

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņām vai reģistrācijas apliecību apturēšanai, ja piemērojams, ņemot vērā visu zāļu apstiprinātās indikācijas

Zinātniskie secinājumi

Dihidroergokriptīnu/ kofeīnu saturošu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

2012. gada 18. janvārī Francija ierosināja pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu attiecībā uz šādām melno graudu (*ergot*) atvasinājumiem saturošām zālēm: dihidroergokriptīnu/ kofeīnu, dihidroergokristīnu, dihidroergotamīnu, dihidroergotoksīnu un nicergolīnu. Pēc valstī veiktās farmakovigilances datu 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 nepārsniedz šīs bažas par drošību. Tāpēc CHMP tika lūgta sniegt atzinumu par to, vai reģistrācijas apliecības melno graudu atvasinājumiem saturošām zālēm būtu jā saglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc attiecībā uz šeit norādītajām indikācijām:

- hronisku patoloģisku kognitīvu un neiroloģisku jušanas traucējumu gadījumos vecākiem pacientiem (izņemot Alzheimeras slimību un citas demences) simptomātiska ārstēšana;
- intermitējoša klibuma simptomātiskas perifēro artēriju okluzīvās slimības (PAOD, II pakāpe) papildu ārstēšana;
- papildu terapija Reno sindroma ārstēšanā;
- papildu terapija vizuālās uztveres samazināšanās un redzes lauka traucējumu ar iespējamiem vaskulāriem cēloņiem ārstēšanā;
- akūta vaskulāras izcelsmes retinopātija;
- migrēnas galvassāpju profilakse;
- ortostatisks pazemināts asinsspiediens;
- vēnu limfātiskā nepietiekamība.

Dihidroergokriptīns ir melno graudu alkaloīds, kam ir agonista iedarbība uz D2 dopamīnenerģiskiem receptoriem un daļēja agonista iedarbība uz D1 receptoriem. Žurkām dihidroergokriptīns aktivizēja antioksidanta enzīmu sistēmas, kam notikušas fizioloģiskas izmaiņas novecošanas periodā. Tas ir pieejams kombinācijā ar kofeīnu, kas var uzlabot šā melno graudu alkaloīda absorbciju gremošanas traktā.

Šeit norādītās ir dihidroergokriptīnu 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 Alzheimeras slimību un citas demences) simptomātiska ārstēšana;
- Papildu terapija Reno sindroma ārstēšanā.

Dihidroergokriptīns kā viens no melno graudu atvasinājumiem saturošo zāļu, uz ko attiecas šī procedūra, klases, ir apstiprināts norādītajām indikācijām vienīgi Francijā un tikai kombinācijā ar kofeīnu kopš 1979. gada. Zāles, kas satur tikai dihidroergokriptīnu, ir apstiprinātas citās ES dalībvalstīs, taču to indikācijas netika iekļautas šajā pārskatīšanas procedūrā (piemēram, Parkinsona slimība), un tās nav iekļautas šajā pārskatā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieki (RAĪ) iesniedza visus pieejamos iedarbīguma datus no klīniskajiem pētījumiem un novērojumu pētījumiem, tostarp datus, kas kļuvuši pieejami pēc sākotnējās reģistrācijas apliecības piešķiršanas. RAĪ iesniedza arī visu spontāno ziņojumu par fibrozēm (kardiālām ar arteriālo

hipertensiju vai bez tās, pulmonārām, pleiras, peritoneālām, retroperitoneālām, utt.) un ergotismu saistībā ar melno graudu atvasinājumus saturošām zālēm pārskatus un kritiskos kopsavilkumus. Gadījumos, kad tas bija iespējams, tika iesniegts pārskats par citiem pieejamajiem datiem (t.i. zinātnisko publikāciju datiem, preklīniskajiem datiem un citiem klīniskajiem datiem, tostarp epidemioloģiskajiem pētījumiem), kas bija būtiski fibrozes riska novērtēšanai.

CHMP ir apsvērusi pieejamo datu kopumu par dihidroergokriptīna/kofeīna drošumu un iedarbīgumu .

