

II lisa

**Teaduslikud järeldused ja ravimite müügilubade tingimuste muutmise või
vajaduse korral müügilubade peatamise alused, arvestades iga ravimi
heakskiidetud näidustusi**

Teaduslikud järeldused

Nikergoliini sisaldavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

18. jaanuaril 2012 algatas Prantsusmaa direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise ravimite kohta, mis sisaldavad järgmisi tungaltera derivaate: dihidroergokrüptiin/kofeiin, dihidroergokristiin, dihidroergotamiin, dihidroergotoksiin ja nikergoliin. Pärast 2011. aastal tehtud riikliku ravimiohutuse järelevalve ülevaadet teatati uutes spontaansetes teadetes rasketest fibroosi ja ergotismi juhtudest seoses mõnede nimetatud ravimitega ning Prantsusmaa leidis, et piiratud efektiivsuse tõendid ei kata seda ohutusprobleemi. Seetõttu paluti inimravimite komiteel avaldada arvamust selle kohta, kas tungaltera derivaate sisaldavate ravimite müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada järgmiste näidustuste korral:

- kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse häire sümptomaatiline ravi eakatel patsientidel (välja arvatud Alzheimeri tõbi ja muu dementsus),
- vahelduva lonkamise täiendav ravi sümptomaatilise perifeersete arterite oklusiivse haiguse korral (PAOD II staadium),
- Raynaud' sündroomi täiendav ravi,
- eeldatava vaskulaarse päritoluga nägemisteravuse vähenemise ja nägemisvälja häirete täiendav ravi,
- vaskulaarse päritoluga ägedate retinopaatiate ravi,
- migreeni profülaktika,
- ortostaatiline hüpotensioon,
- venolümfaatilise puudulikkuse sümptomaatiline ravi.

Nikergoliin on poolsünteetiline ergoliini derivaat, millel näivad olevat järgmised toimed: (i) α 1-adrenoretseptori antagonistina indutseerib vasodilatatsiooni ja suurendab arteriaalset verevoolu; (ii) suurendab koliinergiliste ja katehoolamiinergiliste neurotransmitterite funktsiooni; (iii) inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni; (iv) soodustab metaboolset aktiivsust, mille tulemuseks on hapniku ja glükoosi suurenenud tarbimine; (v) sel on neurotroofilised ja antioksidantsed omadused.

Nikergoliini sisaldavate ravimite näidustused, mis on heaks kiidetud vähemalt ühes liikmesriigis, on selle esildismenetluse reguleerimisalas järgmised (näidustuse konkreetne sõnastus võib ravimitel varieeruda):

- kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse häire sümptomaatiline ravi eakatel patsientidel (välja arvatud Alzheimeri tõbi ja muu dementsus),
- vahelduva lonkamise täiendav ravi sümptomaatilise perifeersete arterite oklusiivse haiguse korral (PAOD II staadium),
- Raynaud' sündroomi täiendav ravi,
- eeldatava vaskulaarse päritoluga nägemisteravuse vähenemise ja nägemisvälja häirete täiendav ravi,
- vaskulaarse päritoluga ägedate retinopaatiate ravi,
- migreeni profülaktika.

Dementsus ja dementsusega seotud näidustused on esildismenetluse reguleerimisalast välja arvatud.

Müügiloa hoidjad esitasid kõik olemasolevad kliinilistest uuringutest ja jälgimisuuringutest pärinevad efektiivsusandmed, sealhulgas need, mis on kättesaadavaks muutunud pärast esmase müügiloa andmist. Müügiloa hoidjad esitasid ka oma ülevaated ja kriitilised kokkuvõtted kõigi spontaansete teadete kohta fibroosilistest reaktsioonidest (kardiaalne koos pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga või ilma, pulmonaalne, pleuraalne, peritoneaalne, retroperitoneaalne jne) ja ergotismist nende tungaltera derivaate sisaldavate ravimitega. Kõigi muude olemasolevate andmete (st kirjanduse andmete, prekliiniliste andmete ja muude kliiniliste, sealhulgas epidemioloogiliste uuringute andmete) ülevaade, mis oli asjakohane fibroosi riski hindamiseks, esitati võimaluse korral.

