

Prilog II

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet ili suspenziju odobrenja za stavljanje lijeka u promet
uzimajući u obzir odobrene indikacije za svaki proizvod**

Znanstveni zaključci

Ukupni sažetak znanstvene procjene lijekova koji sadrže dihidroergokristinin (vidjeti Prilog I.)

18. siječnja 2012. Francuska je pokrenula postupak procjene u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za sljedeće lijekove koji sadrže derivate ergota: dihidroergokriptinin/kofein, dihidroergokristinin, dihidroergotamin, dihidroergotoksin i nikergolin. Nakon državne farmakovigilancijske procjene održane 2011. godine, nova spontana izvješća povezana s nekim od lijekova identificirala su ozbiljne slučajeve fibroze i ergotizma, pa je Francuska smatrala da ovaj sigurnosni problem ne premašuje ograničeni podatak o djelotvornosti. Od CHMP-a se tražilo da izrazi mišljenje o tome je li potrebno održati, izmijeniti, suspendirati ili ukinuti odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže derivate ergota u vezi s indikacijama navedenim u nastavku:

- Simptomatsko liječenje kroničnog patološkog, kognitivnog i neurosenzorskog oštećenja u starijih osoba (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije).
- Pomoćno liječenje intermitentne klaudikacije kod simptomatske okluzivne bolesti perifernih arterija (PAOD stadij II).
- Pomoćno liječenje Raynaudova sindroma.
- Pomoćno liječenje smanjenja oštine vida i poremećaja vidnog polja prvenstveno vaskularnog podrijetla.
- Akutne retinopatije vaskularnog podrijetla.
- Profilaksa migrenske glavobolje.
- Ortostatska hipotenzija.
- Simptomatsko liječenje veno-limfatičke insuficijencije.

Dihidroergokristin je parcijalni agonist α -adrenoreceptora koji smanjuje aktivnost simpatičkih centara te je odgovor na periferni androlitički učinak s povećanim tonusom stijenke krvnih žila. Osim toga ima farmakološko djelovanje na serotoninergične i dopaminergične receptore koji uzrokuju zanimljive učinke na cerebralni metabolizam. Dostupan je u kombinaciji s raubazinom koji je adrenolitički i simpatolitički agens s inhibitornim učinkom na simpatičke centre. Uzrokuje pad tlaka krvi i povećanje perifernog protoka. Njegovi učinci uglavnom su rezultat blokade α_1 receptora. U Europi je dihidroergokristin također dostupan u kombinaciji s etofilinom.

Od odobrenih indikacija za lijekove koji sadrže dihidroergokristin koji spadaju pod djelokrug ove procjene te su odobreni barem u jednoj državi članici su sljedeći (specifične riječi koje se koriste za indikacije razlikuju se od lijeka do lijeka):

- Simptomatsko liječenje kroničnog patološkog, kognitivnog i neurosenzorskog oštećenja u starijih osoba (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije).
- Pomoćno liječenje smanjenja oštine vida i poremećaja vidnog polja prvenstveno vaskularnog podrijetla.
- Akutne retinopatije vaskularnog podrijetla.

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet (MAHs) predali su sve dostupne podatke o djelotvornosti iz kliničkih ispitivanja uključujući podatke koji su postali dostupni od dobivanja prvog odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Nositelji odobrenja predali su također svoje preglede i kritička izvješća o fibrotičkim reakcijama (srčane s ili bez hipertenzije plućne arterije, pulmonalne, pleuralne, peritonealne, retroperitonealne i sl) te ergotizam kod lijekova koji sadrže derivate ergota. Pregled svih drugih dostupnih podataka (primjerice podataka iz literature, nekliničkih podataka i drugih kliničkih podataka uključujući epidemiološka ispitivanja) koji su bili relevantni za procjenu rizika od fibroze prikazan je kad je to bilo moguće.

CHMP je uzeo u obzir ukupne dostupne podatke o sigurnosti i djelotvornosti dihidroergokristina.

