

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom ali začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom, kot je primerno, ob upoštevanju odobrenih indikacij za posamezno zdravilo

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo dihidroergokriptin/kofein (glejte Prilogo I)

Francija je 18. januarja 2012 sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za naslednja zdravila, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov: dihidroergokriptin/kofein, dihidroergokristin, dihidroergotamin, dihidroergotoksin in nicergolin. Po nacionalnem farmakovigilančnem pregledu leta 2011 so pri nekaterih od teh zdravil poročali o novih spontanah prijavah, pri katerih so ugotovili resne primere fibroze in ergotizma, zato je Francija presodila, da ta varnostna težava ne odtehta omejenih dokazov o učinkovitosti. Odbor CHMP so zato prosili, naj poda svoje mnenje o tem, ali je treba dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov, ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti za spodaj navedene indikacije:

- simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence);
- dodatno zdravljenje intermitentne klavdikacije pri simptomatski periferni arterijski okluzivni bolezni (PAOD stadij II);
- dodatno zdravljenje Raynaudovega sindroma;
- dodatno zdravljenje zmanjšane ostrine vida in motenj vidnega polja, za katere se domneva, da so žilnega izvora;
- akutna retinopatija žilnega izvora.
- preprečevanje migrenskega glavobola;
- ortostatska hipotenzija;
- simptomatsko zdravljenje veno-limfatične insuficience.

Dihidroergokriptin je ergot-alkaloid, ki agonistično deluje na D2-dopaminergične receptorje in delno agonistično deluje na D1-receptorje. Pri podganah so pokazali, da dihidroergokriptin aktivira sisteme antioksidantnih encimov, ki se med staranjem fiziološko spremenijo. Na voljo je v kombinaciji s kofeinom, ki lahko izboljša prebavno absorpcijo tega ergot-alkaloida.

Od odobrenih indikacij za zdravila, ki vsebujejo dihidroergokriptin, so indikacije, ki spadajo v sklop tega napotitvenega postopka in so odobrene v vsaj eni državi članici, naslednje (natančno besedilo za indikacijo se lahko med zdravili razlikuje):

- simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence);
- dodatno zdravljenje Raynaudovega sindroma.

Ker dihidroergokriptin spada v razred zdravil, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov in jih vključuje ta postopek, je v Franciji odobren samo za zgoraj navedene indikacije in od leta 1979 samo v kombinaciji s kofeinom. Zdravila, ki vsebujejo samo dihidroergokriptin, so odobrena v drugih državah članicah, vendar njihove indikacije ne spadajo v sklop tega napotitvenega postopka (npr. Parkinsonova bolezen), zato so bile iz tega pregleda izključene.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili vse razpoložljive podatke o učinkovitosti iz kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, vključno s podatki, ki so bili pridobljeni po odobritvi prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so prav tako predložili svoje preglede in kritične povzetke vseh spontanah poročil o fibrotičnih reakcijah (srčnih s

pljučno arterijsko hipertenzijo ali brez nje, pljučnih, plevralnih, peritonealnih, retroperitonealnih ipd.) in ergotizmu pri svojih zdravilih, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov. Če je bilo mogoče, so predložili pregled vseh drugih razpoložljivih podatkov (tj. podatkov iz literature, predkliničnih podatkov in drugih kliničnih podatkov, vključno z epidemiološkimi študijami), primernih za oceno tveganja fibroze.

CHPM je upošteval vse razpoložljive podatke glede varnosti in učinkovitosti dihidroergokriptina/kofeina.

Klinična učinkovitost

Za indikacijo „simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence)“ so imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predložili 6 publikacij (z datumom od 1983 do 1998) z zadostnim načrtom (randomiziranim, dvojno slepim, s placebom nadzorovanim), da bi s tem podprli trditve o učinkovitosti, ter eno študijo žilne kognitivne okvare, ki se ni nadalje obravnavala. Število bolnikov je bilo zadostno v 4 študijah (146, 203, 155 in 324 bolnikov) ter majhno v 2 študijah (50 in 49 bolnikov). Upoštevajoč odobreno kronično indikacijo so bile te študije kratkotrajne (2 ali 3 mesece). Bolniki, vključeni v večino teh študij, so imeli raznovrstne in zelo različne simptome brez standardizirane diagnoze. V 2 študijah so imeli bolniki postavljeno klinično diagnozo blagega organskega možganskega sindroma (stadija 2–3 na globalni lestvici za ocenjevanje deterioracije) (študija Scarzella) in senilno možgansko deterioracijo zgodnjega stadija brez demence ali velike odvisnosti od okolice, kar je temeljilo na merilih priročnika DSM-III (študija Babeau). Slednja diagnoza ni več vključena v priročnik DSM-IV-TR. Rezultati so bili heterogeni, med študijami pa je bila prisotna nedoslednost. Na splošno je odbor CHMP menil, da metodološke napake in odsotnost primarnega opazovanega dogodka za učinkovitost ne omogočajo zaključkov glede klinične učinkovitosti ali podpore indikacije s standardizirano diagnozo.