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik olemasolevad nikergoliini ohutuse ja efektiivsuse andmed.

Kliiniline efektiivsus

Näidustuse „*kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse häire sümptomaatiline ravi eakatel patsientidel (välja arvatud Alzheimeri tõbi ja muu dementsus)*” osas pärinesid efektiivsusandmed peamiselt publikatsioonidest uuringute kohta, mis olid läbi viidud dementsusega patsientidel

(Alzheimeri tõbi, hulgiinfarktide põhjustatud dementsus, vaskulaarne dementsus, Parkinsoni tõbi jne), samas kui dementsus oli käesoleva esildismenetluse reguleerimisalast välja jäetud.

Üldiselt oli uuringute ülesehitus adekvaatne (randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga), diagnoosid olid pandud uuringute ajal kehtinud klassifitseerimiskriteeriumide kohaselt, esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid määratletud *a priori* (MMSE, SCAG, ADAS-Cog). Tulemused näitavad statistiliselt olulist erinevust nikergoliini ja platseebo vahel nikergoliini kasuks.

Müügiloa hoidja leiab, et nikergoliini efektiivsuse kõige ulatuslikum ülevaade on Windblad et al. 2008 metaanalüüsis. See publikatsioon kirjeldas 13 topeltpimesa platseebokontrolliga randomiseeritud uuringu metaanalüüsi, mille tegi Cochrane Collaboration 2001. aastal. Cochrane'i ülevaade nikergoliini efektiivsusest tehti kerge kuni mõõduka dementsusega patsientidel ja on seetõttu samuti väljaspool menetluse reguleerimisala.

Inimravimite komitee märkis, et ükski uuringutest ei olnud kavandatud konkreetse näidustuse kohta (*kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse häire sümptomaatiline ravi eakatel patsientidel (välja arvatud Alzheimeri tõbi ja muu dementsus)*) ning andmete väärtust kahandab ka publikatsiooni kallutatus ning muutused arusaamas praeguste diagnooside õigetest kriteeriumidest.

Müügiloa hoidja esitas ka teabe 6 kliinilise võrdlusuuringu kohta seniilse tserebraalse puudulikkuse puhul, mittevõrdleva uuringu lühikese kirjelduse ja 3 jälgimisuuringut, et toetada nikergoliini efektiivsust konkreetsel näidustusel „*vaskulaarse päritoluga kerge kognitiivse häire sümptomaatiline ravi eakatel patsientidel*”. Inimravimite komitee oli arvamisel, et üldiselt on nende andmete alusel teatud tõendeid nikergoliini positiivsete toimete kohta tunnetusele ja käitumisele eri päritoluga seniilse tserebraalse puudulikkusega patsientidel. Siiski ei ole kliiniline olulisus teada. Arvestades uuringute piiratud teavet (esitati vaid uuringute kokkuvõtte), ebaselgeid uuringusse kaasamise ja uuringust väljaarvamise kriteeriume ning kasutatud statistilist analüüsi, ei saa esitatud andmete alusel järeldusi teha.

Inimravimite komitee otsustas, et selle tulemusena ei saa esitatud andmetest teha järeldusi nikergoliini efektiivsuse kohta „*kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse häire sümptomaatilises ravis eakatel patsientidel (välja arvatud Alzheimeri tõbi ja muu dementsus)*”.

Peale selle kutsuti 2012. aasta detsembris inimravimite komitee nõudel kokku teadusnõuanderühm, kus eksperdid arutasid oma kliinilise kogemuse alusel, kas sellel ainel on oma osa kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse häire ravis eakatel patsientidel (välja arvatud Alzheimeri tõbi ja muu dementsus). Rühm rõhutas, et kliinilises praktikas ei kasutata enam seda näidustust ja et kliinilisest seisukohast puuduvad käesoleval ajal tõendid, et eakate patsientide kognitiivse ja neurosensoorse häire raviks oleks terapeutiline vajadus selle toimeaine järele.

