

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'kunsiderazzjoni tal-indikazzjonijiet approvati għal kull prodott

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom dihydroergocryptine/kafeina (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/kafeina, dihydroergocristine, dihydroergotamine, dihydroergotoxine u nicergoline. Wara reviżjoni nazzjonali ta' farmakovigilanza li saret fl-2011, notifiċi spontanji godda rrapportati b'uħud minn dawg il-prodotti identifikaw każijiet serji ta' fibrozi u ergotiżmu u Franza qieset li dan it-tħassib għas-sigurtà mhuwiex meġħlub mill-evidenza limitata ta' effikaċja. Għalhekk is-CHMP intalab jagħti l-opinjoni tiegħu dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom derivati tal-ergotina għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew irtirati fir-rigward tal-indikazzjonijiet imsemmija hawn taħt:

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

Dihydroergocryptine huwa alkaloidi tal-ergotina li għandu attività agonista fuq ir-riċetturi dopaminergici D2 u attività agonista parzjali fuq ir-riċetturi D1. Fil-firien, dihydroergocryptine wera li jattiva sistemi enzimatiċi antiossidanti fiżjoloġikament mibdula waqt it-tixjiħ. Huwa disponibbli f'kombinazzjoni mal-kafeina li tista' ttejjeb l-assorbiment diġestiv ta' dan alkaloidi tal-ergotina.

Mill-indikazzjonijiet approvati tal-prodotti mediċinali li fihom dihydroergocryptine, dawg li huma fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' riferiment u li huma approvati f'mill-inqas Stat Membru wieħed huma dawn li ġejjin (il-kliem speċifiku tal-indikazzjoni jista' jvarja minn prodott għall-ieħor):

- Kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja)
- Kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud

Fil-fatt, dihydroergocryptine li huwa parti mill-klassi ta' prodotti mediċinali li fihom derivati tal-ergotina koperti minn din il-proċedura huwa approvat biss fl-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq fi Franza u f'kombinazzjoni biss mal-kafeina sa mill-1979. Prodotti li fihom dihydroergocryptine biss huma approvati fi Stati Membri oħra tal-UE imma l-indikazzjonijiet tagħhom ma kinux fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' riferiment (eż. il-marda ta' Parkinson) u kienu esklużi minn din ir-reviżjoni.

Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) ippreżentaw id-dejta kollha dwar l-effikaċja minn provi kliniċi u studji ta' osservazzjoni, inkluża dejta li saret disponibbli wara l-għoti tal-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq. Il-MAHs ippreżentaw ukoll il-perspettivi tagħhom u sommarji kritiċi 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. Reviżjoni tad-dejta l-oħra kollha disponibbli (jiġifieri dejta mil-letteratura, dejta pre-klinika, u dejta klinika oħra inkluż studji epidemjoloġiċi) li kienet rilevanti għall-valutazzjoni tar-riskju ta' fibrozi kienet ipprovduta fejn possibbli.

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

Effikaċja klinika

B'mod ġenerali, għall-indikazzjoni *"kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja)"*, il-MAHs

ipprovdew 6 pubblikazzjonijiet (datati mill-1983 sal-1998) b'disinn adegwat (randomizzati, bi blindaġġ doppju, ikkontrollati bi placebo) biex jappoġġaw it-talba għall-effikaċja, flimkien ma' studju f'indeboliment konjittiv vaskulari li ma kienx diskuss ulterjorment. L-ghadd ta' pazjenti seta' jitqies suffiċjenti f'4 studji (146, 203, 155 u 324 pazjent) u żgħir f'2 studji (50 u 49 pazjent). It-tul ta' dawn l-istudji kien qasir (xahrejn jew 3 xhur) meta wiehied iqis l-indikazzjoni kronika approvata. Il-pazjenti li ħadu sehem f'ħafna minn dawn l-istudji pprezentaw bosta sintomi differenti ħafna mingħajr dijanjosi standardizzata. F'2 studji l-pazjenti pprezentaw dijanjosi klinika tas-sindromu organiku ħafif tal-moħħ (stadju 2-3 fuq l-Iskala Globali ta' Deterjorazzjoni) (l-istudju Scarzella) u deterjorazzjoni ċerebrali senili fi stadju bikri mingħajr dimenzja jew dipendenza maġġuri fir-rigward tal-ambjent, abbażi tal-kriterji tad-DSM-III (l-istudju Babeau). Din id-dijanjosi tal-aħħar m'għadhiex elenkata fid-DSM-IV-TR. Ir-riżultati kienu eteroġenji u ma kien hemm l-ebda konsistenza fost l-istudji. B'mod ġenerali s-CHMP kien tal-opinjoni li n-nuqqasijiet metodoloġiċi u n-nuqqas ta' endpoint primarju tal-effikaċja ma jippermettux li jingibdu konkluzjonijiet dwar l-effikaċja klinika jew biex jappoġġaw indikazzjoni b'dijanjosi standardizzata.

