

## **Anness II**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq jew is-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, kif applikabbli, b'kont meħud tal-indikazzjonijiet approvati għal kull prodott**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

### Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika tal-prodotti mediċinali li fihom dihydroergocristine (ara Anness I)

Fit-18 ta' Jannar 2012, Franza tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali li ġejjin li fihom derivati tal-ergotina: dihydroergocryptine/caffeine, dihydroergocristine, dihydroergotamine, dihydroergotoxine u nicergoline. Wara reviżjoni ta' farmakovigilanza nazzjonali li saret fl-2011, notifikati spontanji ġodda rrapportati b'xi wħud minn dawn il-prodotti identifikaw każijiet serji ta' fibrozi u ergotiżmu u Franza qieset li dan it-tħassib dwar is-sigurtà mhuwiex megħlub mill-evidenza limitata dwar l-effikaċja. Is-CHMP għalhekk intalab jagħti l-opinjoni tiegħu dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom derivati tal-ergotina għandhomx jinżammu, jiġux varjati, sospiżi jew irtirati fir-rigward tal-indikazzjonijiet imsemmija hawn taħt:

- Kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (eskluzi l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja)
- Kura anċillari ta' klawdikazzjoni intermittenti f'mard okklużiv tal-arterji periferali (PAOD Stadju II) sintomatiku
- Kura anċillari tas-sindrome ta' Raynaud
- Kura anċillari ta' tnaqqis fl-akutezza viżwali u disturbi fil-kamp viżiv presumibbilment ta' oriġini vaskulari
- Retinopatiji akuti ta' oriġini vaskulari
- Profilassi ta' wġiġħ ta' ras emigraniku
- Pressjoni baxxa ortostatika
- Kura sintomatika ta' insuffiċjenza venolimfatika

Dihydroergocristine huwa agonist parzjali tal-adrenoriċetturi- $\alpha$  li jnaqqas l-attività taċ-ċentri simpatetiċi u huwa responsabbli għal effetti adrenolitiku periferali b'zieda fit-ton tal-ħitan tal-vini. Barra minn hekk huwa għandu azzjoni farmakoloġika fuq ir-riċetturi serotoninerġiċi u dopaminerġiċi li twassal għal effetti interessanti fuq il-metaboliżmu ċerebrali. Huwa disponibbli ma' raubasine li huwa sustanza adrenolitika u simpatolitika b'effett inibitorju fuq iċ-ċentri simpatetiċi. Huwa jipproduċi tnaqqis fil-pressjoni tad-demem u zieda fil-fluss tad-demem periferali. L-effett tiegħu jirriżulta prinċipalment mill-proprjetajiet tiegħu ta' imblokk ta'  $\alpha_1$ . Fl-Ewropa, dihydroergocristine huwa disponibbli wkoll f'kombinazzjoni ma' etofyllinum.

Mill-indikazzjonijiet approvati tal-prodotti mediċinali li fihom dihydroergocristine, dawk li jaqgħu fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' riferiment u li huma approvati f'mill-anqas Stat Membru wieħed huma dawn li ġejjin (il-kitba speċifika tal-indikazzjoni tista' tvarja minn prodott għall-ieħor):

- Kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (eskluzi l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja)
- Kura anċillari ta' tnaqqis fl-akutezza viżwali u disturbi fil-kamp viżiv presumibbilment ta' oriġini vaskulari
- Retinopatiji akuti ta' oriġini vaskulari

Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) ipprezentaw id-dejta kollha disponibbli dwar l-effikaċja minn provi kliniċi u studji ta' osservazzjoni, inkluża dejta li saret disponibbli wara l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali. L-MAHs ipprezentaw ukoll il-ħarsiet ġenerali u s-sommarji kritiċi tagħhom tar-rapporti spontanji kollha ta' reazzjonijiet fibrotiċi (kardijaċi bi jew mingħajr pressjoni għolja tal-arterji pulmonari, pulmonari, plewrali, peritoneali, retroperitoneali, eċċ) u ergotiżmu bil-prodotti mediċinali tagħhom li fihom derivati tal-ergotina. Fejn kien possibbli, kienet ipprovduta analiżi tad-dejta disponibbli l-oħra kollha (jiġifieri dejta mil-letteratura, dejta ta' qabel l-użu kliniku, u dejta klinika oħra fosthom studji epidemjoloġiċi) li kienet rilevanti għall-evalwazzjoni tar-riskju ta' fibrozi.

Is-CHMP ikkunsidra t-totalità tad-dejta disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' dihydroergocristine.

### Effikaċja klinika

L-MAHs ipprezentaw 27 referenza mil-letteratura biex jappoġġaw l-effikaċja ta' dihydroergocristine fl-indikazzjoni "*kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (eskluzi l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja)*". Minn dawn, 18 kienu jirrigwardaw provi

kkontrollati bi placebo, 2 kienu jirrigwardaw provi kkontrollati bis-sustanza attiva u 7 kienu jirrigwardaw studji open label.