Näidustuse „*vahelduva lonkamise täiendav ravi sümptomaatilise perifeersete arterite oklusiivse haiguse korral (PAOD II staadium)*” jaoks andmeid ei esitatud ja seetõttu inimravimite komitee ei toetanud seda.

Näidustuse „*Raynaud' sündroomi täiendav ravi*” jaoks esitatud uuringud ei hinnanud tegelikult nikergoliini selle konkreetse näidustusega patsientidel, vaid olid pigem tehtud perifeerse arteriopaatiaga patsientidel. Populatsioon oli eakas ja patsientidel esines vahelduv lonkamine. See ei kajastu täpselt näidustuses, mida toetas müügiloa hoidja. Siiski kaalus inimravimite komitee, kas mõnda neist uuringuist võib kasutada näidustuse „*vahelduva lonkamise täiendav ravi sümptomaatilise perifeersete arterite oklusiivse haiguse korral (PAOD II staadium)*” toetamiseks. Esitatud uuringud olid hinnanud nikergoliini suukaudset või parenteraalset kasutamist ja efektiivsuse tulemusnäitajad olid heterogeensed: külmatundlikkus, perifeerne verevool, käimisdistsants, valu, elukvaliteet. Enamik uuringuid, mis said kättesaadavaks pärast esmase müügiloa andmist, olid väga vanad ja halva metodoloogilise kvaliteediga, nimelt mitterandomiseeritud ja väikese patsientide arvuga. Selle tulemusena on nende uuringute usaldusväärsus ja kliiniline olulisus küsitav. Seetõttu oli inimravimite komitee arvamisel, et olulised metodoloogilised puudujäägid välistavad igasuguste järelduste tegemise nikergoliini (suukaudse või parenteraalse) efektiivsuse kohta Raynaud' sündroomi korral ja laiemalt perifeersete vereringehäirete korral.

Näidustuste „*eeldatava vaskulaarse päritoluga nägemisteravuse vähenemise ja nägemisvälja häirete täiendav ravi*” ja „*vaskulaarse päritoluga ägedad retinopaatiad*” kohta märkis inimravimite komitee, et positiivseid kliinilisi tulemusi (eriti seoses nägemisteravuse paranemisega) kirjeldati peamiselt ühes avatud pikaajalises uuringus ambulatoorse oftalmoloogilise praktilise kontekstis, milles osales 213 heterogeensete patoloogiatega patsienti (nt võrkkesta degeneratsioon, võrkkesta ja nägemisnärvi

põletikulised haigused, venoossete ja arteriaalsete veresoonte oklusioonid, glaukoom jne) (Hasslinger, 1986). Nägemisteravuse paranemisest teatati ka Ganescu uuringus (46 patsienti silmade mitmesuguse seisundiga), kuid see uuring ei olnud võrdlev. Seetõttu leidis inimravimite komitee hoolimata autorite positiivsest järeldusest seoses nägemisteravuse paranemisega nikergoliinravi korral, et võrdluse puudumisel platseebokontrolliga ei saa nendest kliinilistest tulemustest, mis viitasid väikesel, silmade eri seisundiga patsientide arvul põhinevatele heterogeensetele andmetele, teha mingeid usaldusväärseid järeldusi. Kokkuvõttes oli inimravimite komitee arvamusel, et paaris uuringus on kontrollitud populatsioonis mõningaid positiivseid leide, kuid arvestades ebaadekvaatset metodoloogiat, on tulemuste usaldusväärsus ja kliiniline olulisus küsitav. Seetõttu ei saa hinnatavate näidustuste korral pidada ühtki neist uuringuist efektiivsuse tõendeid lõplikult toetavaks.