Fuq talba tas-CHMP f'Diċembru 2012 tlaqqa' grupp konsultattiv xjentifiku (SAG) li matulu l-esperti ddiskutew, abbażi tal-esperjenza klinika tagħhom, jekk din is-sustanza għandhiex rwol fil-kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja). Il-grupp enfasizza li l-indikazzjoni ddikjarata m'għadhiex tintuża fil-prattika klinika u li minn perspettiva klinika, attwalment ma hemm l-ebda evidenza ta' ħtieġa terapewtika għal din is-sustanza attiva fil-kura ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali fl-anzjani.

Għall-indikazzjoni "*kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud*", l-istudji kollha pprezentati b'appoġġ għal din l-indikazzjoni kienu meqjusa mis-CHMP bħala ta' kwalità metodoloġika fqira (jiġifieri mhux ikkontrollati, b'disinn miftuħ, b'għadd baxx ta' pazjenti (n=20-37)). L-istudji kienu jinkludu pazjenti żgħar u anzjani (18-78 sena) b'*acrosyndrome* idjopatik. Studju wiehied biss (l-istudju Vinckier) semma grupp żgħir ta' pazjenti li kienu qed ibatu minn mard sistemiku assoċjat. L-endpoints tal-effikaċja klinika kienu numerużi u eteroġenji bl-ebda endpoint primarju tal-effikaċja definit. L-istudji evalwaw prinċipalment sintomi funzjonali, parametri kapillaroskopici u parametri pletismografici li r-rilevanza klinika tagħhom kienet meqjusa dubjuża mis-CHMP. F'madwar 55-75% tal-pazjenti kien jidher li hemm benefiċċju tal-kura imma s-CHMP ikkonkluda li minn perspettiva klinika dawn ir-riżultati huma fil-fatt diffiċli biex jiġu interpretati u mhumix affidabbli minħabba l-limitazzjonijiet metodoloġiċi tal-istudji. Għalhekk l-affidabbiltà u r-rilevanza klinika tar-riżultati tal-istudju kienu dubjużi u jipprekludu kwalunkwe konkluzjoni dwar l-effikaċja tal-prodott.

Sigurtà klinika

Id-derivati tal-ergotina huma rikonoxxuti li huma kapaċi jinduċu fibrozi, b'mod partikulari fibrozi tal-valvi tal-qalb. Ir-relazzjoni bejn il-fibrozi u l-attivazzjoni tar-riċetturi serotonergici, partikularment ir-riċetturi ta' 5-HT_{2B} minn derivati tal-ergotina giet deskritta b'mod estensiv fil-letteratura. L-agoniżmu għar-riċetturi ta' 5-HT_{2B} jinduċi rispons proliferattiv u mitogeniċità taċ-ċelloli li jesprimu dan riċettur li jwassal għal fibrogenesi. B'mod ġenerali, l-affinità varjabbli għar-riċetturi serotonergici bid-derivati differenti tal-ergotina u d-dożi terapewtiċi użati jistgħu jispjegaw id-differenzi osservati fir-rati ta' notifiċa għar-reazzjonijiet fibrotiċi. Għalhekk, anke jekk farmakoloġikament huwa plawsibbli ħafna li d-derivati tal-ergotina li jaġixxu bħala agonisti tar-riċettur ta' 5-HT_{2B} jistgħu jinduċu mard "serotonergiku" tal-valvi simili għal dak ikkawżat minn tumuri karċinojdi jew leżjonijiet fibrotiċi ta' tessuti oħra, wiehied għandu jiftakar li xi derivati tal-ergotina mhumix agonisti tar-riċetturi ta' 5-HT_{2B}. Għalhekk, ma jistgħux jiġu esklużi mekkaniżmi oħra li jinduċi l-fibrozi, li jissuġġerixxi rabta kawżali bejn il-fibrozi u l-agoniżmu tar-riċetturi ta' 5-HT_{2A} u 5-HT_{1B} u anke effett plawsibbli fuq it-trasportatur tas-serotonin.

Id-dejta mill-każijiet irrapportati ta' fibrozi (n=3) hija limitata sabiex ikunu jistgħu isiru xi konkluzjonijiet sodi, madankollu, ir-riskju ma jistax jiġi eskluż meta wiehied iqis it-titjib osservat meta dihydroergocryptine/kafeina twaqqaf f'wiehied mit-tliet każijiet irrapportati ta' fibrozi pulmonari li seħħew bid-doża rakkomandata ta' kuljum. Jista' wkoll ikun hemm suspett ta' nuqqas ta' rapportar minħabba li s-sustanza ilha fis-suq għal żmien twil kif ukoll minħabba li l-fibrozi hija diġà msemija bħala reazzjoni avversa tal-medicina fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Dejta pprovduta matul riferiment skont l-Artikolu 31 fl-2007-2008 (EMA/H/A-31/881) li kien jinkudi dihydroergocryptine wriet li bosta każijiet ta' fibrozi jew pulmonari jew kardijaci jew retroperitonali kienu ssuspettati li kienu marbuta mal-kura bl-użu ta' dihydroergocryptine għall-kura tal-marda ta' Parkinson (li tinvolvi dozi ħames darbiet oghla). Bħala nota, wiehied mit-tliet każijiet imsemmija hawn fuq ta' fibrozi kien irrapportat fl-2009 (jiġifieri wara li kien iffinalizzat ir-riferiment preċedenti) li juri li l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju imposti f'dak iż-żmien mhumix biżżejjed biex jeskludu r-riskju.