Mis-6 studji double-blind, aleatorji, ikkontrollati bi placebo, 5 studji ma tqisux rilevanti mis-CHMP minhabba li d-definizzjoni tad-dijanjsi ma kinitx standardizzata, ma ntgħazel l-ebda kriterju primarju tal-effikaċja fost il-valutazzjoni multidimensjonali, in-numru ta' pazjenti f'kull grupp kien żgħir (minn 47 sa 67), u t-tul tal-kura kien qasir (2 u 3 xhur). Ir-riżultati huma mħallta u inkonsistenti. Is-CHMP kien tal-opinjoni li ma setgħet tinstilet l-ebda konklużjoni dwar l-effikaċja abbażi ta' dawn l-istudji. L-aktar studju riċenti (Vellas 1998 - Mhux ippubblikat) li sar disponibbli wara l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali, tuża definizzjoni standardizzata tad-dijanjsi (il-pazjenti riedu jipprezentaw deficit moderat ta' memorja, b'Mini-Mental State Examination MMSE ta' > 25 u punteġġ totali ta' > 38 u < 70 fuq l-awtokwestjonarju ta' Mac Nair u Kahn li jivvaluta d-diffikultajiet fl-attivitajiet ta' kuljum) u jiddefinixxi l-kriterju prinċipali tal-effikaċja minn qabel (l-awtokwestjonarju ta' Mac Nair u Kahn u t-test ta' Gröber u Buschke). Madankollu, f'dan l-istudju bi standard ta' kwalità metodoloġika adegwata, kienet osservata differenza mhux sinifikanti bejn il-gruppi li ħadu dihydroergocristine + raubasine u l-gruppi li ħadu l-placebo.

Kien hemm 3 studji kkontrollati bil-placebo b'popolazzjoni tal-istudju ta' 200-240 pazjent. Fost dawn it-tliet studji, il-pubblikazzjonijiet ta' Lazzaroni et al u Aranda et al indikaw superjorità fuq il-placebo, filwaqt li l-istudju ta' Vellas et al wera effikaċja simili għall-placebo.

Hemm 2 studji oħra minn Hugonot et al b'popolazzjoni ta' 114-127 pazjent, li t-tnejn urew superjorità fuq il-placebo. F'sitta mill-istudji evalwabbli b'popolazzjoni ta' anqas minn 100 pazjent, kien hemm sejbiet simili.

Filwaqt li jeżisti qbil li hemm differenzi bejn it-terminoloġija medika użata illum u fl-imgħoddi u li d-dejta trid tiġi valutata b'konsiderazzjoni ta' dan l-aspett, is-sintomu kliniku tad-dimenzja huwa r-riżultat ta' diversi proċessi patofizjoloġiċi li jagħmlu l-ġbir flimkien u t-tqabbil tad-dejta wiehed diffiċli, speċjalment meta l-istudji individwali użaw kriterji ta' inkluzjoni daqsxejn differenti.

Id-dejta kollha pprezentata giet eżaminata u kkunsidrata, u għalkemm tista' tiġi interpretata bħala sugġestiva tal-effikaċja ħafifa ta' dihydroergocristine fil-*"kura ta' indeboliment konjittiv kroniku fl-anzjani"*, l-effikaċja ma tistax titqies bħala murija b'mod suffiċjenti, l-aktar minhabba l-inkonsistenza tad-dejta ġġenerata fil-provi aktar kbar.

F'Diċembru 2011, fuq talba tas-CHMP, tlaqqa' grupp ta' konsulenza xjentifiku (SAG) li matulu l-esperti d-diskutew, fuq il-bażi tal-esperjenza klinika tagħhom, jekk din is-sustanza għandhiex rwol fil-kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (eskluzi l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja). Il-grupp issottolinja li l-indikazzjoni msemmija m'għadhiex tintuża fil-prattika klinika u li minn perspettiva klinika, fil-preżent ma hemm l-ebda evidenza li teżisti f'hegħa klinika għal din is-sustanza attiva fil-kura tal-indeboliment konjittiv u sensorjali fl-anzjani.

Għall-indikazzjonijiet *"kura ancillari ta' tnaqqis fl-akutezza viżwali u disturbji fil-kamp viżiv, presumibbilment ta' oriġini vaskulari"* u *"retinopatiji akuti ta' oriġini vaskulari"*, il-ftit sejbiet ta' qabel l-użu kliniku li ġew ipprezentati biex jirrapurtaw l-effetti ta' dozi topiċi ta' dihydroergocristine kienu kkunsidrati mis-CHMP bħala insuffiċjenti biex jappoġġaw l-użu ta' dihydroergocristine bħala sustanza li tbaxxi l-pressjoni ġol-għajn (IOP) fil-bniedem jew għal kundizzjonijiet oħra tal-għajn presumibbilment ta' oriġini vaskulari. Barra minn hekk, ġie rrimarkat li t-tiswib topiku ta' dihydroergocristine ma jaqax fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura. Is-CHMP innota wkoll il-pożizzjoni ta' wiehed mill-MAHs li minhabba l-limitazzjonijiet tad-dejta disponibbli, l-indikazzjoni tal-għajnejn ma tistax tiġi sostnuta.