Klīniskais iedarbīgums

Kopumā attiecībā uz indikāciju "hronisku patoloģisku kognitīvu un neiroloģisku jušanas traucējumu gados vecākiem pacientiem (izņemot Alzheimeru slimību un citas demences) simptomātiska ārstēšana" RAĪ iesniedza 6 publikācijas (kas datētas no 1983. līdz 1998. gadam) par adekvāti plānotiem pētījumiem (nejaušināti, dubultakli, placebo kontrolēti), lai pamatotu iedarbīgumu, kā arī vienu pētījumu par vaskulāriem kognitīviem traucējumiem, kura apspriešana netika turpināta. Pacientu skaitu var uzskatīt par pietiekamu četros pētījumos (146, 203, 155 un 324 pacienti) un mazu 2 pētījumos (50 un 49 pacienti). Šo pētījumu ilgums bija neliels (2 vai 3 mēneši), ņemot vērā apstiprināto hronisko indikāciju. Lielākajā daļā pētījumu iekļautie pacienti bija ar dažādiem ļoti atšķirīgiem simptomiem bez standartizētas diagnozes. Divos pētījumos bija pacienti ar vidēji smaga organiska smadzeņu sindroma klīnisko diagnozi (2.-3. pakāpe saskaņā ar slimības paasināšanās skalu (Global Deterioration Scale - GDS)) (Scarzella pētījums) un seniliem cerebrālajiem traucējumiem sākuma stadijā bez demences vai būtiskas atkarības attiecībā uz vidi, pamatojoties uz DSM-III kritērijiem (Babeau pētījums). Pēdējā diagnoze DSM-IV-TR vairs nav iekļauta. Rezultāti bija heterogēni, un pētījumos nebija konsekvences. Kopumā CHMP uzskatīja, ka metodoloģijas nepilnības un primārā iedarbīguma parametra trūkums neļauj izdarīt secinājumus par klīnisko iedarbīgumu vai pamatot indikāciju ar standartizētu diagnozi.

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

Attiecībā uz indikāciju "papildu terapija Reno sindroma ārstēšanai" visus šīs indikācijas pamatošanai iesniegtos pētījumos CHMP atzina par pētījumiem ar zemu metodoloģisko kvalitāti (t.i. nekontrolēti, atvērti, ar nelielu pacientu skaitu: n=20-37). Pētījumos bija iekļauti gados vecāki un jauni pacienti (18-78 gadus veci) ar idiopātisku akrosindromu. Tikai vienā pētījumā (Vinckier pētījums) bija minēta neliela grupa pacientu ar saistītu sistēmisku saslimšanu. Klīniskā iedarbīguma parametri bija daudzi un heterogēni bez noteikta primārā iedarbīguma parametra. Pētījumos tika vērtēti galvenokārt funkcionāli simptomi, kapilaroskopiski parametri un pletismogrāfiski parametri, kuru klīnisko nozīmīgumu CHMP apšaubīja. Šķietami ieguvums no ārstēšanas bija aptuveni 55-75% pacientu, taču CHMP secināja, ka šos rezultātus faktiski grūti interpretēt no klīniskā viedokļa un tie nav ticami pētījumu metodoloģisko ierobežojumu dēļ. Tāpēc pētījumu rezultātu ticamība un klīniskais nozīmīgums bija apšaubāms un liedza izdarīt jebkādas secinājumus par zāļu iedarbīgumu.

Kliniskais drošums

Ir atzīts, ka melno graudu atvasinājumi var izraisīt fibrozes, jo īpaši sirds vārstuļu fibrozes. Saistība starp fibrozi un serotonīnenerģētisko receptoru, jo īpaši 5-HT receptoru aktivēšanu ar melno graudu atvasinājumiem ir plaši aprakstīta zinātniskajās publikācijās. 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 agonismu un arī serotonīna transportvielas iespējamo iedarbību.

Dati par ziņotajiem fibrozes gadījumiem (n=3) ir nepietiekami, lai varētu izdarīt noteiktus secinājumus, taču risku nevar izslēgt, ņemot vērā novērotos uzlabojumus pēc tam, kad dihidroergokriptīna/ kofeīna lietošana tika pārtraukta vienā no trim paziņotajiem pulmonārās fibrozes gadījumiem, kas bija novērots, lietojot ieteikto dienas devu. Pastāv arī aizdomas par neziņošanu par visiem gadījumiem, jo viela ir bijusi tirgū jau ilgu laiku un fibroze zāļu aprakstā jau ir minēta kā nevēlama zāļu blakusparādība informācijā par zālēm.

Dati, kas iesniegti pārskatīšanas procedūras saskaņā ar 31. pantu ietvaros 2007.-2008. gadā (EMA/H/A-31/881), kurā bija ietverts dihidroergokriptīns, parādīja, ka pastāv aizdomas, ka vairāki pulmonārās vai sirds vai retroperitoneālās fibrozes gadījumi ir saistīti ar dihidroergokriptīna terapijas izmantošanu Parkinsona slimības ārstēšanai (tostarp ar piecas reizes augstākām devām). Var piezīmēt, ka par vienu no minētajiem trim fibrozes gadījumiem tika ziņots 2009. gadā (t.i. pēc iepriekšējās pārskatīšanas procedūras noslēgšanas), kas parāda, ka riska mazināšanas pasākumi, kas tika noteikti tad, nav pietiekami, lai izslēgtu šo risku.