Znanstveno svetovalna skupina je na pobudo odbora CHMP decembra 2012 sklicala sestanek, na katerem so strokovnjaki na podlagi svojih kliničnih izkušenj razpravljali o tem, ali ima ta učinkovina vlogo pri simptomatskem zdravljenju kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence). Skupina je izpostavila, da se navedena indikacija v klinični praksi ne uporablja več, zato s kliničnega vidika trenutno ni dokazov, da obstaja terapevtska potreba po tej zdravilni učinkovini pri zdravljenju kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših.

Za vse študije, predložene kot podpora indikaciji „dodatno zdravljenje Raynaudovega sindroma“, je odbor CHMP menil, da je njihova metodološka kakovost slaba (tj. nenadzorovano, z odprtim načrtom in majhnim številom bolnikov ($n = 20-37$)). Študije so vključevale mlade in stare bolnike (od 18 do 78 let) z idiopatičnim akrosindromom. Samo ena študija (študija Vinckier) je omenila majhno skupino bolnikov s povezano sistemsko boleznijo. Klinični opazovani dogodki za učinkovitost so bili številni in heterogeni, primarni opazovani dogodek za učinkovitost pa sploh ni bil opredeljen. Študije so večinoma ocenjevale funkcionalne simptome, parametre kapilaroskopije in parametre pletizmografije, pri katerih je odbor CHMP menil, da je njihova klinična pomembnost vprašljiva. Videti je, da je imelo korist od zdravljenja približno 55–75 % bolnikov, vendar je odbor CHMP zaključil, da je te rezultate težko interpretirati s kliničnega vidika in da niso zanesljivi zaradi metodoloških omejitev teh študij. Zanesljivost in klinična pomembnost rezultatov študij sta bili zato vprašljivi, kar onemogoča zaključke glede učinkovitosti zdravila.

Klinična varnost

Znano je, da lahko derivati ergot-alkaloidov povzročijo fibrozo, predvsem fibrozo srčne zaklopke. Povezava med fibrozo in aktivacijo serotoninergičnih receptorjev, predvsem receptorjev 5-HT_{2B}, ki jo povzročajo derivati ergot-alkaloidov, je obširno opisana v literaturi. Agonizem za receptorje 5-HT_{2B}

sproži proliferativni odziv in mitogenost celic, ki izražajo ta receptor, kar povzroči fibrogenozo. Na splošno lahko spreminjajoča afiniteta za serotoninergične receptorje pri različnih derivatih ergot-alkaloidov in terapevtskih odmerkih razloži razlike, opažene pri poročanih deležih fibrotičnih reakcij. Čeprav je farmakološko zelo verjetno, da lahko derivati ergot-alkaloidov, ki delujejo kot agonisti receptorjev 5-HT_{2B}, povzročijo „serotoninergično“ bolezen zaklopke, podobno tisti, ki jo povzročajo karcinoidni tumorji ali fibrotične lezije v drugih tkivih, je treba izpostaviti, da nekateri derivati ergot-alkaloidov niso agonisti receptorjev 5-HT_{2B}. Zato ni mogoče izključiti drugih mehanizmov, ki povzročajo fibrozo, kar kaže na vzročno povezavo med fibrozo in agonizmom receptorjev 5-HT_{2A} ter 5-HT_{1B} in tudi na verjetni učinek na transitorje serotonina.

Podatki o poročanih primerih fibroze (n = 3) so omejeni, kar ne omogoča prepričljivih zaključkov, vendar tveganja ni mogoče izključiti, saj so pri enem od treh poročanih primerih pljučne fibroze, ki so se pojavili ob uporabi priporočenega dnevnega odmerka, opazili izboljšanje po prekinutvi uporabe dihidroergokriptina/kofeina. Prav tako obstaja sum na preredko poročanje, saj je učinkovina v prometu že dolgo časa in je fibroza že omenjena kot neželeni učinek v informacijah o zdravilu.

Podatki, predloženi med napotitvenim postopkom v skladu s členom 31 med letoma 2007–2008 (EMA/H/A-31/881), ki vključuje dihidroergokriptin, so pokazali, da pri mnogih primerih pljučne, srčne ali retroperitonealne fibroze obstaja sum na povezavo z zdravljenjem Parkinsonove bolezni z dihidroergokriptinom (ki je vključevalo petkrat večje odmerjanje). Opomba: o enem od zgoraj omenjenih primerov fibroze so poročali leta 2009 (tj. po koncu prejšnjega napotitvenega postopka), kar kaže, da takrat uvedeni ukrepi za zmanjševanje tveganja niso zadostni za izključitev tega tveganja.

