

## **Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok povolení na uvedenie na  
trh alebo pozastavenia povolení na uvedenie na trh s ohľadom na  
schválené indikácie pre každý liek**

## Vedecké závery

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich dihydroergokryptín/kofeín (pozri prílohu I)

Dňa 18. januára 2012 Francúzsko iniciovalo postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre tieto lieky obsahujúce ergotové deriváty: dihydroergokryptín/kofeín, dihydroergokristín, dihydroergotamín, dihydroergotoxín a nicergolín. Na základe vnútroštátnych prieskumov v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sa uskutočnili v roku 2011, boli podané nové spontánne hlásenia o niektorých týchto výrobkoch, pri použití ktorých sa zistili závažné prípady fibrózy a ergotizmu. Francúzsko usúdilo, že túto výhradu týkajúcu sa bezpečnosti neprevyšujú obmedzené dôkazy o účinnosti. Výbor CHMP preto požiadal o vydanie stanoviska k tomu, či sa povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce ergotové deriváty majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť v súvislosti s ďalej uvedenými indikáciami:

- symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (s výnimkou Alzheimerovej choroby a inej demencie),
- doplňujúca liečba intermitentnej klaudikácie pri symptomatickom okluzívnom ochorení periférnych artérií (PAOD, 2. stupeň),
- doplňujúca liečba Raynaudovho syndrómu,
- doplňujúca liečba zhoršenia zrakovej ostrosti a porúch zorného poľa, pravdepodobne cievneho pôvodu,
- akútne retinopatie cievneho pôvodu.
- prevencia migrenózneho bolesti hlavy,
- ortostatická hypotenzia,
- symptomatická liečba venolymfatickej nedostatočnosti.

Dihydroergokryptín je ergotový alkaloid, ktorý má agonistický účinok na dopamínergické receptory D2 a čiastočný agonistický účinok na receptory D1. Preukázalo sa, že u potkanov dihydroergokryptín aktivuje antioxidantné enzymatické systémy, ktoré sa počas starnutia fyziologicky menia. Liek je dostupný v kombinácii s kofeínom, čo môže zlepšiť absorpciu tohto ergotového alkaloidu v tráviacom trakte.

Zo schválených indikácií liekov obsahujúcich dihydroergokryptín sa konanie o postúpenej veci týka týchto indikácií, ktoré sú schválené najmenej v jednom členskom štáte (konkrétne znenie indikácie sa môže líšiť v závislosti od lieku):

- symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (s výnimkou Alzheimerovej choroby a inej demencie),
- doplňujúca liečba Raynaudovho syndrómu.

Dihydroergokryptín patriaci do skupiny liekov obsahujúcich ergotové deriváty, ktorých sa týka tento postup, je v skutočnosti schválený od roku 1979 len vo Francúzsku v uvedených indikáciách a len v kombinácii s kofeínom. Lieky, ktoré obsahujú len dihydroergokryptín, sú schválené v iných členských štátoch EÚ, ale toto konanie o postúpenej veci nezahŕňa ich indikácie (napr. Parkinsonova choroba), a preto boli z tohto prieskumu vylúčené.

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili všetky dostupné údaje o účinnosti z klinických skúšaní a pozorovacích štúdií vrátane údajov, ktoré sú dostupné od vydania pôvodného povolenia na uvedenie na trh. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili tiež vlastné prieskumy a kritické súhrny všetkých spontánných hlásení o fibrotických reakciách (srdcová fibróza s pľúcnou arteriálnou

hypertenziou alebo bez pľúcnej arteriálnej hypertenzie, pľúcna, pleurálna, peritoneálna, retroperitoneálna fibróza atď.) a ergotizme pri používaní liekov obsahujúcich ergotové deriváty, ktoré uviedli na trh. Keď to bolo možné, bol predložený prehľad všetkých ďalších dostupných údajov (t. j. údaje z literatúry, predklinické údaje a ďalšie klinické údaje vrátane epidemiologických štúdií), ktoré súviseli s posudzovaním rizika fibrózy.