Näidustuse „migreeni profülaktika” andmed migreeni kohta pärinevad väikese patsientide arvuga (40 ja 17 patsienti) tehtud avatud uuringutest. Avatud kliinilises uuringus, mis avaldati pärast esmase müügiloa andmist (Prusinski, *Wiad. Lek*, 1984), hinnati 40 migreeniga patsienti. Enamikku neist oli varem ravitud mitmesuguste migreeniravimitega, nagu dihidroergotamiin, pisetifeen ja propranolool, kuid tulemused ei olnud rahuldavad. Uuringusse kaasamisel esines patsientidel 1–3 hoogu nädalas. Patsientidele anti 10 mg nikergoliini kolm korda ööpäevas esimese 10 ööpäeva jooksul, millele järgnes 5 mg kolm korda ööpäevas 3–5 nädala jooksul. 45% patsientidest saavutas täieliku migreenihoogude leevenemise, samas kui migreenihoogude vähenemine vähemalt 50% võrra esines 18% patsientidest. Nikergoliini anti ka 17 migreeniga patsiendile hoogude ennetamiseks (Prusinski, *Wiad. Lek*, 1984). Kaheksal juhul saavutati täielik remissioon ning kolmel juhul vähenes oluliselt hoogude sagedus ja intensiivsus. Kuuel juhul oli ravi ebaefektiivne. Inimravimite komitee pidas neid andmeid ebapiisavaks, et teha järeldusi nikergoliini efektiivsuse kohta migreeni profülaktikas.

Lisaks kutsuti 2012. aasta detsembris inimravimite komitee nõudel kokku teadusnõuanderühm, kus eksperdid arutasid oma kliinilise kogemuse alusel, kas sellel ainel on oma osa migreeni profülaktikas. Kliinilise kogemuse alusel leidis rühm, et puudub eripopulatsioon, kes saaks migreeni profülaktikas ravist selle toimeainega kasu. Rühm oli arvamusel, et puudub standardsele migreeni profülaktikale ravile ebarahuldavalt alluv selgelt määratletud populatsioon, kellel esineb terapeutiline vajadus selle aine järele alternatiivse / viimase valiku ravimina.

Kliiniline ohutus

On teada, et tungaltera derivaadid võivad tekitada fibroosi, eriti südameklappide fibroosi. Kirjanduses on ulatuslikult kirjeldatud seost fibroosi ja serotoniinergiliste retseptorite, eriti 5-HT_{2B} retseptorite aktiveerimise vahel tungaltera derivaatide poolt. Agonism 5-HT_{2B} retseptoritele tekitab seda retseptorite ekspresseerivate rakkude proliferatiivse vastuse ja mitogeensuse, mis viib fibrogeneesile. Üldiselt võivad serotoniinergiliste retseptorite erinev afiinsus tungaltera eri derivaatide suhtes ja erinevad kasutatavad annused selgitada erinevusi, mida on täheldatud fibrootilistest reaktsioonidest teatamise sageduses. Järelikult isegi kui farmakoloogiliselt on äärmiselt usutav, et 5-HT_{2B} retseptori agonistidena toimivad tungaltera derivaadid võivad tekitada serotonergilist klappide haigust, mis sarnaneb kartsinoidsete kasvaja või teiste kudede fibrootiliste kahjustuste indutseeritud haigusega, tuleb meeles pidada, et mõned tungaltera derivaadid ei ole 5-HT_{2B} retseptori agonistid. Seetõttu ei saa välistada muid fibroosi indutseerimise mehhanisme, mis viitavad põhjuslikule seosele fibroosi ja 5-HT_{2A} ning 5-HT_{1B} retseptorite agonismi vahel ja samuti usutavale toimele serotoniini transporterile.

Kokku on teatatud 30st fibrootiliste ilmingutega seotud juhust. Fibroos lokaliseerub peamiselt pulmonaalses piirkonnas, samuti retroperitoneaalses ja kardiaalses piirkonnas.

