

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek registrací nebo případně
pozastavení registrací s ohledem na schválené indikace pro jednotlivé
přípravky**

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících dihydroergokryptin/kofein (viz příloha I)

Dne 18. ledna 2012 Francie zahájila přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující námelové deriváty: dihydroergokryptin/kofein, dihydroergokristin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin a nicergolin. Po vnitrostátním farmakovigilančním přezkumu, který proběhl v roce 2011, byla zaznamenána nová spontánní hlášení v souvislosti s některými z těchto přípravků týkající se závažných případů fibrózy a ergotismu a Francie dospěla k závěru, že omezené důkazy o účinnosti toto bezpečnostní riziko nepřevažují. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) byl proto požádán o stanovisko, zda rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující námelové deriváty mají být zachována, změněna, pozastavena nebo zrušena v souvislosti s níže uvedenými indikacemi:

- symptomatická léčba chronické patologické kognitivní a neurosenzorické poruchy u starších pacientů (vyjma Alzheimerovy choroby a jiných demencí),
- podpůrná léčba intermitentní klaudikace při symptomatickém okluzivním onemocnění periferních tepen (PAOD stupně II),
- podpůrná léčba Raynaudova syndromu,
- podpůrná léčba snížené zrakové ostrosti a poruch zorného pole pravděpodobně cévního původu,
- akutní retinopatie cévního původu,
- profylaxe migrény,
- ortostatická hypotenze,
- symptomatická léčba žilní a lymfatické nedostatečnosti.

Dihydroergokryptin je námelový alkaloid, který působí jako agonista na D2 dopaminergní receptory a částečně na D1 receptory. U potkanů způsoboval aktivaci antioxidantních enzymatických systémů, které jsou fyziologicky poškozovány během stárnutí. Je dostupný v kombinaci s kofeinem, který zlepšuje absorpci tohoto námelového alkaloidu v trávicím traktu.

Ze schválených indikací léčivých přípravků obsahujících dihydroergokryptin tento postup přezkoumání zahrnuje následující indikace, které jsou schváleny v alespoň jednom členském státě (konkrétní znění indikace se může mezi jednotlivými přípravky lišit):

- symptomatická léčba chronické patologické kognitivní a neurosenzorické poruchy u starších pacientů (vyjma Alzheimerovy choroby a jiných demencí),
- podpůrná léčba Raynaudova syndromu.

Ve skutečnosti je dihydroergokryptin, který patří do třídy léčivých přípravků obsahujících námelové alkaloidy a který je předmětem tohoto přezkoumání, schválen ve Francii od roku 1979 jen pro výše uvedené indikace a pouze v kombinaci s kofeinem. Přípravky obsahující pouze dihydroergokryptin jsou schváleny v ostatních členských státech EU, ale jejich indikace (např. Parkinsonova choroba) nebyly předmětem tohoto přezkoumání a byly z něj vyjmuty.

Držitelé rozhodnutí o registraci předložili všechny dostupné údaje z klinických a observačních studií týkající se účinnosti, včetně údajů, které jsou k dispozici od udělení původního rozhodnutí o registraci. Držitelé rozhodnutí o registraci rovněž předložili své vlastní přehledy a kritické souhrny všech spontánních hlášení o výskytu fibrózních reakcí (srdeční fibrózní reakce s plicní arteriální hypertenzí

nebo bez ní, plicní, pleurální, peritoneální, retroperitoneální ... fibrózní reakce) a ergotismu u svých léčivých přípravků obsahujících námelové deriváty. Pokud to bylo možné, byl poskytnut přehled všech ostatních dostupných údajů (tj. údajů z literatury, předklinických údajů a ostatních klinických údajů včetně údajů z epidemiologických studií), které měly význam pro hodnocení rizika fibrózy.

Výbor CHMP posoudil všechny dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti dihydroergokryptinu/kofeinu.

Klinická účinnost

Na podporu tvrzení o účinnosti pro indikaci „*symptomatická léčba chronické patologické kognitivní a neurosenzorické poruchy u starších pacientů (vyjma Alzheimerovy choroby a jiných demencí)*“ poskytli držitelé rozhodnutí o registraci celkem 6 publikací (z let 1983 až 1998) s adekvátním designem studií (randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované) a pro indikaci vaskulární kognitivní poruchy jednu studii, která nebyla více diskutována. Počet pacientů lze ve 4 studiích považovat za dostatečný (146, 203, 155 a 324 pacientů), přičemž ve 2 dalších studiích byl nízký (50 a 49 pacientů). Délka trvání těchto studií byla s ohledem na schválenou chronickou indikaci krátká (2 nebo 3 měsíce). Pacienti zařazení do většiny těchto studií trpěli různými velmi odlišnými příznaky bez standardizované diagnózy. Do 2 studií byli zařazeni pacienti s klinickou diagnózou mírného organického mozkového syndromu (stupeň 2-3 na škále celkové deteriorace) (studie Scarzella) a s raným stadiem senilní cerebrální poruchy podle kritérií DSM-III bez demence nebo výrazné závislosti na vnějším prostředí (studie Babeau). Posledně jmenovaná diagnóza není již uvedena v DSM-IV-TR. Výsledky byly heterogenní a mezi studiemi nebyla nalezena žádná shoda. Výbor CHMP tedy celkově dospěl k názoru, že nedostatky v oblasti metodiky a absence primárního cílového ukazatele účinnosti neumožňují dospět k závěru ohledně klinické účinnosti nebo závěru podporujícímu indikaci při standardizované diagnóze.