Výbor CHMP posúdil všetky dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti dihydroergokryptínu/kofeínu.

### **Klinická účinnosť**

Pre indikáciu „symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (s výnimkou Alzheimerovej choroby a inej demencie)“ držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili celkovo 6 publikácií (od roku 1983 do roku 1998) s adekvátnym návrhom štúdií (randomizované dvojito zaslepené štúdie kontrolované placebom) na podporu nároku na účinnosť, a jednu štúdiu skúmajúcu poškodenie kognitívnej funkcie cievného pôvodu, o ktorej sa ďalej nediskutovalo. Počet pacientov v 4 štúdiách sa mohol považovať za dostatočný (146, 203, 155 a 324 pacientov) a v 2 štúdiách bol počet pacientov nízky (50 a 49 pacientov). Pokiaľ ide o schválenú indikáciu chronického poškodenia, trvanie týchto štúdií bolo krátke (2 alebo 3 mesiace). Pacienti zaradení do väčšiny týchto štúdií mali rôzne, veľmi odlišné príznaky bez štandardizovanej diagnózy. V 2 štúdiách pacienti mali klinickú diagnózu mierneho organického mozgového syndrómu (2. až 3. stupňa na stupnici celkového zhoršenia) (štúdia Scarzella) a senilné poškodenie mozgu v počiatočnom štádiu bez demencie alebo závažnú závislosť vzhľadom na prostredie na základe kritérií DSM-III (štúdia Babeau). Táto posledná diagnóza sa už neuvádza v DSM-IV-TR. Výsledky týchto štúdií boli heterogénne a nekonzistentné. Výbor CHMP bol všeobecného názoru, že metodické nedostatky a neprítomnosť primárneho parametra účinnosti neumožňujú vyvodiť závery o klinickej účinnosti alebo podporiť indikáciu so štandardizovanou diagnózou.

Na žiadosť výboru CHMP sa v decembri 2012 stretla vedecká poradná skupina (SAG). Na tomto stretnutí experti diskutovali na základe svojich klinických skúseností, či táto látka hrá úlohu pri symptomatickej liečbe chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (s výnimkou Alzheimerovej choroby a inej demencie). Skupina zdôraznila, že nároková indikácia sa už nepoužíva v klinickej praxi a že z klinického hľadiska nie je v súčasnosti k dispozícii žiadny dôkaz, že táto účinná látka je terapeuticky potrebná pri liečbe poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb.

Pokiaľ ide o indikáciu „*doplňujúca liečba Raynaudovho syndrómu*“, výbor CHMP usúdil, že všetky štúdie predložené na podporu tejto indikácie majú nedostatočnú metodickú kvalitu (t. j. nekontrolované, otvorené štúdie s nízkym počtom pacientov (n=20-37)). Na týchto štúdiách sa zúčastnili mladí aj starí pacienti (od 18 do 78 rokov) s idiopatickým akrosyndrómom. Len jedna štúdia (štúdia Vinckier) uvádzala malú skupinu pacientov trpiacich súvisiacim systémovým ochorením. Parametre klinickej účinnosti boli početné a heterogénne, bez definovaného primárneho parametra účinnosti. Tieto štúdie hodnotili najmä funkčné príznaky, kapilaroskopické parametre a pletyzmografické parametre, ktorých klinický význam považoval výbor CHMP za sporný. Zdá sa, že liečba bola prínosom pre približne 55-75 % pacientov, ale výbor CHMP dospel k záveru, že tieto výsledky sa v skutočnosti ťažko interpretujú z klinického hľadiska a nie sú spoľahlivé v dôsledku metodických nedostatkov štúdií. Spoľahlivosť a klinický význam výsledkov štúdií boli preto sporné a bránia vyvodeniu akéhokoľvek záveru o účinnosti lieku.

