

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muudatuste või müügilubade peatamise alused iga ravimi heakskiidetud näidustuste põhjal

Teaduslikud järeldused

Dihüdroergokrüptiini / kofeiini sisaldavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

18. jaanuaril 2012 tegi Prantsusmaa direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise järgmiste ergotamiini sisaldavate ravimite kohta: dihüdroergokrüptiin/kofeiin, dihüdroergokristiin, dihüdroergotamiin, dihüdroergotoksiin ja nikergoliin. Pärast riikliku ravimiohutuse järelevalve 2011. aastal koostatud ülevaadet ilmus uusi spontaanseid teateid, et mõne nende ravimiga seoses esines fibroosi ja ergotismi raskeid juhtumeid, ning Prantsusmaa leidis, et see ohutusrisk on suurem kui piiratud efektiivsusandmed. Inimravimite komiteel paluti seepärast anda arvamus, kas ergotamiini sisaldavate ravimite müügiload tuleb alljärgnevate näidustuste korral säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta:

- Kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse kahjustuse sümptomaatiline ravi eakatel (v.a Alzheimeri tõbi ja muu dementsus)
- Vahelduva lonkamise täiendav ravi sümptomaatilise perifeersete arterite oklusiivse haiguse korral (PAOD, II staadium)
- Raynaud' sündroomi täiendav ravi
- Eeldatavalt vaskulaarse põhjusega nägemisteravuse vähenemise ja nägemisvälja häirete täiendav ravi
- Vaskulaarse põhjusega ägedad retinopaatiad
- Migreenipeavalude profülaktika
- Ortostaatiline hüpotensioon
- Venolümfaatilise puudulikkuse sümptomaatiline ravi

Dihüdroergokrüptiin on tungalteraalkaloid, mis avaldab agonistlikku toimet D2-dopaminergilistele retseptoritele ja osalist agonistlikku toimet D1-retseptoritele. Rottidega toimunud katsetes aktiveeris dihüdroergokrüptiin vananemisel füsioloogiliselt muutuvad antioksidantsed ensümaatilised süsteemid. Ravimit turustatakse kombinatsioonis kofeiiniga, mis võib parandada selle tungalteraalkaloidi imendumist seedimisel.

Dihüdroergokrüptiini sisaldavate ravimite heakskiidetud näidustustest on käesoleva esildismenetluse käsitusallas ja vähemalt ühes liikmesriigis heaks kiidetud järgmised (täpne sõnastus võib eri ravimitel olla erinev):

- Kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse kahjustuse sümptomaatiline ravi eakatel (v.a Alzheimeri tõbi ja muu dementsus)
- Raynaud' sündroomi täiendav ravi

Dihüdroergokrüptiin kuulub käesoleva menetluse raames tungalteraderivaate sisaldavate ravimite klassi ja seepärast on see alates 1979. aastast Prantsusmaal heaks kiidetud üksnes eelmainitud näidustuste korral ning ainult kombinatsioonis kofeiiniga. Üksnes dihüdroergokrüptiini sisaldavad ravimid on heaks kiidetud ka teistes Euroopa Liidu liikmesriikides, kuid nende näidustused ei ole käesoleva esildismenetluse käsitusallas (nt Parkinsoni tõbi) ning need ravimid puuduvad siit ülevaatest.

Müügilubade hoidjad esitasid kõik olemasolevad kliiniliste ja vaatlusuuringute efektiivsusandmed, sh pärast esialgse müügiloa andmist saadud andmed. Müügilubade hoidjad esitasid ka nende enda koostatud ülevaated ja kriitilised kokkuvõtted kõigi nende turustatavate ergotamiini sisaldavate

ravimitega seotud spontaansete teadete kohta, mis käsitlesid fibrootilisi reaktsioone (kardinaalsed reaktsioonid koos pulmonaalse hüpertensiooniga või ilma, pulmonaalsed, pleuraalsed, peritoneaalsed, retroperitoneaalsed jne reaktsioonid) ja ergotismi juhtumeid. Võimaluse korral lisati fibroosiriski hindamiseks asjakohaste kõigi muude olemasolevate andmete (nt kirjandusandmed, prekliinilised andmed ja muud kliinilised, sh epidemioloogilised andmed) ülevaade.