Klinička djelotvornost

Nositelji odobrenja predali su 27 literaturnih referenci kako bi podržali djelotvornost dihidroergokristina za indikaciju „*simptomatsko liječenje patoloških, kognitivnih i neurosenzorskih oštećenja u starijih (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije)*“. Od toga je 18 placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja, 2 ispitivanja kontrolirana djelatnom tvari i 7 otvorenih ispitivanja.

Od 6 randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja, 5 njih CHMP nije smatrao važnim jer definicija dijagnoze nije bila standardizirana te nije odabran primarni kriterij djelotvornosti, a broj bolesnika po skupini bio je mali (od 47 do 65) te je trajanje liječenja bilo kratko (2 i 3 mjeseca). Rezultati su raznoliki i nedosljedni. CHMP je smatrao da se na temelju ovih ispitivanja ne mogu donijeti zaključci o djelotvornosti. Najnovija ispitivanja (Vellas 1998. - nije objavljeno) koja su postala dostupna nakon dobivanja prvog odobrenja za stavljanje lijeka u promet (bolesnici su se prezentirali s umjerenim deficitom memorije, s MMSE (mini pregled mentalnog statusa) većim od 25 i ukupnim rezultatom većim od 38 te manjim od 70 na autoupitniku Mac Naira i Kahna koji procjenjuje poteškoće u svakodnevnim aktivnostima) i apriori definira primarni kriterij djelotvornosti te u skladu s Gröber i Buschkeovim testom). Međutim, u ovom ispitivanju s odgovarajućim metodološkim standardom kvalitete, uočena je beznačajna razlika između skupina koje su primale dihidroergokristin s raubazinom i onih koje su primale placebo.

Postojala su tri placebo kontrolirana ispitivanja s populacijom ispitanika od 200 do 240 bolesnika. Od ova tri ispitivanja, publikacije koje su objavili Lazzaroni et al i Aranda ukazale su na superiornost nad placebo dok je ispitivanje od strane Vellasa et al pokazalo sličnu djelotvornost placebo.

Postojala su dva daljnja ispitivanja od strane Hugonota et al s populacijom od 114 do 127 bolesnika i oba su bila superiorna u odnosu na placebo. U 6 procjenjivih ispitivanja s populacijom ispod 100 bolesnika bila su prisutna slična otkrića.

Dok je istovremeno zaključeno da je medicinska terminologija koja se koristi danas različita od one koja se koristila nekad i da podatke treba procijeniti imajući i taj aspekt u vidu, klinički simptom demencije je rezultat različitih patofizioloških procesa koji otežavaju grupiranje i usporedbu podataka posebice kod pojedinačnih ispitivanja koja koriste blago različite kriterije uključivanja.

Svi predani podaci bili su uzeti u obzir i procijenjeni te se mogu tumačiti kao da ukazuju na blagu djelotvornost dihidroergokristina u „*liječenju kroničnog, kognitivnog oštećenja u starijih osoba*“, ne može se smatrati da je djelotvornost dostatno dokazana ponajprije zbog nedosljednosti generiranih podataka u većim kliničkim ispitivanjima.

Znanstvena savjetodavna skupina (SAG) sazvana je u prosincu 2012. na zahtjev CHMP-a tijekom kojeg su stručnjaci, na temelju svog kliničkog iskustva raspravljali da li tvar igra ulogu u simptomatskom liječenju kroničnog patološkog, kognitivnog i neurosenzorskog oštećenja u starijih (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije). Skupina je istaknula da se tražene indikacije više ne upotrebljava u kliničkoj praksi i da s kliničkog stajališta nema aktualnog dokaza da postoji terapijska potreba za ovu djelatnu tvar u liječenju kognitivnog i neurosenzorskog oštećenja u starijih.

Za indikacije „*pomoćno liječenje pada oštine vida i smetnji u vidnom polju prvenstveno vaskularnog podrijetla*“ i „*akutnih retinopatija vaskularnog podrijetla*“, CHMP je smatrao da su nekoliko podnesenih nekliničkih nalaza koji su zabilježili učinke topikalnih doza dihidroergokristina nedostadni da bi poduprli upotrebu dihidroergokristina kao agensa za snižavanje očnog tlaka (IOP) u ljudi ili za liječenje drugih vaskularnih stanja prvenstveno vaskularnog podrijetla. Štoviše, istaknuto je da su topikalne primjene dihidroergokristina izvan djelokruga ovog postupka. CHMP je također zabilježio stajalište jednog od nositelja odobrenja da zbog ograničenja dostupnih podataka nije moguće zadržati okularnu indikaciju.