## Klinická bezpečnosť

Je známe, že ergotové deriváty môžu indukovať fibrózu, najmä fibrózu srdcových chlopní. Vzťah medzi fibrózou a aktiváciou sérotonínnergických receptorov, najmä receptorov 5-HT<sub>2B</sub> pomocou ergotových derivátov je podrobne opísaný v literatúre. Agonizmus k receptorom 5-HT<sub>2B</sub> indukuje proliferatívnu odpoveď a mitogenitu buniek exprimujúcich tento receptor, čo vedie k fibrogenéze. Premennivá afinita rôznych ergotových derivátov k sérotonínnergickým receptorom a použité terapeutické dávky môžu vysvetliť rozdiely pozorované v hlásených frekvenciách fibrotických reakcií. Teda aj keď je z farmakologického hľadiska veľmi pravdepodobné, že ergotové deriváty pôsobiace ako agonisti receptorov 5-HT<sub>2B</sub> môžu indukovať sérotonergické ochorenie srdcových chlopní podobné ochoreniu vyvolanému karcinoidnými tumormi alebo fibrotickými léziami iných tkanív, je potrebné pamätať na to, že niektoré ergotové deriváty nie sú agonistami receptorov 5-HT<sub>2B</sub>. Preto sa nedajú vylúčiť ďalšie mechanizmy indukujúce fibrózu, čo naznačuje príčinný vzťah medzi fibrózou a agonizmom receptorov 5-HT<sub>2A</sub> a 5-HT<sub>1B</sub> a tiež pravdepodobný účinok na sérotonínový transportér.

Údaje z hlásených prípadov fibrózy (n=3) sú obmedzené na vyvodenie akýchkoľvek pevných záverov, ale riziko sa nedá vylúčiť vzhľadom na zlepšenie pozorované po vysadení dihydroergokryptínu/kofeínu v jednom z troch hlásených prípadov pľúcnej fibrózy vyskytujúcej sa pri použití odporúčanej dennej dávky. Tiež je podozrenie na nedostatočné podávanie hlásení, keďže táto látka je na trhu už dlhý čas a fibróza je uvedená ako nežiaduci účinok lieku v informáciách o výrobku.

Údaje predložené v rámci postúpenia veci podľa článku 31 v rokoch 2007-2008 (EMA/H/A-31/881) vrátane dihydroergokryptínu preukázali, že bolo podozrenie na niekoľko prípadov pľúcnej, srdcovej alebo retroperitoneálnej fibrózy spojenej s liečbou dihydroergokryptínom na liečbu Parkinsonovej choroby (dávkovanie bolo päťnásobne vyššie). Je potrebné poznamenať, že jeden z troch uvedených prípadov fibrózy bol hlásený v roku 2009 (t. j. po dokončení predchádzajúceho postúpenia veci), z čoho vyplýva, že opatrenia na minimalizovanie rizika, ktoré boli zavedené v tom čase, nie sú dostatočné na vylúčenie rizika.

Na základe týchto údajov a na základe farmakologickej pravdepodobnosti sa usudzuje, že dihydroergokryptín je spojený s fibrotickými reakciami. Je tiež potrebné zdôrazniť závažnosť takýchto nežiaducich účinkov, možný smrteľný následok a zvýšené riziko vzniku fibrotickej poruchy pre pacienta pri dlhodobom používaní lieku podľa schválených indikácií.

Pokiaľ ide o ergotizmus, francúzska databáza dohľadu nad liekmi obsahuje niekoľko prípadov, keď bolo podozrenie, že príznaky ergotizmu sú spojené s dihydroergokryptínom/kofeínom. Neprítomnosť takýchto hlásení od držiteľa povolenia na uvedenie na trh vyvolala otázky výboru CHMP v súvislosti so spôsobom zberu údajov. Vzhľadom na niekoľko hlásených prípadov vazokonstrikcie a vzhľadom na farmakologickú štruktúru tohto lieku obsahujúceho ergotový alkaloid sa ergotizmus nedá vylúčiť.

