

EVROPSKÁ
KOMISE

Stálé zastoupení ČR při EU BRUSEL		
Došlo:	30-12-2013	Ref. SEB
Číslo: 4088	Přílohy:	

V Bruselu dne 18.12.2013
C(2013) 9747 final

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 18.12.2013

o registracích humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „dihydroergotoxin“, v rámci článku 31 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 18.12.2013

o registracích humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „dihydroergotoxin“, v rámci článku 31 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků¹, a zejména na čl. 34 odst. 1 uvedené směrnice,

s ohledem na stanovisko Evropské agentury pro léčivé přípravky vydané Výborem pro humánní léčivé přípravky dne 24. říjen 2013,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Humánní léčivé přípravky registrované členskými státy musí splňovat požadavky směrnice 2001/83/ES.
- (2) Evropské agentuře pro léčivé přípravky byla podle čl. 31 odst. 1 směrnice 2001/83/ES ve zvláštním případě, který se týká zájmů Unie, předložena otázka, zda by dotčené registrace měly být zachovány, změněny, pozastaveny nebo zrušeny.
- (3) Z vědeckého posouzení Výboru pro humánní léčivé přípravky, jehož závěry jsou uvedeny v příloze II tohoto rozhodnutí, vyplývá, že by v zájmu Unie mělo být přijato rozhodnutí, kterým se registrace dotčených léčivých přípravků změní nebo pozastaví.
- (4) Opatření stanovená tímto rozhodnutím jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

PŘIJALA TOTO ROZHODNUTÍ:

Článek 1

Dotčené členské státy změní na základě vědeckých závěrů uvedených v příloze II vnitrostátní registrace léčivých přípravků uvedených v příloze I s cílem odstranit indikace uvedené v příloze II, jakož i příslušné odkazy na tyto indikace.

¹ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

Článek 2

Dotčené členské státy pozastaví vnitrostátní registrace léčivých přípravků uvedených v příloze I, pro které nejsou v rámci jejich registrace na základě vědeckých závěrů uvedených v příloze II schváleny žádné jiné indikace než indikace uvedené v příloze II.

Článek 3

Vnitrostátní registrace uvedené v článku 1 jsou založeny na souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci uvedených v příloze III.

Vnitrostátní registrace uvedené v článku 2 podléhají v souladu s čl. 32 odst. 4 směrnice 2001/83/ES podmínkám uvedeným v příloze IV tohoto rozhodnutí.

Článek 4

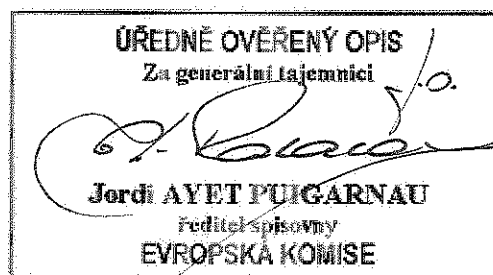
Při posuzování účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících „dihydroergotoxin“, které nejsou uvedeny v příloze I, členské státy přihlédnou k vědeckým závěrům uvedeným v příloze II.

Článek 5

Toto rozhodnutí je určeno členskými státy.

V Bruselu dne 18.12.2013.

Za Komisi
Paola TESTORI COGGI
Generální ředitelka



Příloha I

**Seznam názvů léčivých přípravků, lékové formy, koncentrace,
způsob podání, držitelé rozhodnutí o registraci v členských
státech**