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

Attiecībā uz ergotismu Francijas farmakovigilances datu bāzē bija ziņojumi par vairākiem gadījumiem, kad radās aizdomas par dihidroergokriptīna/ kofeīna iedarbību saistībā ar ergotisma simptomiem. RAĪ apgalvojums par šādu ziņojumu neesamību radīja jautājums *CHMP* par to, kādā veidā notikusi datu vākšana. ņemot vērā vairākus ziņotus vazokonstriktijas gadījumus un šī melno graudu alkaloīda atvasinājuma zāļu farmakoloģisko struktūru, ergotismu nevar izslēgt.

CHMP apsvēra RAĪ riska mazināšanas pasākumu priekšlikumus. Tie ietvēra izrakstīšanas statusa maiņu, ierobežotu terapijas ilgumu noteiktos apstākļos, zāļu lietošanas kontrindikāciju noteikšanu pacientiem ar esošu fibrozi vai saistībā ar citām zālēm, *DHPC* izdošanu, iekļaujot tajā iespējamo risku, zāļu izrakstītājiem paredzētu kontrolesarakstu, kā arī veikt farmakoloģisku in vitro pētījumu par 5-HT apakšgrupas receptoru reakciju uz zālēm. Lai gan daži no ierosinātajiem pasākumiem varētu palīdzēt noteikt pacientus ar esošu fibrozi, 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 nevienā situācija nevar pamatot pacienta pakļaušanu fibrozes un ergotisma riskam, ņemot vērā ļoti ierobežotos datus par iedarbīgumu.

Ieguvumu un riska attiecība

Komiteja secināja, ka atbilstīgi Direktīvas 2001/83/EK 116. pantam dihidroergokriptīnu/ kofeīnu 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 un papildu terapijai Reno sindroma ārstēšanai.

Pamatojums reģistrācijas apliecības izmaiņām/ apturēšanai

Nemot vērā, ka:

- Komiteja izskatīja procedūru atbilstīgi Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam attiecībā uz melno graudu atvasinājumus saturošām zālēm attiecīgām indikācijām;
- Komiteja apsvēra kopējos RAĪ iesniegtos datus un zinātniskās konsultatīvās grupas darba rezultātu;
- Komiteja uzskatīja, ka nevar izslēgt potenciālu cēloņsakarību starp fibrozes veidošanos vai ergotismu un dihidroergokriptīnu/ kofeīnu. Pieejamie dati faktiski norāda uz šādu cēloņsakarību. Tiek uzsvērts šādu negatīvu blakusparādību smagums un to iespējamais letālais iznākums;
- Komiteja uzskata, ka pierādījumi par dihidroergokriptīna/ kofeīna klīniski nozīmīgu iedarbīgumu šobrīd novērtētajās indikācijās ir ļoti ierobežoti, tāpēc iepriekš norādītais risks pārsniedz potenciālo ieguvumu pacientiem pie šīm indikācijām;
- Komiteja apsvēra dihidroergokriptīnu/ kofeīnu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecību:
 - tā nav labvēlīga hronisku patoloģisku kognitīvu un neiroloģisku jušanas traucējumu gados vecākiem pacientiem (izņemot Alcheimera slimību un citas demences) simptomātiskai ārstēšanai;
 - tā nav labvēlīga papildu terapijai Reno sindroma ārstēšanai.

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

- mainīt dihidroergokriptīnu/ kofeīnu saturošo zāļu, kas norādītas I pielikumā, reģistrācijas apliecības nosacījumus, svītrot norādītās indikācijas zāļu aprakstā (indikācijas precīzs formulējums dažādām zālēm un dažādās valstīs var atšķirties), kā arī attiecīgo atsauci uz šīm indikācijām zāļu aprakstā, ja reģistrācijas apliecībā ir citas apstiprinātās terapeitiskās indikācijas:
 - hronisku patoloģisku kognitīvu un neiroloģisku jušanas traucējumu gados vecākiem pacientiem (izņemot Alcheimera slimību un citas demences) simptomātiska ārstēšana;
 - papildu terapija Reno sindroma ārstēšanai.
- Dihidroergokriptīnu/ kofeīnu saturošo zāļu, kas norādītas I pielikumā, reģistrācijas apliecību apturēšanu, ja reģistrācijas apliecībā nav apstiprinātas citas indikācijas. Lai atceltu apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jānorāda konkrēta pacientu populācija, attiecībā uz kuru ieguvumi no zāļu lietošanas pārsniedz risku.