Klinička sigurnost

Prepoznata je sposobnost derivata ergot alkaloida da izazovu fibrozu, posebice fibrozu srčanog zalistka. Odnos između fibroze i aktivacije serotoninergičnih receptora 5-HT_{2B} izazvane derivatima ergota detaljno je opisan u literaturi. Agonizam na receptore 5-HT_{2B} inducira proliferativni odgovor i mitogeničnost stanica koje eksprimiraju ovaj receptor što uzrokuje fibrogenezu. Ukupno gledano, promjenjivi afinitet za serotoninergične receptore s različitim derivatima ergota i korištenim terapijskim dozama može objasniti razlike uočene za stupnjeve notifikacije za fibrotičke reakcije. Stoga čak i ako je uvelike farmakološki vjerojatno da derivati ergota koji djeluju kao agonisti receptora 5-HT_{2B} mogu potaknuti „serotoninergičnu“ bolest zalistaka sličnu onoj izazvanoj karcinoidnim tumorima ili fibrotičkim lezijama drugih tkiva, ne smije se zaboraviti da neki derivati ergota nisu agonisti receptora 5-HT_{2B}. Stoga se ne mogu isključiti drugi mehanizmi koji uključuju fibrozu što ukazuje na uzročnu vezu između fibroze i agonizma 5-HT_{2A} i 5-HT_{1B} receptora te također vjerojatni učinak na transporter serotonina.

Podaci iz prijavljenih slučajeva fibroze (n=12) ukazuju na sposobnost dihidroergokristina na indukciju reakcije fibroze koje su uglavnom lokalizirane u plućnom području uzimajući također u obzir poboljšanje kod nekih bolesnika nakon prekida terapije lijekom. Može se također sumnjati i na

nedostatno prijavljivanje jer je tvar na tržištu dulje vrijeme i jer se fibroza već spominjala kao neželjeni učinak u informacijama o proizvodu.

Ako se čak i u nekim slučajevima primjenjuju kontradiktorne terapije (za koje se zna da potiču fibrotičku reakciju), odnos između uočenih fibrotičkih reakcija i terapija s dihidroergokristinom ne može se isključiti. Potrebno je također istaknuti da su zabilježena izvješća o redukciji opsega fibrotičkih naslaga dugo vremena nakon prekida liječenja dihidroergokristinom, o poboljšanju zdravstvenog statusa nakon prekida liječenja dihidroergokristinom te ponovnoj pojavi simptoma nakon ponovne primjene lijeka. To ukazuje na uzročnu povezanost između fibroze i dihidroergokristina.

Pored toga u literaturi je zabilježen i jedan slučaj retroperitonealne fibroze (u vezi fibrotičkog plaka) te snimanja koja su se provodila jednom godišnje nakon prekida terapije dihidroergokristinom otkrila su značajnu redukciju fibrotičkog plaka za koju je CHMP smatrao da ide u prilog uočenoj uzročnoj povezanosti retroperitonealne fibroze i dihidroergokristina.

Na temelju ovih podataka i farmakološke vjerojatnosti, smatra se da je dihidroergokristin povezan s fibrotičkim reakcijama. Štoviše, potrebno je istaknuti ozbiljnost takvih štetnih događaja, njihov mogući smrtonosni ishod i povećani rizik za bolesnike od razvoja fibrotičkog poremećaja uz dugoročnu primjenu u skladu s odobrenim indikacijama.

Osim toga, ne može se isključiti vazokonstrikcija izazvana dihidroergokristinom na temelju prijavljenih slučajeva.