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed dihüdroergokrüptiini/kofeiini ohutuse ja efektiivsuse kohta.

Kliiniline efektiivsus

Näidustusel „kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse kahjustuse sümptomaatiline ravi eakatel (v.a Alzheimeri tõbi ja muu dementsus)” kasutamise efektiivsuse tõendamiseks esitasid müügilubade hoidjad 6 adekvaatse ülesehitusega (randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga) publikatsiooni (aastatest 1983–1998) ning ühe vaskulaarse kognitiivse kahjustuse uuringu, mida arutluses ei käsitletud. Uuringutes osalenud patsientide arv oli 4 uuringus piisav (146, 203, 155 ja 324 patsienti) ja 2 uuringus väike (50 ja 49 patsienti). Heakskiidetud kroonilist näidustust arvestades oli uuringute kestus lühike (2 või 3 kuud). Enamikus uuringutes osalenud patsientidel esines mitmesuguseid väga erinevaid sümptomeid; standarddiagnoos puudus. 2 uuringus osalenud patsientidel määrati kliiniliseks diagnoosiks kerge orgaaniline ajusündroom (seisundi üldise halvenemise skaala II–III staadium; Scarzella uuring) ja varajase staadiumi tserebraalse seniilsusseisundi halvenemine ilma dementsuse või suure sõltuvuseta keskkonnast (DSM-III kriteeriumide alusel; Babeau uuring). Viimane diagnoos puudub praeguses psüühikahäirete diagnoosimise käsiraamatus DSM-IV-TR. Tulemused olid heterogeensed ja ebajärjekindlad. Üldiselt järeldas inimravimite komitee, et metodoloogilised vead ja esmase efektiivsusnäitaja puudumise tõttu ei saa teha kliinilise efektiivsuse kohta järeldusi ega toetada standarddiagnoosiga näidustust.

Detsembris 2012 kutsuti inimravimite komitee nõudel kokku teadusnõuanderühm, mille eksperdid arutasid oma kliinilistele kogemustele toetudes küsimust, kas see aine on oluline eakate kroonilis-patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse kahjustuse (v.a Alzheimeri tõve ja muu dementsuse) sümptomaatilises ravis. Nõuanderühm juhtis tähelepanu sellele, et kavandatavat näidustust kliinilises praktikas enam ei kasutata ja kliinilisest aspektist puuduvad praegu andmed, et eakate kognitiivse ja neurosensoorse kahjustuse ravis oleks selle toimeaine järele terapeutilist vajadust.

Inimravimite komitee hinnangul olid kõik näidustuse „*Raynaud' sündroomi täiendavravi*” toetuseks esitatud uuringud madala metodoloogilise kvaliteediga (kontrollita, avatud ja väikese patsientide arvuga (n = 20–37)). Uuringutes osalesid idiopaatilise akrosündroomiga noored ja vanad patsiendid (vanus 18–78 a). Seonduva süsteemse haigusega väikest patsiendirühma mainiti vaid ühes uuringus (Vinckieri uuring). Kliinilise efektiivsuse näitajaid oli rohkesti ja need olid heterogeensed; esmane efektiivsusnäitaja puudus. Uuringutes hinnati peamiselt funktsionaalseid sümptomeid, kapillaroskoopilisi parameetreid ja pletüsmograafilisi parameetreid, mille kliinilist olulisust pidas inimravimite komitee küsitavaks. Ravi mõju näis olevat kasulik patsientidest 55–75% korral, kuid komitee järeldas, et tulemusi on kliinilisest aspektist raske tõlgendada ja need ei ole uuringute metodoloogiliste piirangute tõttu usaldusväärsed. Uuringutulemuste usaldusväärsus ja kliiniline olulisus olid seetõttu küsitavad ega võimaldanud teha järeldusi ravimi efektiivsuse kohta.