Abbażi ta' din id-dejta u abbażi tal-plawsibbiltà farmakoloġika, dihydroergocryptine hu meqjus li huwa assoċjat ma' reazzjonijiet fibrotiċi. Barra minn hekk is-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 għandhom jiġu enfasizzati.

Fir-rigward tal-ergotiżmu, kien hemm bosta każijiet irrapportati fid-database Franciża ta' Farmakovigilanza fejn dihydroergocryptine/kafeina kien il-mediċina suspettata għal sintomi relatati mal-ergotiżmu. Il-fatt li l-MAH kien naqas milli jiddikjara rapporti bħal dawn, qajjem mistoqsijiet lis-CHMP fir-rigward tal-mod kif sar il-ġbir tad-dejta. Meta wiehed iqis id-diversi każijiet irrapportati ta' vażokostrizzjoni u l-istruttura farmakoloġika ta' dan il-prodott derivat mill-alkalojdi tal-ergotina, l-ergotiżmu ma jistax jiġi eskluż.

Is-CHMP ikkunsidra l-proposti tal-MAHs għal miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskji. Dawn kienu jinkludu tibdil fl-istatus tal-preskrizzjoni, li t-tul tal-kura jiġi limitat f'ċerti kundizzjonijiet, il-kontraindikazzjoni tal-prodott f'pazjenti b'fibrozi pre-eżistenti jew f'rabta ma' mediċini oħra, il-ħruġ ta' DHPC li tenfasizza r-riskju, lista ta' kontroll għal min jippreskrivi, u studju farmakoloġiku in vitro għall-affinità tar-riċetturi tas-sottoklassi ta' 5-HT mal-prodott. Għalkemm xi wħud mill-miżuri proposti jistgħu jgħinu sabiex jiġu identifikati pazjenti b'fibrozi pre-eżistenti, medikazzjoni konkomitanti rilevanti u żieda fir-riskju, il-Kumitat innota li dawn mhumie x biżżejjed biex 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 li pazjent jiġi espost għar-riskju ta' fibrozi u ergotiżmu meta wiehed iqis l-informazzjoni limitata ħafna dwar l-effikaċja.

Bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Il-Kumitat ikkonkluda li skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li fihom dihydroergocryptine/kafeina mhuwiex favorevoli għall-kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja) u għall-kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud.

Raġunijiet għall-varjazzjoni/sospensjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal prodotti mediċinali li fihom derivati tal-ergotina fl-indikazzjonijiet ikkonċernati.
- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta ġenerali sottomessa pprovduta mill-MAHs u r-riżultat tal-grupp konsultattiv xjentifiku.
- Il-Kumitat ikkunsidra li rabta kawżali potenzjali bejn ir-reazzjonijiet fibrotiċi jew l-ergotiżmu u dihydroergocryptine/kafeina ma tistax tiġi eskluża. Fil-fatt id-dejta disponibbli tindika din ir-relazzjoni kawżali. Is-serjetà ta' dawn l-effetti avversi u r-riżultat fatali possibbli tagħhom hija enfasizzata.
- Il-Kumitat huwa tal-fehma li l-evidenza ta' effikaċja klinikament sinifikanti ta' dihydroergocryptine/kafeina fl-indikazzjonijiet attwalment ivalutati hija limitata ħafna, u għalhekk il-benefiċċju potenzjali għall-pazjenti f'dawn l-indikazzjonijiet huwa meġġlub mir-riskju identifikat hawn fuq.
- Il-Kumitat hass li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li fihom dihydroergocryptine/kafeina:
 - Mhuwiex favorevoli għall-kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja).
 - Mhuwiex favorevoli għall-kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud.

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

- Il-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom dihydroergocryptine/kafeina msemija fl-Anness I, it-tneħħija tal-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 għall-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 (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja).
 - Kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud.
- Is-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom dihydroergocryptine /kafeina msemija fl-Anness I fil-każ li ma jkun hemm l-ebda indikazzjoni oħra approvata bħala parti mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tagħhom. Sabiex is-sospensjoni titneħħa, il-MAHs għandhom jidentifikaw popolazzjoni speċifika ta' pazjenti li għaliha l-benefiċċji tal-prodott jегħlbu r-riskju.