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	Defiante Farmaceutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal/Madeira, Portugal	Hydergin Fas 4,5 mg Filmtabletten	4,5 mg (1:1:1)	Potahované tablety	Perorální podání
Rakousko	Defiante Farmaceutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal/Madeira, Portugal	Hydergin 1 mg/ml Tropfen	1 mg/ml (1:1:1)	Perorální kapky, roztok	Perorální podání
Rakousko	Defiante Farmaceutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal/Madeira, Portugal	Hydergin 3 mg/ml Tropfen	3 mg/ml (1:1:1)	Perorální kapky, roztok	Perorální podání
Rakousko	Defiante Farmaceutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal/Madeira, Portugal	Hydergin 1 mg Tabletten	1 mg (1:1:1)	Tableta	Perorální podání
Rakousko	Defiante Farmaceutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal/Madeira, Portugal	Hydergin 2 mg Tabletten	2 mg (1:1:1)	Tableta	Perorální podání
Rakousko	Defiante Farmaceutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal/Madeira, Portugal	Hydergin SRO 6 mg Kapseln	6 mg (1:1:1)	Tobolka	Perorální podání
Belgie	Defiante Farmaceutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal, Portugal	Hydergine	1 mg/ml	Perorální kapky	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Belgie	Defiante Farmacêutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal, Portugal	Hydergine	1,5 mg	Tablety	Perorální podání
Belgie	Defiante Farmacêutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal, Portugal	Hydergine	4,5 mg	Tablety	Perorální podání
Belgie	Defiante Farmacêutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal, Portugal	Hydergine FAS	4,5 mg	Enterosolventní tableta	Perorální podání
Belgie	Nycomed Belgium N.V. Gentssesteenweg 615 1080 Brussels Belgium	Ibexone	1,5 mg	Tablety	Perorální podání
Belgie	Nycomed Belgium N.V. Gentssesteenweg 615 1080 Brussels Belgium	Ibexone	1mg-ml	Perorální roztok	Perorální podání
Belgie	Nycomed Belgium N.V. Gentssesteenweg 615 1080 Brussels Belgium	Ibexone	3mg-ml	Perorální roztok	Perorální podání
Belgie	Nycomed Belgium N.V. Gentssesteenweg 615 1080 Brussels Belgium	Ibexone	4,5 mg	Tablety	Perorální podání
Belgie	Nycomed Belgium N.V. Gentssesteenweg 615 1080 Brussels Belgium	STOFILAN	1,5 mg	Tablety	Perorální podání
Belgie	Nycomed Belgium N.V. Gentssesteenweg 615 1080 Brussels Belgium	STOFILAN	1mg-ml	Perorální kapky, roztok	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Belgie	Nycomed Belgium N.V. Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Belgium	STOFILAN FORTE	4,5 mg	Tablety	Perorální podání
Česká republika	TEVA Czech Industries s.r.o. Ostravská 29 747 70 Opava-Komárov Czech Republic	SECATOXIN FORTE	2,5MG/ML	Perorální kapky, roztok	Perorální podání
Finsko	Defiante Farmacéutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergin	1,5 mg	Tablety	Perorální podání
Finsko	Defiante Farmacéutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergin	1 mg	Tablety	Perorální podání
Francie	THERICA 15, avenue Henry Dunant 27400 Louviers France	CAPERGYL 4,5 mg DOSE QUOTIDIENNE UNIQUE, capsule	4,5 mg	Tobolka	Perorální podání
Francie	DEFIANTE FARMACEUTICA SA (PORTUGAL) Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	HYDERGINE 1 mg/ml, solution buvable en gouttes	1 mg/ml	Perorální kapky, roztok	Perorální podání
Francie	DEFIANTE FARMACEUTICA SA (PORTUGAL) Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	HYDERGINE 4,5 mg DOSE QUOTIDIENNE UNIQUE, comprimé	4,5 mg	Tableta	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Německo	Defiante Farmacêutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergin	2 mg	Tablety	Perorální podání