Výbor CHMP vzal do úvahy návrhy držiteľov povolenia na uvedenie na trh týkajúce sa opatrení na minimalizovanie rizika. Tieto opatrenia zahŕňali zmenu v stave predpisovania lieku, obmedzenie dĺžky liečby pri určitých stavoch, kontraindikovanie lieku v prípade pacientov s existujúcou fibrózou alebo v súvislosti s inými liekmi, zaslanie priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom zdôrazňujúcim toto riziko, zoznam pre predpisujúce osoby a zistenia farmakologickej štúdie skúmajúcej afinitu receptorov podskupiny 5-HT k lieku *in vitro*. Aj keď by niektoré navrhnuté opatrenia mohli pomôcť identifikovať pacientov s existujúcou fibrózou, príslušnú súbežnú liečbu a zvýšené riziko, výbor poukázal na to, že tieto opatrenia sú nedostatočné na zabránenie vzniku fibrózy a ergotizmu u niektorých pacientov počas liečby.

Celkovo bol výbor CHMP toho názoru, že vzhľadom na veľmi obmedzené údaje o účinnosti by žiadna situácia nemohla ospravedlniť vystavenie pacienta riziku fibrózy a ergotizmu.

## **Pomer prínosu a rizika**

Výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce dihydroergokryptín/kofeín nie je priaznivý podľa článku 116 smernice 2001/83/ES pre symptomatickú liečbu chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (s výnimkou Alzheimerovej choroby a inej demencie) a pre doplňujúcu liečbu Raynaudovho syndrómu.

## **Odôvodnenie zmeny podmienok/pozastavenia povolení na uvedenie na trh**

Kedže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce ergotové deriváty v príslušných indikáciách,
- výbor posúdil celkové údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, a výsledok stretnutia vedeckej poradnej skupiny,
- výbor usúdil, že potenciálna príčinná súvislosť medzi fibrotickými reakciami alebo ergotizmom a dihydroergokryptínom/kofeínom sa nedá vylúčiť. Dostupné údaje v podstate takýto príčinný vzťah naznačujú. Zdôrazňuje sa závažnosť takýchto nežiaducich účinkov a ich možné smrteľné následky,
- výbor je toho názoru, že dôkazy o klinicky významnej účinnosti dihydroergokryptínu/kofeínu v aktuálne posudzovaných indikáciách sú veľmi obmedzené a vyššie uvedené riziko preto prevyšuje potenciálny prínos pre pacientov v týchto indikáciách,
- výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce dihydroergokryptín/kofeín:
  - nie je priaznivý pre symptomatickú liečbu chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (s výnimkou Alzheimerovej choroby a inej demencie),
  - nie je priaznivý pre doplňujúcu liečbu Raynaudovho syndrómu.

Výbor CHMP preto v súlade s článkom 116 smernice 2001/83/ES odporúča:

- Zmenu podmienok povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce dihydroergokryptín/kofeín uvedené v prílohe I, a síce vypustenie ďalej uvedených indikácií z informácií o výrobku (konkrétne znenie indikácie sa môže líšiť v závislosti od lieku a krajiny), ako aj akéhokoľvek príslušného odkazu na tieto indikácie v informáciách o výrobku, keď sú v rámci povolenia na uvedenie na trh schválené aj iné terapeutické indikácie:
  - symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (s výnimkou Alzheimerovej choroby a inej demencie),
  - doplňujúca liečba Raynaudovho syndrómu.
- Pozastavenie povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce dihydroergokryptín/kofeín uvedené v prílohe I v prípade, že v rámci povolenia na uvedenie na trh nie sú schválené žiadne iné indikácie. Na zrušenie pozastavenia musia držitelia povolenia na uvedenie na trh identifikovať konkrétnu populáciu pacientov, u ktorej prínosy lieku prevyšujú riziko.