## Sigurtà klinika

Id-derivati tal-ergotina huma rikonoxxuti bħala li jistgħu jinduci l-fibrozi, b'mod partikolari fibrozi fil-valvi tal-qalb. Ir-relazzjoni bejn il-fibrozi u l-attivazzjoni tar-riċetturi serotoninergjiċi, b'mod partikolari r-riċetturi 5-HT<sub>2B</sub> permezz tad-derivati tal-ergotina hija deskritta b'mod estensiv fil-letteratura. L-agonizmu għar-riċetturi 5-HT<sub>2B</sub> jikkawża rispons proliferattiv u mitogeniċità taċ-ċelloli li jesprimu dan ir-riċettur li jwassal għal fibrogenesi. B'mod ġenerali, l-affinità li tvarja għar-riċetturi serotoninergjiċi bid-derivati tal-ergotina differenti u d-dozi terapewtiċi użati jistgħu jispjegaw id-differenzi osservati fir-rati ta' notifika għar-reazzjonijiet fibrotiċi. Għalhekk, anki jekk huwa farmakoloġikament plawsibbli ħafna li d-derivati tal-ergotina li jaġixxu bħala agonisti tar-riċetturi 5-HT<sub>2B</sub> jistgħu jikkawżaw mard "serotonergiku" fil-valvi simili għal dak ikkawżat minn tumuri karcinojdi jew leżjonijiet fibrotiċi ta' tessuti oħra, wiehed irid jiftakar li xi derivati tal-ergotina mhumiex agonisti tar-riċetturi 5-HT<sub>2B</sub>. Għalhekk, ma jistgħux jiġu esklużi mekkaniżmi oħra li jikkawżaw il-fibrozi, li jissuggerixxi rabta kawżali

bejn il-fibrozi u l-agonizmu tar-riċetturi 5-HT<sub>2A</sub> u 5-HT<sub>1B</sub> kif ukoll effett plawsibbli fuq it-trasportatur tas-serotonin.

Id-dejta mill-każijiet irrappurtati ta' fibrozi (n=12) hija indikattiva tal-kapaċità ta' dihydroergocristine li jikkawża reazzjonijiet fibrotiċi, lokalizzati l-aktar fiż-żona pulmonari meta jitqies ukoll it-titjib ta' xi pazjenti wara t-twaqqif tal-prodott. Jista' jkun issuspettat ukoll rappurtar anqas milli suppost billi s-sustanza ilha fis-suq għal żmien twil u minhabba li l-fibrozi diġà ssemmiet bħala effett mhux mixtieq fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Anki jekk f'xi każijiet, għet amministrata fl-istess hin kura kontradittorja (magħrufa li tikkawża reazzjoni fibrotika), ir-relazzjoni bejn ir-reazzjonijiet fibrotiċi osservati u l-kura b'dihydroergocristine ma tistax tiġi eskluża. Għandu jiġi sottolinjat ukoll li kienu rappurtati wkoll rapporti ta' tnaqqis fl-estensjoni tal-plakka fibrotika żmien twil wara l-irtirar ta' dihydroergocristine, titjib wara t-twaqqif ta' dihydroergocristine u esponiment mill-ġdid pożittiv (tfaċċar mill-ġdid tas-sintomi wara għoti mill-ġdid). Dan huwa indikattiv ta' relazzjoni kawżali bejn il-fibrozi u dihydroergocristine.

Barra minn hekk kien irrappurtat każ wiehed ta' fibrozi retroperitoneali fil-letteratura (li jirrigwarda l-plakka fibrotika), u skansjoni mwettqa sena wara t-twaqqif ta' dihydroergocristine żvelat tnaqqis evidenti tal-plakka fibrotika li tqies mis-CHMP favur relazzjoni kawżali bejn il-fibrozi retroperitoneali osservata u dihydroergocristine.

Abbażi ta' din id-dejta u abbażi tal-plawsibbiltà farmakoloġika, dihydroergocristine hu meqjus li huwa assoċjat mar-reazzjonijiet fibrotiċi. Barra minn hekk għandhom jiġu sottolinjati s-severità ta' dawn l-effetti avversi, l-eżitu fatali possibbli tagħhom u ż-żieda fir-riskju li l-pazjent jiżviluppa disturb fibrotiku bl-użu fit-tul skont l-indikazzjonijiet awtorizzati.