Německo	Defiante Farmacêutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergin	1 mg/ml	Perorální roztok	Perorální podání
Německo	Defiante Farmacêutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergin	2 mg/ml	Perorální roztok	Perorální podání
Řecko	Defiante Farmacêutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergine	1 mg/ml	Perorální roztok	Perorální podání
Itálie	Defiante Farmaceutica sa Rua dos Ferreiros, 260. Funchal Madeira - Portugal	HYDERGINA	1,5 mg	Tableta	Perorální podání
Itálie	Defiante Farmaceutica sa Rua dos Ferreiros, 260 Funchal Madeira - Portugal	HYDERGINA	1 mg/ml	Perorální roztok	Perorální podání
Lucembursko	Defiante Farmacêutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergin	1 mg/ml	Perorální kapky	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Lucembursko	Defiante Farmacêutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergin	2 mg/ml	Perorální kapky	Perorální podání
Portugalsko	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy FILOFARM ul. Pułaskiego 39 85-619 Bydgoszcz Poland	Dihydroergotoxinum Filofarm	1 mg/ml	Perorální roztok	Perorální podání
Portugalsko	Defiante Farmacêutica, S.A. PRT Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal - Madeira Portugal	Hydergine	1.5 mg	Tableta	Perorální podání
Portugalsko	Defiante Farmacêutica, S.A. PRT Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal - Madeira Portugal	Hydergine	4,5 mg	Tableta	Perorální podání
Portugalsko	Defiante Farmacêutica, S.A. PRT Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal - Madeira Portugal	Hydergine	1 mg/ml	Perorální kapky, roztok	Perorální podání
Portugalsko	Defiante Farmacêutica, S.A. PRT Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal - Madeira Portugal	Hydergine	3 mg/ml	Perorální kapky, roztok	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Rumunsko	LEK PHARMACEUTICALS d.d. Verovskova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija	REDERGIN	1 mg/ml	Perorální kapky, roztok	Perorální podání
Slovenská republika	Teva Czech Industries s.r.o. Ostravská 29, č. p. 305 747 70 Opava- Komárov Czech republic	SECATOXIN FORTE	2,5 mg / 1 ml	Perorální kapky, roztok	Perorální podání
Slovinsko	LEK farmacevtska družba d.d., Verovskova 57, SI-1526 Ljubljana, Slovenija	Redergin 1,5 mg tablete	1,5 mg	Tableta	Perorální podání
Slovinsko	LEK farmacevtska družba d.d., Verovskova 57, SI-1526 Ljubljana, Slovenija	Redergin 4,5 mg tablete	4,5 mg	Tableta	Perorální podání
Slovinsko	LEK farmacevtska družba d.d., Verovskova 57, SI-1526 Ljubljana, Slovenija	Redergin 1 mg/ ml peroralna raztopina	1 mg/ml	Perorální roztok	Perorální podání
Španělsko	DEFIANTE FARMACEUTICA, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal PORTUGAL	HYDERGINA SOLUCIÓN GOTAS	1 mg/ml	Perorální kapky, roztok	Perorální podání
Španělsko	DEFIANTE FARMACEUTICA, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal PORTUGAL	HYDERGINA 4,5 mg COMPRIMIDOS	4,5 mg	Tableta	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Švédsko	Defiante Farmacêutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergin	1 mg	Tablety	Perorální podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci nebo případně pozastavení rozhodnutí o registraci s ohledem na schválené indikace pro jednotlivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících dihydroergotoxin (viz příloha I)