Na žádost výboru CHMP byla v prosinci 2012 svolána vědecká poradní skupina. Na tomto setkání odborníci na základě svých klinických zkušeností diskutovali, zdali tato látka hraje roli v symptomatické léčbě chronické patologické kognitivní a neurosenzorické poruchy u starších pacientů (vyjma Alzheimerovy choroby a jiných demencí). Skupina zdůraznila, že uváděná indikace se již v klinické praxi nepoužívá a že z klinického hlediska v současnosti neexistují důkazy o terapeutické potřebě této léčivé látky při léčbě kognitivní a neurosenzorické poruchy u starších pacientů.

V případě indikace „*podpůrná léčba Raynaudova syndromu*“ považoval výbor CHMP všechny studie předložené na podporu této indikace za nedostatečné z hlediska kvality metodiky (tj. nekontrolované, otevřené, s nízkým počtem pacientů (20–37)). Do studií byli zařazeni mladí i starší pacienti (18–78 let) s idiopatickým akrosyndromem. Pouze jedna studie (studie Vinckier) zahrnovala malou skupinu pacientů, kteří trpěli souvisejícím systémovým onemocněním. Klinické cílové ukazatele účinnosti byly četné a heterogenní bez definovaného primárního cílového ukazatele účinnosti. Ve studiích byly hodnoceny především funkční příznaky, kapilaroskopické a pletysmografické parametry, jejichž klinický význam považoval výbor CHMP za sporný. Přibližně u 55–75 % pacientů se léčba zdála přínosná, ale výbor CHMP dospěl k závěru, že tyto výsledky jsou ve skutečnosti z klinického hlediska obtížně interpretovatelné a nejsou spolehlivé vzhledem k omezením studií v oblasti metodiky. Spolehlivost a klinická relevantnost výsledků studií byla proto sporná a vylučovala jakýkoli závěr s ohledem na účinnost přípravku.

Klinická bezpečnost

Je známo, že námelové deriváty mohou vyvolat fibrózu, především fibrózu srdečních chlopní. Vztah mezi fibrózou a aktivací serotoninergního receptoru, především receptorů 5-HT_{2B} námelovými deriváty, je podrobně popsán v literatuře. Agonismus receptorů 5-HT_{2B} vyvolává proliferativní odpověď a mitogenicitu buněk exprimujících tento receptor, což vede k fibrogenезi. Různá afinita námelových

derivátů k serotoninergním receptorům a používané terapeutické dávky mohou objasnit pozorované rozdíly v míře hlášení výskytu fibrózních reakcí. Proto, i když je z farmakologického hlediska vysoce pravděpodobné, že námelové deriváty působící jako agonisté receptorů 5-HT_{2B} mohou indukovat „serotoninergní“ onemocnění chlopní podobné tomu, které je vyvoláno karcinoidními nádory nebo fibrózními lézemi ostatních tkání, je nutné mít na paměti, že některé námelové deriváty nejsou agonisté receptoru 5-HT_{2B}. Nelze proto vyloučit jiné mechanismy vyvolávající fibrózu, což naznačuje příčinnou spojitost mezi fibrózou a agonistickým účinkem na receptory 5-HT_{2A} a 5-HT_{1B} a rovněž pravděpodobný účinek na přenašeče serotoninu.

Údaje z hlášených případů fibrózy (n = 3) jsou pro jednoznačné závěry nedostatečné, riziko však nelze vyloučit vzhledem ke zlepšení, ke kterému došlo u jednoho ze tří hlášených případů plicní fibrózy způsobené v souvislosti s užíváním doporučené denní dávky a které bylo pozorováno poté, co byla léčba dihydroergokryptinem/kofeinem přerušena. Lze mít také podezření na nedostatečné hlášení, neboť tato látka je již na trhu dlouhou dobu a fibróza je již uvedena jako nežádoucí účinek v informacích o přípravku.

Údaje poskytnuté během přezkoumání podle článku 31 v letech 2007–2008 (EMA/H/A-31/881), které se vztahují i na dihydroergokryptin, prokázaly, že několik případů plicní, srdeční nebo retroperitoneální fibrózy zřejmě souviselo s léčbou Parkinsonovy choroby dihydroergokryptinem (včetně dávek pětkrát vyšších). Je třeba poznamenat, že jeden ze tří výše uvedených případů fibrózy byl hlášen v roce 2009 (tj. po dokončení předchozího přezkoumání), z čehož vyplývá, že tehdy zavedená opatření k minimalizaci rizika nejsou pro vyloučení rizika dostatečná.