Kliiniline ohutus

Tungalteraderivaadid võivad teadaolevalt indutseerida fibroosi (eelkõige südameklappide fibroosi). Fibroosi ja serotoninergiliste retseptorite aktiveerimissuhet (eelkõige seda, kuidas tungalteraalkaloidid aktiveerivad 5-HT_{2B} retseptoreid) on kirjanduses põhjalikult kirjeldatud. 5-HT_{2B} retseptorite suhtes

avalduv agonism indutseerib retseptorit mõjutavate rakkude proliferatiivse reaktsiooni ja mitogeensuse, mille tulemusel tekib fibrogeenes. Üldiselt võivad serotonergiliste retseptorite varieeruv afiinsus mitmesuguste tungalteraderivaatide suhtes ning mitmesugused raviannused selgitada, miks fibrootiliste reaktsioonide teatamissagedus varieerus. Isegi kui farmakoloogilisest aspektist on väga tõenäoline, et 5-HT_{2B} retseptorite agonistidena toimivad tungalteraderivaadid võivad põhjustada „serotonergilist” südameklappide haigust, mis sarnaneb kartsinoidkasvajate või muude kudede fibrootiliste lesioonide põhjustatud haigusega, tuleb ikkagi meeles pidada, et mõni tungalteraderivaat ei ole 5-HT_{2B} retseptori agonist. Seega ei saa kõrvale jätta teisi fibroosi põhjustavaid mehhanisme, mispärast võib oletada fibroosi ning 5-HT_{2A} ja 5-HT_{1B} retseptorite agonismi põhjuslikku seost ning ühtlasi tõenäolist mõju serotoniini transporterile.

Fibroositeadete (N = 3) andmeid on liiga vähe, et nende põhjal teha kindlaid järeldusi. Ometi ei saa riski täielikult välistada, arvestades patsiendi seisundi paranemist, mis ilmnis pärast dihüdroergokrüptiini/kofeiini manustamise lõpetamist ühes kolmest teatatud pulmonaarse fibroosi juhtumist, kus kasutati soovituslikku ööpäevast annust. Et ravimit on turustatud pikka aega ja fibroos on mainitud ravimiteabes kõrvaltoimena, võib oletada ka kõrvaltoime alateatamist.

Artikli 31 kohase esildismenetluse (EMA/H/A-31/881) raames aastail 2007–2008 esitatud andmetest, sh dihüdroergokrüptiini andmetest selgus, et mitu (pulmonaarse/kardiaalse/retroperitoneaalse) fibroosi juhtumit arvati olevat seotud Parkinsoni tõve raviks kasutatava dihüdroergokrüptiiniga (sh soovitatust viis korda suurema annusega). Tuleb märkida, et ühest eespool mainitud kolmest fibroosijuhtumist teatati 2009. aastal (pärast eelmise esildismenetluse lõppu), mis tähendab, et tollased riskivähendusmeetmed ei olnud riski välistamiseks piisavad.

Nende andmete ja farmakoloogilise tõenäosuse tõttu seostatakse dihüdroergokrüptiini fibrootiliste reaktsioonidega. Samuti tuleb eraldi rõhutada nende kõrvaltoimete raskust, võimalikku fataalset lõpet ning suurenenud riski, et patsiendil võib heakskiidetud näidustuste ravis pikaajalisel kasutamisel tekkida fibrootiline seisund.

Prantsusmaa ravimiohutuse andmebaasis teatati mitmest ergotismijuhtumist, kus ergotismiga seonduvate sümptomite põhjusena kahtlustati dihüdroergokrüptiini/kofeiini. Müügiloo hoidja väitel sellised teated puudusid, mis tekitas inimravimite komitees küsimusi andmete kogumise meetodite kohta. Arvestades mitut vasokonstriktsiooni teadet ja kõnealuse tungalteraalkaloidi derivaatravimi farmakoloogilist struktuuri, ei saa ergotismi välistada.