Dne 18. ledna 2012 zahájila Francie přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro tyto léčivé přípravky obsahující námelové deriváty: dihydroergokryptin/kofein, dihydroergokristin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin a nicergolin. Po vnitrostátním farmakovigilančním přezkumu uskutečněném v roce 2011 byly z nových spontánních hlášení u některých z těchto přípravků zjištěny závažné případy fibrózy a ergotismu a Francie usoudila, že toto bezpečnostní riziko není převyšeno omezenými důkazy o účinnosti. Výbor CHMP byl proto požádán o stanovisko, zda mají být zachována, pozměněna, pozastavena či stažena rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující námelové deriváty ve vztahu k níže uvedeným indikacím:

- symptomatická léčba chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších osob (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence),
- pomocná léčba intermitentní klaudikace u symptomatické periferní okluzivní nemoci tepen (PAOD stadia II),
- pomocná léčba Raynaudova syndromu,
- pomocná léčba snížené zrakové ostrosti a poruch zrakového pole pravděpodobně vaskulárního původu,
- akutní retinopatie vaskulárního původu,
- profylaxe migrény,
- ortostatická hypotenze,
- symptomatická léčba venolymfatické nedostatečnosti.

Dihydroergotoxin mesylát je námelový alkaloid, známý také jako kodergokrin mesylát a ergoloid mesylát, který sestává z dihydroergokornin mesylátu, dihydroergokristin mesylátu a dihydroergokryptin mesylátu, které jsou všechny zastoupeny stejným dílem. Primární mechanismus působení dihydroergotoxinu a další ergoloidů není v současné době objasněn. Působí jako agonista dopaminergních a serotonergních receptorů a jako antagonist a alfa-adrenoreceptorů. Dihydroergotoxin moduluje hladiny synaptických neurotransmiterů a zvyšuje průtok krve mozkiem. Určitou dobu se věřilo, že právě zvýšený průtok krve mozkiem je primární cesta, kterou se realizují klinické účinky dihydroergotoxinu.

Ze schválených indikací léčivých přípravků obsahujících dihydroergotoxin jsou předmětem tohoto přezkoumání následující indikace, které jsou schváleny v alespoň jednom členském státě (konkrétní znění indikace se může u jednotlivých přípravků lišit):

- symptomatická léčba chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších osob (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence),
- pomocná léčba Raynaudova syndromu,
- pomocná léčba snížené zrakové ostrosti a poruch zrakového pole pravděpodobně vaskulárního původu,
- profylaxe migrény,

- symptomatická léčba venolymfatické nedostatečnosti.

Demence a indikace související s demencí i akutní léčba migrény nejsou do tohoto přezkoumání zahrnuty.

Držitelé rozhodnutí o registraci předložili veškeré dostupné údaje o účinnosti z klinických studií a observačních studií včetně údajů, které byly zpřístupněny od udělení výchozího rozhodnutí o registraci. Držitelé rozhodnutí o registraci předložili také své vlastní přehledy a kritické souhrny všech spontánních hlášení o fibrotických reakcích (srdečních reakcích s plicní arteriální hypertenzí či bez ní, plicních, pleurálních, peritoneálních, retroperitoneálních reakcích atd.) a ergotismu u svých léčivých přípravků obsahujících námelové deriváty. Tam, kde to bylo možné, bylo provedeno přezkoumání veškerých dalších dostupných údajů (tj. údajů z literatury, předklinických údajů a dalších klinických údajů včetně epidemiologických studií), které byly významné pro hodnocení rizika fibrózy.

Výbor CHMP zvážil veškeré dostupné údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti dihydroergotoxinu.

Klinická účinnost

Pokud jde o účinnost u indikace „*symptomatická léčba chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších osob (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence)*“, předložil držitel rozhodnutí o registraci údaje získané pro tyto podskupiny funkčních kognitivních onemocnění: cerebrovaskulární poškození s aterosklerózou, cerebrovaskulární nedostatečnost a mozková mrtvice a další příčiny spojené se zhoršením ve stáří / senilitou, primární nebo jinak nespecifikované poškození a organický mozkový syndrom. Držitel rozhodnutí o registraci předložil řadu prací popisujících studie klinické účinnosti, 2 přehledové práce (lékařský dopis, 1974; Mc Donald, 1979) a jeden přehled z databáze Cochrane (2009). Přehled z databáze Cochrane není pro toto hodnocení relevantní, protože se zaměřuje na demenci a symptomy shodné s demencí.