Analüüsist jäeti välja 4 fibrootilise ilmingu juhtu. 5 juhu kohta oli andmeid ebapiisavalt, mis välistab igasuguse sisuka hindamise.

21 ülejäänud juhul ei saanud välistada seost nikergoliini ja fibrootilise ilmingu või potentsiaalse fibrootilise ilmingu vahel. Neil juhtudel tekkis ilming 5 kuud kuni 30 aastat pärast ravi nikergoliiniga ja patsientidel vanuses 59–90 aastat. Kui see oli dokumenteeritud, esinesid reaktsioonid soovitatava ööpäevase annusega.

Seoses pulmonaalsete reaktsioonidega viitab juhtude arv ja paranemine, mida kümnel juhul täheldati pärast nikergoliinravi katkestamist ilma kaasuvate teguriteta, nikergoliini põhjuslikule rollile, eriti viiel juhul, kui paranemist kinnitati ka röntgenoloogiliselt või skaneerimisel. Kui paranemine oli dokumenteeritud, täheldati seda 3–10 kuud pärast nikergoliinravi katkestamist, neljal juhul ilma kortikoidravita.

Seoses peritoneaalse ja kardiaalse fibroosiga oli inimravimite komitee arvamisel, et nikergoliini põhjuslikku rolli ei saa välistada. Inimravimite komitee märkis, et kahtlustada võib liiga vähest teatamist kõrvalnähtudest, arvestades, et:

- pikka aega müügil olnud ravimi kõrvaltoimetest teatatakse tavaliselt vähem,
- fibroos on aeglane ja salalik reaktsioon, mis tekib pärast pikaajalist ravi, ning selle diagnoos on hiline.

Kokkuvõttes, arvestades seda, et teatatud reaktsioone on raske varakult diagnoosida (edasilükatud sümptomid) ja tõenäoliselt on need alateatatud, saab nikergoliini kasutamisel heakskiidetud annustes koos usutava farmakoloogilise profiiliga pidada seotuks fibrootiliste reaktsioonide riskiga. Arvestades ka, et fibroos on raske eluohtlik reaktsioon, mida täheldatakse pärast pikaajalist ravi nikergoliiniga (ravim, mida kasutatakse pikaajalist ravi nõudvatel näidustustel), on sel mõju ravimite kasulikkuse ja riski profiilile. 2011. aastal tehtud Prantsusmaa ülevaates täheldatud äsjased juhtumid tõendavad, et olemasolevad riski vähendamise meetmed ei ole fibrootiliste reaktsioonide ennetamiseks piisavad.

Ergotismi osas ei olnud müügiloo hoidja ohutusandmebaasis teatatud nikergoliiniga seotud eelisterminist ergotismist. Müügiloo hoidja esitas ka kõigi vähemalt 40 aasta jooksul esinenud spontaansete teadete analüüsi (n = 390, sealhulgas 205 meditsiiniliselt kinnitatud juhtu). Üheksakümnel (90) juhul sisaldasid teated potentsiaalselt ergotismi sümptomitele viitavaid termineid, nagu paresteesia, formikatsioon, kipitus, intestinaalne/tserebrovaskulaarne/perifeerne/keele isheemia, stenokardia, koronaropaatia, rindkere valu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, külmatunne, tromboos, insult, gangreen, nekroos, vasokonstriksioon/vasospasm, tsüanoos, müalgia, lihaskrambid, valu jäsemetes, peapööritus, hüpösteesia, tuimus, peavalu, segasus, hallutsinatsioonid. Seetõttu oli inimravimite komitee arvamisel, et ei saa välistada võimalust, et need vastavad tegelikult ergotismi tekkimisele.

Inimravimite komitee kaalus müügiloo hoidja ettepanekut riski vähendamise meetmete kohta: fibroosi ja ergotismiga seotud teabe lisamist ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4. Teatamine nendest ilmingutest ei ole siiski piisav, et ennetada ravi ajal mõnel patsiendil fibroosi ja ergotismi tekkimist. Üldiselt oli inimravimite komitee arvamisel, et ükski olukord ei õigusta patsiendi asetamist fibroosi ja ergotismi tekkimise ohtu, arvestades väga piiratud efektiivsuse andmeid.

