

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību noteikumu izmaiņām vai, atbilstoši situācijai, reģistrācijas apliecību apturēšanai, ņemot vērā visu zāļu apstiprinātās indikācijas

Zinātniskie secinājumi

Dihidroergokristīnu saturošu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Francija 2012. gada 18. janvārī ierosināja pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu attiecībā uz šādām melno graudu atvasinājumiem saturošām zālēm: dihidroergokriptīnu / kofeīnu, dihidroergokristīnu, dihidroergotamīnu, dihidroergotoksīnu un nicergolīnu. Pēc dalībvalstu farmakovigilances pārskatīšanas, kas notika 2011. gadā, jaunos spontānos ziņojumos tika ziņots par nopietniem fibrozes un ergotisma gadījumiem saistībā ar šīm zālēm, un Francija uzskatīja, ka ierobežotie pierādījumi par iedarbīgumu neatsver bažas par drošību. Tāpēc CHMP tika lūgta sniegt savu atzinumu par to, vai reģistrācijas apliecības melno graudu atvasinājumiem saturošām zālēm ir jā saglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc attiecībā uz šeit norādītajām indikācijām:

- Hronisku patoloģisku kognitīvu un neiroloģisku jušanas traucējumu gadījumos vecākiem pacientiem (izņemot Alzheimeru slimību un citas demences) simptomātiska ārstēšana
- Papildu terapija intermitējoša klibuma pie simptomātiskas perifēriālās arteriālās okluzīvās saskrimšanas (PAOD, II pakāpe) ārstēšanai
- Papildu terapija Reno sindroma ārstēšanai
- Papildu terapija vizuālās uztveres samazināšanās un redzes lauka traucējumu ar iespējamiem vaskulāriem cēloņiem ārstēšanai
- Akūta vaskulāras izcelsmes retinopātija
- Migrēnas galvassāpju profilakse
- Ortostatisks pazemināts asinsspiediens
- Vēnu limfātiskās nepietiekamības simptomātiska ārstēšana

Dihidroergokristīns ir daļējs α -adrenoreceptoru agonists, kas samazina simpātisko centru aktivitāti, un nodrošina perifēriālu adrenolītisku iedarbību ar paaugstinātu vēnu sienīgu tonusu. Turklāt, tam ir farmakoloģiska iedarbība uz serotonīnenerģiskiem un dopamīnenerģiskiem receptoriem, kas izraisa interesantu iedarbību uz cerebrālo metabolismu. Tas ir pieejams kombinācijā ar raubazīnu, kas ir adrenolītisks un simpātītisks preparāts ar inhibējošu ietekmi uz simpātiskajiem centriem. Tas izraisa asinsspiediena pazemināšanos un perifēriālās asins plūsmas palielināšanos. Tā iedarbību nodrošina galvenokārt tā α 1-bloķējošās īpašības. Eiropā dihidroergokristīns ir pieejams arī kombinācijā ar etofilīnu.

Šeit norādītās ir dihidroergokristīnu saturošo zāļu apstiprinātās indikācijas, uz kurām attiecas šī pārskatīšanas procedūra un kas apstiprinātas vismaz vienā dalībvalstī (indikācijas precīzs formulējums dažādām zālēm var atšķirties):

- Hronisku patoloģisku kognitīvu un neiroloģisku jušanas traucējumu gadījumos vecākiem pacientiem (izņemot Alzheimeru slimību un citas demences) simptomātiska ārstēšana;
- Papildu terapija vizuālās uztveres samazināšanās un redzes lauka traucējumu ar iespējamiem vaskulāriem cēloņiem ārstēšanai;
- Akūta vaskulāras izcelsmes retinopātija.

Reģistrācijas apliecības īpašnieki (RAĪ) iesniedza visus no klīniskajiem pētījumiem un novērojumu pētījumiem pieejamos datus par iedarbīgumu, tostarp datus, kas kļuvuši pieejami pēc sākotnējās reģistrācijas apliecības piešķiršanas. RAĪ iesniedza arī savus pārskatus un kritiskos kopsavilkumus par visiem spontānajiem ziņojumiem par fibrozēm (kardiālām ar vai bez arteriālās hipertensijas, pulmonārām, pleiras, peritoneālām, retroperitoneālām u. tml.) un ergotismu saistībā ar melno graudu atvasinājumiem saturošām zālēm. Gadījumos, kad tas bija iespējams, tika iesniegts pārskats par citiem pieejamajiem datiem (t. i., literatūras datiem, prekliniskajiem datiem un citiem klīniskajiem datiem, tostarp epidemioloģiskajiem pētījumiem), kas bija būtiski fibrozes riska novērtēšanai.

CHMP ir apsvērusi pieejamo datu par dihidroergokristīna drošumu un iedarbīgumu kopumu.