Publikace týkající se klinických údajů jsou staré (od roku 1971 až do roku 1995). Většina prací není relevantní (nepředložené publikace, studie byly otevřené, nebyly kontrolované placebem a/nebo se týkaly intravenózního použití dihydroergotoxinu mesylátu).

Během přezkoumání navrhl držitel rozhodnutí o registraci omezit indikaci na „*symptomatickou léčbu chronického zhoršení kognitivních funkcí u starších osob (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence)*“. Z 19 klinických studií, které jsou uváděny na podporu této omezené indikace a které zahrnovaly heterogenní populace, některé neprokázaly významné účinky dihydroergotoxinu. V jiných studiích došlo k významnému zlepšení pouze u některých bodů na škále hodnocení účinnosti. Problémy, jako je vysoká míra odstoupení subjektů ze studie, nejasná nebo subjektivní kritéria hodnocení a nízký počet pacientů rovněž předem znemožňují učinit na základě těchto údajů závěry ohledně účinnosti.

I pro moderní medicínu jsou diagnostika a určení příčiny zhoršení kognitivních funkcí obtížnými úkoly. Při současných nástrojích hodnocení pacienta je rozlišení mezi mírným nebo středně závažným zhoršením kognitivních funkcí a časným stadiem Alzheimerovy nemoci nebo jiné demence obtížné. V takových případech může podávání dihydroergotoxinu oddálit podávání vhodné léčby demence.

Výbor CHMP konstatoval, že pacienti zařazení do studií vykazovali různé symptomy nebo domnělé diagnózy, účinky byly hodnoceny zejména na subjektivních škálách, pozorované symptomy byly velmi heterogenní, výsledky nebyly napříč studiemi konzistentní a dlouhodobé údaje nehovoří ve prospěch účinku dihydroergotoxinu ve srovnání s placebem. Výbor CHMP byl proto toho názoru, že ohledně účinnosti dihydroergotoxinu jakožto „adjuvantní symptomatické léčby chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších osob (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence)“ nebo v jiné indikaci nelze odvodit žádné závěry.

V prosinci 2012 byla navíc na požádání výboru CHMP svolána vědecká poradní skupina, v jejímž rámci odborníci diskutovali, zda na základě jejich klinických zkušeností hraje tato látka roli v symptomatické léčbě chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších osob (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence). Skupina zdůraznila, že deklarovaná indikace se již v klinické praxi nepoužívá a že z klinického hlediska neexistují v současné době důkazy o tom, že tato léčivá látka je v rámci léčby zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších osob terapeuticky potřebná.

U indikace „*pomocná léčba Raynaudova syndromu*“ výbor CHMP konstatoval, že držitel rozhodnutí o registraci uvádí jako indikaci periferní vaskulární onemocnění a že v některých členských státech je u dihydroergotoxinu schválena pomocná léčba Raynaudova syndromu jako součást této obecnější indikace (tj. „periferní cévní onemocnění“). V předložených studiích je však perorální dihydroergotoxin hodnocen u velmi heterogenních žilních onemocnění: periferní a cerebrovaskulární nedostatečnosti, chronického varikózního ekzému, bércevého vředu, křečových žil, venózní nedostatečnosti, cerebrálních vaskulárních lézí, tromboflebitidy povrchových žil, posttromboflebitických syndromů. Tyto studie měly špatnou metodickou kvalitu: jednalo se o nekontrolované otevřené studie bez jakýchkoli dobře definovaných primárních cílových ukazatelů účinnosti. Následkem toho nemohl výbor CHMP na základě výsledků těchto studií odvodit vědecké závěry týkající se přínosu dihydroergotoxinu u periferních cévních onemocnění, a nebylo tedy možné odvodit závěry ani pro pomocnou léčbu Raynaudova syndromu.