Kasulikkuse ja riski tasakaal

Inimravimite komitee järeldas, et nikergoliini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt soodne kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse häire sümptomaatiliseks raviks eakatel patsientidel (välja arvatud Alzheimeri tõbi ja muu dementsus), vahelduva lonkamise täiendavaks raviks sümptomaatilise perifeersetes arterite oklusiivse haiguse (PAOD II staadium) korral, Raynaud' sündroomi täiendavaks raviks, eeldatavalt vaskulaarse päritoluga nägemisteravuse vähenemise ja nägemisvälja häirete raviks, vaskulaarse päritoluga ägedate retinopaatiate raviks ega migreeni profülaktikaks.

Müügiloo peatamise / tingimuste muutmise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee vaatas läbi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohaselt tehtud esilise tungaltera derivaate sisaldavate ravimite kohta;
- inimravimite komitee kaalus müügiloo hoidjate esitatud üldisi andmeid ja teadusnõuanderühma järeldusi;
- inimravimite komitee järeldas, et võimalikku põhjuslikku seost fibrootiliste reaktsioonide või ergotismi ja nikergoliini vahel ei saa välistada. Tegelikult olemasolevad andmed viitavad sellisele põhjuslikule seosele. Rõhutatakse selliste kõrvaltoimete tõsidust ja nende võimalikku fataalset lõpptulemust;
- inimravimite komitee on arvamisel, et tõendid nikergoliini kliiniliselt olulise efektiivsuse kohta hinnatud näidustustel on väga piiratud ja seetõttu ületab tuvastatud risk võimaliku kasulikkuse nende näidustustega patsientidel;
- inimravimite komitee järeldas, et nikergoliini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal

- ei ole soodne kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse häire sümptomaatilise ravi korral eakatel patsientidel (välja arvatud Alzheimeri tõbi ja muu dementsus),
- ei ole soodne vahelduva lonkamise täiendava ravi korral sümptomaatilise perifeersete arterite oklusiivse haiguse korral (PAOD II staadium),
- ei ole soodne Raynaud' sündroomi täiendava ravi korral,
- ei ole soodne eeldatava vaskulaarse päritoluga nägemisteravuse vähenemise ja nägemisvälja häirete täiendava ravi korral,
- ei ole soodne vaskulaarse päritoluga ägedate retinopaatiate korral,
- ei ole soodne migreeni profülaktika korral.

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

- muuta I lisas märgitud nikergoliini sisaldavate ravimite müügiluba, kustutades alltoodud näidustused (konkreetne näidustuse sõnastus võib ravimiti ja riigiti varieeruda) ja kõik asjaomased viited nendele näidustustele, kui osana müügiloast on heaks kiidetud muud terapeutilised näidustused:
 - kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse häire sümptomaatiline ravi eakatel patsientidel (välja arvatud Alzheimeri tõbi ja muu dementsus),
 - vahelduva lonkamise täiendav ravi sümptomaatilise perifeersete arterite oklusiivse haiguse korral (PAOD II staadium),
 - Raynaud' sündroomi täiendav ravi,
 - eeldatava vaskulaarse päritoluga nägemisteravuse vähenemise ja nägemisvälja häirete täiendav ravi,
 - vaskulaarse päritoluga ägedate retinopaatiate ravi,
 - migreeni profülaktika,
- peatada I lisas märgitud nikergoliini sisaldavate ravimite müügiluba, kui osana nende müügiloast ei ole heaks kiidetud muid näidustusi; müügiloa kehtivuse taastamiseks peab müügiloa hoidja tuvastama spetsiifilise patsientide populatsiooni, kelle jaoks ravimi kasulikkus ületab riski.