Klīniskais iedarbīgums

RAĪ iesniedza 27 literatūras atsauces, lai pamatotu dihidroergokristīna iedarbīgumu indikācijai "*hronisku patoloģisku kognitīvu un neiroloģisku jušanas traucējumu gadījumos vecākiem pacientiem (izņemot Alzheimeru slimību un citas demences) simptomātiska ārstēšana*". No šīm atsaucēm 18 attiecās uz placebo kontrolētiem pētījumiem, 2 uz aktīvi kontrolētiem pētījumiem un 7 attiecās uz atklātiem izmēģinājumiem.

No 6 nejaušinātiem dubultakliem placebo kontrolētiem pētījumiem piecus CHMP neatzina par būtiskiem, jo diagnozes definīcija nebija standartizēta, no daudzdimensiju novērtējuma nebija izvēlēts primārais iedarbīguma kritērijs, pacientu skaits grupā bija neliels (no 47 līdz 65) un terapijas ilgums bija īss (2 un 3 mēneši). Rezultāti ir neviendabīgi un nekonsekventi. CHMP uzskatīja, ka, pamatojoties uz šiem pētījumiem, nevar izdarīt secinājumus par iedarbīgumu. Jaunākajā pētījumā (Vellas, 1998 - nav publicēts), kas kļuvis pieejams pēc sākotnējās reģistrācijas apliecības piešķiršanas, izmantota standartizēta diagnozes definīcija (pacienti bija jābūt ar vidēju atmiņas zudumu, ar "garīgās veselības mini pārbaudes" [MMSE, *Mini-Mental State Examination*] rādītāju > 25 un kopējo Mac Nair un Kahn autoanketēšanas, ar kuras palīdzību novērtē ikdienas darbību apgrūtinājumu, rezultātu > 38 un < 70) un *a priori* noteikts primārais iedarbīguma kritērijs (Mac Nair un Kahn autoanketēšana un Gröber un Buschke tests). Taču šajā pētījumā ar adekvātu metodoloģijas kvalitātes standartu tika novērota nebūtiska atšķirība starp dihidroergokristīna + raubazīna un placebo grupām.

Notika 3 placebo kontrolēti pētījumi ar pētījuma populāciju no 200 līdz 240 pacientiem. No šiem 3 pētījumiem Lazzaroni *et al.* un Aranda *et al.* publikācijās tika norādīts uz pārkumu pār placebo, bet Vellas *et al.* pētījumā tika konstatēta iedarbība, kas līdzvērtīga placebo.

Ir vēl divi Hugonot *et al.* pētījumi ar populāciju no 114 līdz 127 pacientiem, un tajos abos konstatēts pārkums pār placebo. Līdzīgi konstatējumi bija arī sešos no izvērtējamajiem pētījumiem ar populāciju mazāku par 100 pacientiem.

Lai gan ir apstiprināts, ka mūsdienās un pagātnē izmantotā medicīnas terminoloģija atšķiras un ka dati ir jāvērtē, paturot prātā šo aspektu, demences klīniskie simptomi ir dažādu patoloģisku fizioloģisko procesu rezultāts, kas ļoti apgrūtina datu apkopošanu un salīdzināšanu, jo īpaši ja atsevišķos pētījumos izmantoti nedaudz atšķirīgi iekļaušanas kritēriji.

Tika izskatīti un apsvērti visi iesniegti dati, un, lai gan tos var interpretēt kā tādus, kas norāda uz dihidroergokristīna vidēju iedarbīgumu "*hronisku kognitīvu traucējumu gados vecākiem pacientiem ārstēšanā*", iedarbīgumu nevar uzskatīt par pietiekami pierādītu tieši lielākos pētījumos iegūto datu nekonsekvenču dēļ.

Pēc CHMP lūguma 2012. gada decembrī tika sasaukta zinātniskā konsultatīvā grupa, kuras laikā eksperti, pamatojoties uz savu klīnisko pieredzi, apsprieda, vai šai vielai ir nozīme hronisku patoloģisku kognitīvu un neiroloģisku jušanas traucējumu gados vecākiem pacientiem simptomātiskā ārstēšanā (izņemot Alzheimeras slimības un citu demenču veidu ārstēšanā). Grupa uzsvēra, ka apgalvotā indikācija vairs netiek izmantota klīniskajā praksē un ka no klīniskā viedokļa šobrīd nav pierādījumu, ka pastāv terapeitiska nepieciešamība pēc šīs aktīvās vielas kognitīvu un neiroloģisku jušanas traucējumu gados vecākiem pacientiem ārstēšanā.