U indikace „*pomocná léčba snížené zrakové ostrosti a poruch zrakového pole pravděpodobně vaskulárního původu*“ bylo předloženo sedm klinických studií. Všechny tyto staré studie trpěly metodickými nedostatky. Pět studií bylo nekontrolovaných a otevřených bez jakýchkoli dobře definovaných primárních cílových ukazatelů účinnosti a tyto studie byly provedeny u pacientů s heterogenními očními poruchami. Dvě srovnávací studie popsané držitelem rozhodnutí o registraci (Orma, 1958 a Vannas, 1958) měly špatnou metodickou kvalitu; navíc nebyly k dispozici informace o přesném plánu nebo randomizaci u různých testovaných skupin. Obě studie navíc zahrnovaly malý počet pacientů (n=48 a n=62), obě byly krátkodobé (1–5 měsíců, respektive 8 měsíců), přičemž krátkodobé trvání je pro hodnocení výsledků u pomalu postupujících onemocnění považováno za nevhodné. Na základě celkové poskytnuté dokumentace dospěl výbor CHMP k závěru, že tyto studie vykazují podstatné metodické nedostatky, které předem vylučují jakékoli závěry o účinnosti přípravku.

U indikace „*profylaxe migrény*“ popisují dvě publikace dvojitě zaslepenou, aktivní, placebem nekontrolovanou studii účinku dihydroergokryptinu (dihydroergotoxin se skládá z jedné třetiny z

dihydroergokryptinu) v porovnání s propranololem a flunarizinem. I přes skutečnost, že propranolol i flunarizin jsou v rámci profylaxe migrény uznávaná léčiva, absence skupiny s placebem znemožňuje učinění závěrů ohledně účinnosti dihydroergotoxinu v profylaxi migrény.

V prosinci 2012 byla navíc na požádání výboru CHMP svolána vědecká poradní skupina, v jejímž rámci odborníci prodiskutovali, zda na základě jejich klinických zkušeností hraje tato látka v profylaxi migrény nějakou úlohu. Na základě klinických zkušeností dospěla skupina k názoru, že neexistuje speciální populace, pro níž by mohla být léčba touto léčivou látkou při profylaxi migrény přínosná. Skupina byla proto toho mínění, že neexistuje jasně definovaná populace, která nereaguje uspokojivě na standardní profylaxi migrény a u níž by tato látka byla nutná jako alternativní léčba / léčba poslední linie.

Na podporu indikace „*symptomatická léčba venolymfatické nedostatečnosti*“ nebyly předloženy žádné údaje, a výbor CHMP tudíž nemohl odvodit žádné závěry týkající se účinnosti.

Klinická bezpečnost

Námelové deriváty jsou považovány za látky schopné navodit fibrózu, zejména fibrózu srdečních chlopní. V literatuře je obsírně popsán vztah mezi fibrózou a aktivací serotonergních receptorů, zejména receptorů 5-HT_{2B}, námelovými deriváty. Agonismus k receptorům 5-HT_{2B} navozuje proliferační reakci a mitogenicitu buněk exprimujících tento receptor, což vede k fibrogenézi. Celkově lze říci, že různá afinita serotonergních receptorů k různým námelovým derivátům a různá použitá terapeutická dávka mohou vysvětlovat různou pozorovanou frekvenci hlášení fibrotických reakcí. Ačkoli je proto z farmakologického hlediska vysoce pravděpodobné, že námelové deriváty působící jako agonisté receptorů 5-HT_{2B} mohou navozovat „serotonergní“ onemocnění chlopní podobně jako u karcinoidních nádorů nebo fibrotických lézí jiných tkání, je nutné mít na paměti, že některé námelové deriváty nejsou agonisté receptorů 5-HT_{2B}. Nelze proto vyloučit další mechanismy navozující fibrózu, což naznačuje kauzální vztah mezi fibrózou a agonismem receptorů 5-HT_{2A} a 5-HT_{1B} a také pravděpodobný účinek na serotoninový transportér.