CHMP je razmatrao prijedloge nositelja odobrenja za mjere minimizacije rizika. One uključuju ograničeno trajanje liječenja u određenim uvjetima, što čini lijek kontradiktornim u bolesnika s prethodnom fibrozom ili u vezi s drugim lijekovima, izdavanje DHPC-a koje je istaknulo rizik, lista provjere za propisivače te farmakološka i in vitro ispitivanja afiniteta lijeka prema podklasi receptora 5-HT.

Iako neke od predloženih mjera mogu pomoći u identifikaciji bolesnika s postojećom fibrozom, relevantnih konkomitantnih lijekova i povećanog rizika, Povjerenstvo je istaknulo da nisu dostatne da bi pojedini bolesnici izbjegli fibrozu i ergotizam tijekom liječenja.

Ukupno gledano, CHMP je smatrao da nijedna situacija ne može opravdati izlaganje bolesnika riziku od fibroze i ergotizma uzimajući u obzir vrlo ograničene podatke o djelotvornosti.

Omjer dobrobiti i rizika

Povjerenstvo je zaključilo da omjer dobrobiti i rizika lijekova koji sadržavaju dihidroergokristin nije sukladan članku 116. Direktive 2001/83/EZ za simptomatsko liječenje kroničnog, patološkog, kognitivnog i neurosenzorskog oštećenja u starijih (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije), za pomoćno liječenje smanjenja oštine vida i poremećaja vidnog polja prvenstveno vaskularnog podrijetla i za liječenje akutnih retinopatija vaskularnog podrijetla.

Razlozi za izmjenu /suspenziju uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

S obzirom na navedeno

- Povjerenstvo je razmatralo postupak iz članka 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže derivate ergota u navedenim indikacijama.
- Povjerenstvo je razmatralo ukupne predane podatke koje su dostavili nositelji odobrenja i ishod vijećanja znanstvene, savjetodavne skupine.
- Povjerenstvo je smatralo da se moguća uzročna povezanost između fibrotičkih reakcija ili ergotizma i dihidroergokristina ne može isključiti. Dostupni podaci zapravo ukazuju na takvu uzročnu povezanost. Istaknuti su ozbiljnost takvih štetnih događaja i njihov mogući smrtonosni ishod.
- Povjerenstvo smatra da su dokazi značajne kliničke djelotvornosti dihidroergokristina u trenutno procijenjenim indikacijama vrlo ograničeni i da je stoga moguća dobrobit za bolesnike u ovim indikacijama nadmašena prethodno navedenim rizikom.

- Povjerenstvo je smatralo da omjer dobrobiti i rizika lijekova koji sadrže dihidroergokristin:
 - Nije povoljan za simptomatsko liječenje kroničnog patološkog, kognitivnog i neurosenzorskog oštećenja u starijih osoba (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije).
 - Nije povoljan za pomoćno liječenje smanjenja oštine vida i poremećaja vidnog polja prvenstveno vaskularnog podrijetla.
 - Nije povoljan za akutne retinopatije vaskularnog podrijetla.

Stoga u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, CHMP preporučuje:

- Izmjenu odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže dihidroergokristin koji su navedeni u Prilogu I. kako bi se izbrisale u nastavku navedene indikacije iz Informacija o lijeku (specifične riječi mogu varirati od lijeka do lijeka i od zemlje do zemlje) kao i bilo koje relevantne reference za ove indikacije u Informacijama o lijeku kada postoje druge terapijske indikacije odobrene kao dio njihova odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
 - Simptomatsko liječenje kroničnog patološkog, kognitivnog i neurosenzorskog oštećenja u starijih osoba (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije).
 - Pomoćno liječenje smanjenja oštine vida i poremećaja vidnog polja prvenstveno vaskularnog podrijetla.
 - Akutne retinopatije vaskularnog podrijetla.
- Suspenzija odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže dihidroergokristin odnosi spomenute u Prilogu I. u slučaju da nisu odobrene nikakve dodatne indikacije kao dio njihovog odobrenja za stavljanje u promet. Kako bi ukinuli suspenziju, nositelji odobrenja trebaju identificirati specifičnu populaciju bolesnika za koje dobrobiti lijeka nadmašuju identificirani rizik.