Na podlagi teh podatkov in farmakološke verjetnosti menijo, da je dihidroergokriptin povezan s fibrotičnimi reakcijami. Poleg tega je treba izpostaviti resnost teh neželenih učinkov, njihov morebitni smrtni izid in povečano tveganje za razvoj fibrotične motnje pri dolgotrajni uporabi, skladni z odobrenimi indikacijami.

V francoski farmakovigilančni zbirki podatkov so poročali o mnogih primerih ergotizma, pri čemer je bil domnevno povzročitelj simptomov dihidroergokriptin/kofein. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je trdil, da takih poročil ni, kar je odbor CHMP opozorilo na način zbiranja podatkov. Glede na mnogo poročanih primerov vazokonstrikcije in farmakološko strukturo tega derivata ergot-alkaloidov ni mogoče izključiti ergotizma.

Odbor CHMP je obravnaval predloge imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom glede ukrepov za zmanjšanje tveganja. Ti so vključevali spremembo statusa za predpisovanje, omejitev trajanja zdravljenja pri nekaterih pogojih, kontraindikacijo zdravila pri bolnikih z obstoječo fibrozo ali kontraindikacijo za kombinacije z drugimi zdravili, izdajo neposrednega obvestila zdravstvenim delavcem, ki izpostavlja tveganje, kontrolni seznam za predpisovalce ter izvedbo farmakološke študije *in vitro* za afiniteto podrazreda receptorjev 5-HT za zdravilo. Čeprav lahko nekatera od predlaganih meril pomagajo odkriti bolnike z obstoječo fibrozo, zadevna sočasna zdravila in povečano tveganje, je odbor izpostavil, da to ni zadostno za preprečevanje razvoja fibroze in ergotizma med zdravljenjem pri nekaterih bolnikih.

Na splošno je odbor CHMP menil, da nobene okoliščine ne upravičijo izpostavitve bolnika tveganju za fibrozo in ergotizem, še zlasti ker so podatki o učinkovitosti zelo omejeni.

Razmerje med tveganji in koristmi

Odbor je zaključil, da skladno s členom 116 Direktive 2001/83/ES razmerje med tveganji in koristmi pri zdravilih, ki vsebujejo dihidroergokriptin/kofein, ni ugodno za simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence) ter dodatno zdravljenje Raynaudovega sindroma.

Razlogi za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom ali njihov začasni umik

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES obravnaval napotitveni postopek za zdravila, ki vsebujejo dihidroergokristin, pri zadevnih indikacijah;
- odbor je upošteval celotne predložene podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, in ugotovitve znanstveno svetovalne skupine;
- odbor je menil, da morebitne vzročne povezave med fibrotičnimi reakcijami ali ergotizmom in dihidroergokriptinom/kofeinom ni mogoče izključiti. Razpoložljivi podatki pravzaprav kažejo na tako vzročno povezavo. Odbor je izpostavil resnost teh neželenih učinkov in njihov morebitni smrtni izid;
- odbor meni, da so dokazi o klinično pomembni učinkovitosti dihidroergokriptina/kofeina v zvezi s trenutno ocenjenimi indikacijami izredno omejeni, zato je zgoraj omenjeno tveganje večje od morebitne koristi za bolnike v zvezi s temi indikacijami;
- odbor je menil, da razmerje med tveganji in koristmi pri zdravilih, ki vsebujejo dihidroergokriptin/kofein:
 - ni ugodno za simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence),
 - ni ugodno za dodatno zdravljenje Raynaudovega sindroma;

zato odbor CHMP skladno s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča:

- spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi I, ki vsebujejo dihidroergokriptin/kofein, tako da se iz informacij o zdravilu izbrišejo spodaj navedene indikacije (natančno besedilo za indikacijo se lahko med zdravili in državami razlikuje) ter druga zadevna sklicevanja na te indikacije, kadar so v sklopu dovoljenja za promet z zdravilom druge odobrene terapevtske indikacije:
 - simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence),
 - dodatno zdravljenje Raynaudovega sindroma;
- začasni umik dovoljenj za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi I, ki vsebujejo dihidroergokriptin/kofein, če v sklopu njihovega dovoljenja za promet z zdravilom ni drugih odobrenih indikacij. Za preklic začasnega umika morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom ugotoviti specifično populacijo bolnikov, pri kateri so koristi zdravila večje od tveganj.