Údaje z hlášených případů fibrózy (n=9) jsou z hlediska odvození spolehlivých závěrů omezené, schopnost dihydroergotoxinu navodit fibrotické reakce lokalizované v retroperitoneální, plicní nebo srdeční oblasti však nelze vyloučit, zejména vzhledem k absenci jakékoli jiné etiologie u některých hodnocených případů a vzhledem k mechanismu působení námelových derivátů. Tři z devíti případů byly navíc hlášeny během francouzského farmakovigilančního průzkumu prováděného v roce 2011, což ukazuje, že opatření k minimalizaci rizik, která jsou v současnosti uplatňována, nejsou v rámci prevence fibrotických reakcí dostačující.

Dihydroergotoxin se navíc skládá z dihydroergokryptinu a dihydroergokristinu, které jsou rovněž považovány za látky související s navozením fibrotických reakcí.

Na základě těchto údajů a na základě věrohodnosti farmakologického mechanismu je dihydroergotoxin považován za látku spojenou s fibrotickými reakcemi. Navíc je nutné zdůraznit závažnost takových nežádoucích účinků, jejich možné fatální následky a zvýšené riziko rozvoje fibrotického onemocnění u pacientů užívajících přípravky dlouhodobě podle registrovaných indikací.

Nebyly hlášeny žádné případy ergotismu, výbor CHMP nicméně zpochybnil vhodnost metody sběru údajů (tj. metoda nebyla vyčerpávající, a tudíž nelze učinit závěr). Konkrétněji výbor CHMP konstatoval, že kromě pojmu „ergotismus“ souvisí se symptomy ergotismu také další preferované pojmy (tj. parestezie, mravenčení, brnění, intestinální/cerebrovaskulární/periferní/lingvální ischemie, angina pectoris, koronaropatie, bolest na hrudi, nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha, pocit chladu, trombóza, mrtvice, gangréna, nekróza, vazokonstrikce/vazospasmus, cyanóza, myalgie, svalové křeče, bolest končetin, závrať, hypestezie, necitlivost, bolest hlavy, zmatenost, halucinace). V literatuře bylo navíc hlášeno několik případů symptomů periferní vazokonstrikce.

Výbor CHMP zvážil návrhy držitelů rozhodnutí o registraci na opatření k minimalizaci rizik. Tyto návrhy zahrnovaly změnu preskripčního statusu, omezení doby trvání léčby u některých onemocnění, kontraindikaci přípravku u pacientů s již existující fibrózou nebo v souvislosti s jinými léčivy, vydání přímých sdělení zdravotnickým pracovníkům poukazujících na riziko, kontrolní seznam pro předepisující lékaře a farmakologickou *in vitro* studii afinity podtřídy receptorů 5-HT vůči přípravku. Ačkoli některá z navrhovaných opatření by mohla pomoci identifikovat pacienty s již existující fibrózou, významnou souběžnou medikací a zvýšeným rizikem, výbor zdůraznil, že tato opatření nejsou dostatečná k tomu, aby se u některých pacientů zabránilo rozvoji fibrózy a ergotismu během léčby.

Celkově byl výbor CHMP toho názoru, že vzhledem k velmi omezenému množství údajů o účinnosti nemůže žádná situace ospravedlnit vystavení pacienta riziku fibrózy a ergotismu.

Poměr přínosů a rizik

Výbor dospěl k závěru, že podle článku 116 směrnice 2001/83/ES není u symptomatické léčby chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších osob (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence), pomocné léčby Raynaudova syndromu, pomocné léčby snížené zrakové ostrosti a poruch zrakového pole pravděpodobně vaskulárního původu, profylaxe migrény a symptomatické léčby venolymfatické nedostatečnosti poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících dihydroergotoxin příznivý.