Attiecībā uz indikācijām "papildu terapija vizuālās uztveres samazināšanās un redzes lauka traucējumu ar iespējamām vaskulāriem cēloņiem ārstēšanai" un "akūta vaskulāras izcelsmes retinopātija" dažus iesniegtos preklīniskos rezultātus, kuros ziņots par dihidroergokristīna izplatīto devu iedarbību, CHMP uzskatīja par nepietiekamiem, lai pamatotu dihidroergokristīna kā intraokulārā spiediena (IOP) pazemināšanas līdzekli cilvēkiem vai citu iespējamās vaskulāras izcelsmes okulāro traucējumu novēršanai. Turklāt tika norādīts, ka dihidroergokristīna pilināšana nav iekļauta šīs procedūras pielietošanas jomā. CHMP ņēma vērā arī viena RAĪ nostāju, ka sakarā ar ierobežotiem pieejamajiem datiem, okulāro indikāciju nav iespējams pamatot.

Klīniskais drošums

Ir atzīts, ka melno graudu atvasinājumi var izraisīt fibrozes, jo īpaši sirds vārstuļu fibrozes. Saistība starp fibrozi un serotīnenerģētisko receptoru, jo īpaši 5-HT receptoru aktivēšanu ar melno graudu atvasinājumiem ir plaši aprakstīta literatūrā. Agonisms pret 5-HT receptoriem izraisa šo receptoru veidojošo šūnu proliferatīvu reakciju un mitogēniskumu, kā rezultātā veidojas fibroze. Kopumā, serotonīnenerģisko receptoru atšķirīgā reakcija uz dažādiem melno graudu atvasinājumiem un terapeitiskajām devām var izskaidrot atšķirības, kas novērotas saistībā ar ziņojumu par fibrozēm biežumu. Tāpēc, lai gan farmakoloģiski pastāv augsta iespējamība, ka melno graudu atvasinājumi, kas darbojas kā 5-HT receptoru agonisti, var izraisīt "serotonīnenerģiskā" vārstuļa saslimšanu, kas līdzīga saslimšanai, ko izraisa karcionīdi audzēji vai citu audu fibrotiski bojājumi, jāatceras, ka daži melno graudu atvasinājumi nav 5-HT_{2B} receptoru agonisti. Tāpēc nevar izslēgt citus mehānismus, kas izraisa fibrozi, un tas norāda uz cēloņsakarības attiecībām starp fibrozi un 5-HT_{2A} un 5-HT_{1B} receptoru agonistu un arī serotonīna transportiera iespējamo iedarbību.

Dati no paziņotajiem fibrozes gadījumiem (n=12), ņemot vērā arī dažu pacientu stāvokļa uzlabošanos pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, norāda uz dihidroergokristīna spēju izraisīt fibrotisku reakciju, kas galvenokārt lokalizējas pulmonārajā zonā. Pastāv arī aizdomas, ka nav ziņots par visiem gadījumiem, jo viela ir bijusi tirgū jau ilgu laiku un fibroze jau ir minēta kā nevēlama iedarbība zāļu aprakstā.

Pat ja atsevišķos gadījumos vienlaicīgi ir lietota blakus terapija (par kuru zināms, ka tā izraisa fibrozi), saistību starp novēroto fibrozes veidošanos un ārstēšanu ar dihidroergokristīnu nevar izslēgt. Jāpasvītro arī, ka ir saņemti ziņojumi par fibrozes iekaisuma plankumu paplašināšanās samazināšanos ilgu laiku pēc dihidroergokristīna lietošanas pārtraukšanas, uzlabojumiem pēc dihidroergokristīna lietošanas pārtraukšanas un pozitīvu reakciju lietošanas atsākšanas gadījumā (simptomu atjaunošanos, atsākot lietošanu). Tas norāda uz cēloņsakarību starp fibrozi un dihidroergokristīnu.

Papildus tam par vienu retroperitoneālas fibrozes gadījumu tika ziņots literatūrā (par fibrozes iekaisuma plankumiem), un skenēšanā, kas tika veikta vienu gadu pēc dihidroergokristīna lietošanas pārtraukšanas, tika konstatēta ievērojama fibrozes iekaisuma plankuma samazināšanās, ko *CHMP* uzskatīja par apliecinājumu par labu cēloņsakarību starp novēroto retroperitoneālo fibrozi un dihidroergokristīnu.

Pamatojoties uz šiem datiem un pamatojoties uz farmakoloģisko iespējamību, tiek uzskatīts, ka dihidroergokristīns ir saistīts ar fibrozes veidošanās reakciju. Turklāt jāuzsver šādu nevēlamu blakusparādību smagums, to iespējamais fatālais iznākums un paaugstinātais risks, ka pacientam varētu veidoties fibrotiski traucējumi, lietojot zāles ilgstoši atbilstoši apstiprinātajām indikācijām.

Papildus tam, pamatojoties uz gadījumiem, par kuriem ir ziņots, nevar izslēgt dihidroergokristīna izraisītu vazokonstrikciju.