Barra dan, fuq il-bażi tal-każijiet irrappurtati, ma tistax tiġi eskluża vażokostrizzjoni kkawżata minn dihydroergocristine.

Is-CHMP qies il-proposti tal-MAHs għal miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju. Dawn kienu jinkludu l-limitazzjoni tat-tul tal-kura f'ċerti kundizzjonijiet, il-kontraindikazzjoni tal-prodott f'pazjenti b'fibrozi diġà eżistenti jew flimkien ma' mediċini oħra, il-ħruġ ta' DHPC li tissottolinja r-riskju, lista ta' kontroll għal min jordna l-mediċina, u studju farmakoloġiku in vitro għall-affinità tar-riċetturi tas-sottokategorija 5-HT għall-prodott.

Għalkemm xi wħud mill-miżuri proposti jistgħu jgħinu sabiex jiġu identifikati pazjenti b'fibrozi diġà eżistenti, medikazzjoni konkomitanti rilevanti u żieda fir-riskju, il-Kumitat irrimarka li dawn mhumiex suffiċjenti sabiex jiġi evitat li xi pazjenti jiżviluppaw fibrozi u ergotiżmu waqt il-kura.

B'mod ġenerali, is-CHMP kien tal-opinjoni li l-ebda sitwazzjoni ma tista' tiġġustifika l-esponiment ta' pazjent għar-riskju ta' fibrozi u ergotiżmu meta wiehed iqis id-dejta limitata ħafna dwar l-effikaċja.

### **Bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju**

Il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom dihydroergocristine mhuwiex wiehed favorevoli skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (eskluzi l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja), għall-kura ancillari ta' tnaqqis fl-akutezza viżwali u disturbi fil-kamp viżiv presumibbilment ta' oriġini vaskulari u għal retinopatiji akuti ta' oriġini vaskulari.

### **Raġunijiet għall-varjazzjoni / sospensjoni tat-termi tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq**

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali li fihom derivati tal-ergotina fl-indikazzjonijiet ikkonċernati.
- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta globali ppreżentata li għet ipprovduta mill-MAHs u l-eżitu tal-grupp ta' konsulenza xjentifiku.

- Il-Kumitat ħass li ma tistax tiġi eskluża relazzjoni kawżali potenzjali bejn ir-reazzjonijiet fibrotiċi jew l-ergotiżmu u dihydroergocristine. Id-dejta disponibbli fil-fatt tissuġġerixxi tali relazzjoni kawżali. Ġiet issottolinjata s-serjetà ta' dawn l-effetti avversi u l-eżitu fatali possibbli tagħhom.
- Il-Kumitat huwa tal-opinjoni li l-evidenza għall-effikaċja klinikament sinifikanti ta' dihydroergocristine fl-indikazzjonijiet ivvalutati preżentement hija limitata ħafna, u għalhekk il-benefiċċju potenzjali għall-pazjenti f'dawn l-indikazzjonijiet huwa megħlub mir-riskju identifikat aktar 'il fuq.
- Il-Kumitat ħass li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li fihom dihydroergocristine:
  - Mhuwiew favorevoli għall-kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (eskluzi l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja).
  - Mhuwiew favorevoli għall-kura anċillari ta' tnaqqis fl-akutezza viżwali u disturbi fil-kamp viżiv presumibbilment ta' oriġini vaskulari.
  - Mhuwiew favorevoli għal retinopatiji akuti ta' oriġini vaskulari.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CHMP jirrakkomanda:

- Il-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom dihydroergocristine msemija fl-Anness I, biex jitneħħew l-indikazzjonijiet ta' hawn taħt mill-Infurmazzjoni dwar il-Prodott (il-kliem speċifiku tal-indikazzjoni jista' jvarja minn prodott għall-ieħor u minn pajjiż għall-ieħor) kif ukoll kwalunkwe referenza rilevanti għal dawn l-indikazzjonijiet fl-Infurmazzjoni dwar il-Prodott, meta jkun hemm indikazzjonijiet terapewtiċi oħra approvati bħala parti mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tagħhom:
  - Kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (eskluzi l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja).
  - Kura anċillari ta' tnaqqis fl-akutezza viżwali u disturbi fil-kamp viżiv presumibbilment ta' oriġini vaskulari.
  - Retinopatiji akuti ta' oriġini vaskulari.
- Is-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom dihydroergocristine msemija fl-Anness I f'każ li ma tkun approvata l-ebda indikazzjoni oħra bħala parti mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tagħhom. Sabiex titneħħa s-sospensjoni, il-MAHs iridu jidentifikaw popolazzjoni speċifika ta' pazjenti li għaliha l-benefiċċji tal-prodott jegħlbu r-riskju identifikat.