Na základě těchto údajů a farmakologické hodnověrnosti se má za to, že dihydroergokryptin souvisí s fibrózními reakcemi. Navíc by měla být zdůrazněna závažnost takových nežádoucích účinků, jejich možný fatální výsledek a zvýšené riziko rozvoje fibrózní poruchy u pacientů v souvislosti s dlouhodobým užíváním přípravků v souladu se schválenými indikacemi.

Pokud jde o ergotismus, ve francouzské farmakovigilanční databázi bylo zaznamenáno několik případů, kdy vzniklo podezření, že dihydroergokryptin/kofein vyvolává příznaky ergotismu. Absence takových hlášení uváděná držitelem rozhodnutí o registraci vyvolala u výboru CHMP otázky týkající se způsobu provedení sběru dat. Vzhledem k několika nahlášeným případům vazokonstrikce a k farmakologické struktuře tohoto derivátu námelového alkaloidu nelze výskyt ergotismu vyloučit.

Výbor CHMP zvážil návrhy opatření k minimalizaci rizik předložené držiteli rozhodnutí o registraci. Mezi opatření patřila změna týkající se předepisování přípravku, omezená délka léčby u některých onemocnění, kontraindikace přípravku u pacientů se stávající fibrózou nebo v souvislosti s jinými léky, vydání přímého sdělení zdravotnickým pracovníkům (DHPC), které na toto riziko poukazuje, kontrolní seznam činností pro předepisující lékaře a farmakologická studie *in vitro* zkoumající afinitu receptorů podtřídy 5-HT vůči přípravku. Přestože některá z navržených opatření by mohla být nápomocná při identifikaci pacientů se stávající fibrózou, relevantní souběžné léčby a zvýšeného rizika, upozornil výbor na to, že tato opatření nestačí zabránit tomu, aby se u některých pacientů nerozvinula během léčby fibróza a ergotismus.

Celkově výbor CHMP usoudil, že vezmou-li se v úvahu velmi omezené údaje o účinnosti, žádná situace nemůže ospravedlnit vystavování pacienta riziku fibrózy a ergotismu.

Poměr přínosů a rizik

Výbor dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících dihydroergokryptin/kofein není podle článku 116 směrnice 2001/83/ES příznivý pro symptomatickou léčbu chronické patologické kognitivní a neurosenzorické poruchy u starších pacientů (vyjma Alzheimerovy choroby a jiných demencí) a pro podpůrnou léčbu Raynaudova syndromu.

Vědecké závěry a zdůvodnění změn podmínek / pozastavení registrací

Vzhledem k tomu že,

- výbor v případě léčivých přípravků obsahujících námelové deriváty u dotčených indikací zohlednil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES,
- výbor posoudil veškeré údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci a závěry vědecké poradní skupiny,
- výbor usoudil, že nelze vyloučit potenciální příčinnou souvislost mezi fibrózními reakcemi či ergotismem a dihydroergokryptinem/kofeinem. Dostupné údaje v podstatě tuto příčinnou souvislost naznačují. Zdůrazňuje se závažnost těchto nežádoucích účinků a jejich možné smrtelné následky,
- výbor zastává názor, že důkazy klinicky významné účinnosti dihydroergokryptinu/kofeinu v indikacích hodnocených v současné době jsou velmi omezené, a proto výše uvedené riziko převyšuje možný přínos pro pacienty u těchto indikací,
- výbor usoudil, že poměr přínosů a rizik pro přípravky obsahující dihydroergokryptin/kofein:
 - není příznivý u symptomatické léčby chronické patologické kognitivní a neurosenzorické poruchy u starších pacientů (vyjma Alzheimerovy choroby a jiných demencí),
 - není příznivý u podpůrné léčby Raynaudova syndromu,

výbor CHMP proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje:

- změnit podmínky registrace pro léčivé přípravky obsahující dihydroergokryptin/kofein uvedené v příloze I, a sice vyjmout níže uvedené indikace z informací o přípravku (konkrétní znění indikace se může u jednotlivých přípravků a v jednotlivých zemích lišit) a rovněž jakékoli zmínky o těchto indikacích v informacích o přípravku v případě, že jsou v rámci jejich registrace schváleny další terapeutické indikace:
 - symptomatická léčba chronické patologické kognitivní a neurosenzorické poruchy u starších pacientů (vyjma Alzheimerovy choroby a jiných demencí),
 - podpůrná léčba Raynaudova syndromu,
- pozastavit rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující dihydroergokryptin/kofein uvedené v příloze I v případě, že v rámci jejich registrace nejsou schváleny žádné další indikace. Aby bylo možné toto pozastavení zrušit, musí držitelé rozhodnutí o registraci určit konkrétní populaci pacientů, u níž přínosy přípravku převyšují identifikované riziko.