Inimravimite komitee arutas müügiloo hoidjate kavandatavaid riskivähendusmeetmeid, mis muu hulgas käsitlesid ravimi määramistingimuste muutmist, ravi kestuse piiramist teatud seisundite korral, ravimi vastunäidustamist olemasoleva fibroosiga patsientidel või seoses teiste ravimitega, riskist teatava tervishoiutöötajate teatise saatmist, ravimit määravatele arstidele ettenähtud kontroll-loetelu ning farmakoloogilist *in vitro* uuringut, kus vaadeldakse 5-HT alamklassi retseptorite afiinsust ravimi suhtes. Kuigi pakutud meetmetest mõni võiks aidata tuvastada olemasoleva fibroosiga patsiente, asjakohaseid kaasuvaid ravimeid ja suurenenud riski, juhtis komitee tähelepanu sellele, et meetmetest ei piisa, et välistada mõnel patsiendil ravi ajal fibroosi ja ergotismi teket.

Kokkuvõttes järeldas inimravimite komitee, et ravimi efektiivsust tõendavate andmete vähesust arvestades ei ole fibroosi ja ergotismi risk patsientidele põhjendatud.

Kasulikkuse ja riski tasakaal

Inimravimite komitee järeldas, et dihüdroergokrüptiini/kofeiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel eakate kroonilis-patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse kahjustuse (v.a Alzheimeri tõve ja muu dementsuse) sümptomaatilise ravi ning Raynaud' sündroomi täiendava ravi korral soodne.

Müügilubade tingimuste muutmise /peatamise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildist tungalteraderivaate sisaldavate ravimite kasutamise kohta asjaomastel näidustustel;
- komitee hindas kõiki müügilubade hoidjate esitatud andmeid ja teadusnõuanderühma seisukohti;
- komitee arvestas, et ei saa välistada fibrootiliste reaktsioonide ning ergotismi ja dihidroergokrüptiini/kofeiini võimalikku põhjuslikku seost; olemasolevad andmed kinnitavad sellist põhjuslikku seost; komitee rõhutab selliste kõrvaltoimete raskust ja võimalikku fataalset lõpet;
- komitee on arvamusel, et menetluses käsitletavate näidustuste korral on dihidroergokrüptiini/kofeiini kliiniliselt olulist efektiivsust toetavad andmed on väga piiratud, mille tõttu on eespool tuvastatud risk suurem kui võimalik kasulikkus nendel näidustustel;
- komitee järeldas, et dihidroergokrüptiini/kofeiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal:
 - ei ole soodne kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse kahjustuse sümptomaatilises ravis eakatel (v.a Alzheimeri tõbi ja muu dementsus);
 - ei ole soodne Raynaud' sündroomi täiendava ravi korral.

Sel põhjusel soovitas inimravimite komitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt:

- muuta I lisas loetletud dihidroergokrüptiini/kofeiini sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi, kustutades ravimiteabest järgmised näidustused (täpne sõnastus võib eri ravimitel ja riikides olla erinev) ja kõik asjakohased viited neile näidustustele, kui müügiloas on veel muid heakskiidetud näidustusi:
 - kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse kahjustuse sümptomaatiline ravi eakatel (v.a Alzheimeri tõbi ja muu dementsus);
 - Raynaud' sündroomi täiendav ravi;
- peatada I lisas loetletud dihidroergokrüptiini/kofeiini sisaldavate ravimite müügiluba, kui müügiloas puuduvad muud heakskiidetud näidustused. Müügiloa peatamise lõpetamiseks peavad müügiloa hoidjad tuvastama konkreetse patsiendipopulatsiooni, kellel ületab ravimi kasulikkus sellega kaasnevad riskid.