CHMP apsvēra RAĪ riska mazināšanas pasākumu priekšlikumus. Tie ietvēra ierobežotu terapijas ilgumu noteiktos apstākļos, zāļu lietošanas kontrindikāciju noteikšanu pacientiem ar esošu fibrozi vai saistībā ar citām zālēm, *DHPC*, kurā atspoguļots risks, pārbaudes jautājumu saraksta zāļu izrakstītājiem izdošanu un farmakoloģisku *in vitro* pētījumu par 5-HT apakšgrupas receptoru reakciju uz zālēm. Lai gan daži no ierosinātajiem pasākumiem varētu palīdzēt apzināt pacientus, kuriem jau iepriekš bijusi fibroze, attiecīgos vienlaicīgi lietojamās medikamentus un paaugstinātu risku, Komiteja norādīja, ka tie ir nepietiekami, lai izvairītos no tā, ka atsevišķiem pacientiem ārstēšanas laikā veidojas fibroze un ergotisms.

Kopumā *CHMP* uzskatīja, ka neviena situācija nevar pamatot pacienta pakļaušanu fibrozes un ergotisma riskam, ņemot vērā ļoti ierobežotos datus par iedarbīgumu.

Ieguvumu un riska attiecība

Komiteja secināja, ka atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 116. pantam dihidroergokristīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga simptomātiskai hronisku patoloģisku kognitīvu un neiroloģisku jušanas traucējumu gados vecākiem pacientiem (izņemot Alcheimera slimību un citas demences) ārstēšanai, papildu terapijai vizuālās uztveres samazināšanās un redzes lauka traucējumu ar iespējamiem vaskulāriem cēloņiem un vaskulāras izcelsmes retinopātijas ārstēšanai.

Pamatojums reģistrācijas apliecības izmaiņām / apturēšanai

Tā kā

- Komiteja izskatīja procedūru atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam attiecībā uz melno graudu atvasinājumus saturošām zālēm attiecīgajās indikācijās;
- Komiteja izskatīja kopējos RAĪ iesniegtos datus un zinātniskās konsultatīvās grupas darba rezultātu;
- Komiteja uzskatīja, ka nevar izslēgt potenciālu cēloņsakarību starp fibrozes veidošanos vai ergotismu un dihidroergokristīnu. Pieejamie dati faktiski norāda uz šādu cēloņsakarību. Tiek uzsvērts šādu negatīvu blakusparādību smagums un to iespējamais fatālais iznākums;
- Komiteja uzskata, ka pierādījumi par dihidroergokristīna klīniski nozīmīgu iedarbīgumu šobrīd novērtētajās indikācijās ir ļoti ierobežoti un tāpēc iepriekš norādītais risks pārsniedz potenciālo ieguvumu pacientiem pie šīm indikācijām;

- Komiteja uzskatīja, ka dihidroergokristīnu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība:
 - nav labvēlīga hronisku patoloģisku kognitīvu un neiroloģisku jušanas traucējumu gados vecākiem pacientiem (izņemot Alzheimeru slimību un citas demences) simptomātiskai ārstēšanai;
 - nav labvēlīga papildu terapijai vizuālās uztveres samazināšanās un redzes lauka traucējumu ar iespējamiem vaskulāriem cēloņiem ārstēšanai;
 - nav labvēlīga akūtas vaskulāras izcelsmes retinopātijas ārstēšanai.

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu *CHMP* iesaka:

- mainīt dihidroergokristīnu saturošo zāļu, kas norādītas I pielikumā, reģistrācijas apliecības noteikumus, svītrot norādītās indikācijas no zāļu apraksta (indikācijas precīzs formulējums dažādām zālēm un dažādās valstīs var atšķirties), kā arī attiecīgo atsauci uz šīm indikācijām zāļu aprakstā, ja kā daļa no reģistrācijas apliecības ir apstiprinātas citas terapeitiskās indikācijas:
 - hronisku patoloģisku kognitīvu un neiroloģisku jušanas traucējumu gados vecākiem pacientiem (izņemot Alzheimeru slimību un citas demences) simptomātiska ārstēšana;
 - papildu terapija vizuālās uztveres samazināšanās un redzes lauka traucējumu ar iespējamiem vaskulāriem cēloņiem ārstēšanai;
 - akūta vaskulāras izcelsmes retinopātija.
- apturēt dihidroergokristīnu saturošo zāļu, kas norādītas I pielikumā, reģistrācijas apliecību, ja kā daļa no reģistrācijas apliecības nav apstiprinātas citas indikācijas. Lai atceltu apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jānorāda konkrēta pacientu populācija, attiecībā uz kuru ieguvumi no zāļu lietošanas atsver risku.