keďže ide o chronický stav, ktorý vyžaduje dlhšiu liečbu. Veľkosť balenia sa má prispôbiť novému odporúčaniu pre príslušné dni liečby,
- výbor tiež usúdil, že lieky obsahujúce tiokolchikozid na systémové použitie majú byť kontraindikované počas celého obdobia gravidity. Tieto lieky majú byť tiež kontraindikované u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu, a počas laktácie. Výbor CHMP odporučil aj ďalšie zmeny v informáciách o výrobku vrátane informácií o plodnosti,
- výbor CHMP schválil tiež potrebu plánu riadenia rizík. Okrem toho, všetci držitelia povolenia na uvedenie na trh pre tieto lieky majú každé tri roky predkladať správy PSUR. Tieto správy PSUR majú obsahovať správu o nepretržitom sledovaní akéhokoľvek bezpečnostného signálu v súvislosti s aneuploidiou a náhodnou expozíciou lieku počas gravidity,
- výbor dospel k záveru, že sú potrebné ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizika, napríklad uskutočnenie štúdie o používaní lieku na opísanie postupov pri predpisovaní lieku počas typického klinického používania, ako aj vypracovanie primeraných vzdelávacích materiálov pre pacientov a predpisujúce osoby. Tieto opatrenia majú byť zahrnuté v pláne riadenia rizík.

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce tiokolchikozid na systémové použitie ako adjuvantná liečba bolestivých svalových kontraktúr pri akútnej spinálnej patológii u dospelých a dospievajúcich vo veku 16 rokov a starších je naďalej priaznivý s podmienkou obmedzení, upozornení, ďalších zmien v informáciách o výrobku a ďalších činností dohľadu nad liekmi a schválených opatrení na minimalizovanie rizika.