Postup přezkoumání

Po přijetí stanoviska výboru CHMP na zasedání výboru v červnu 2013 byl od jednoho z držitelů rozhodnutí o registraci účastnícího se tohoto postupu obdržena požadavek o přezkoumání stanoviska. Toto přezkoumání se v rámci svého rozsahu zaměřilo na přehodnocení poměru přínosů a rizik dihydroergotoxinu u omezené indikace navrhované držitelem rozhodnutí o registraci, kterou je „*symptomatická léčba zhoršení kognitivních funkcí u starších osob, s výjimkou Alzheimerovy nemoci a demence*“.

Výbor CHMP přezkoumal veškeré dostupné údaje na podporu přínosu a bezpečnosti dihydroergotoxinu a vzal v úvahu výše uvedené omezení indikace navrhované držitelem rozhodnutí o registraci.

Výbor CHMP zdůraznil, že „*chronické zhoršení kognitivních funkcí s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence*“ není obecně považováno za definici patologického stavu, na který by měl být zaměřen přínos léčby.

Výbor CHMP zopakoval, že studie předložené na podporu účinnosti dihydroergotoxinu byly publikovány v sedmdesátých a osmdesátých letech s následným rizikem zkreslení publikovaných údajů a že mají několik omezení. Heterogenita těchto předložených studií je opravdu takového stupně, že nelze odvodit jasné závěry. Výbor CHMP byl toho názoru, že tyto studie neposkytují spolehlivé důkazy na podporu účinnosti dihydroergotoxinu u navrhované cílové populace. Skutečnost, že tyto studie byly provedeny před mnoha lety, navíc vede k pochybnostem o metodice vzhledem k pokroku na poli metod klinického výzkumu a vzhledem ke změnám definice stavů demence/predemence, ke kterým v průběhu času došlo. Zůstává proto nejasné, zda je zkoumaná populace ve vybraných klinických studiích vzhledem k navrhované indikaci reprezentativní. Obavy týkající se heterogenity zkoumané populace tedy přetrvávají. Hlášené pozitivní výsledky navíc udávají zlepšení u různých parametrů škál určených k zachycení významných aspektů zhoršených kognitivních funkcí. Použité škály byly do značné míry založeny spíše na subjektivním hodnocení než na formálním testování. Výsledky různých složek zahrnutých do těchto hodnotících nástrojů se mezi studiemi značně liší a nelze odvodit žádné obecné závěry ani ohledně velikosti možných účinků, ani ohledně klinické významnosti. Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem byl výbor CHMP toho názoru, že předložené studie nejsou schopny prokázat, že dihydroergotoxin má u pacientů se zhoršením kognitivních funkcí klinicky významný účinek.

Výbor CHMP konstatoval, že incidence nežádoucích příhod (tj. retroperitoneální fibrózy, plicní fibrózy, srdeční valvulopatie, ergotismu) uváděná držitelem rozhodnutí o registraci je u dihydroergotoxinu nízká. Výbor CHMP si nicméně také povšiml, že držitel rozhodnutí o registraci poskytl informace pouze pro svůj přípravek (Hydergine) a že počet hlášených případů byl pravděpodobně nižší, než by odpovídalo skutečnosti. Výbor CHMP byl také toho názoru, že ačkoli je riziko fibrotických reakcí a ergotismu spojené s dihydroergotoxinem nízké, je dobře známo a jedná se o závažné nežádoucí příhody s možnými fatálními následky.

Výbor CHMP vzal v úvahu opatření k minimalizaci rizik navrhovaná držitelem rozhodnutí o registraci. Celkově výbor CHMP zopakoval, že opatření k minimalizaci rizik navrhovaná držitelem rozhodnutí o registraci podle názoru výboru nesnižují účinně riziko fibrotických reakcí a ergotismu. Fibrotické reakce jsou spojeny s dlouhodobým používáním námelových derivátů, a ačkoli je počet hlášených případů u dihydroergotoxinu nízký, riziko je dost závažné na to, aby bylo bráno v úvahu, zejména při zvážení potenciálního použití v rámci dlouhodobé léčby u široké populace pacientů.

Výbor CHMP navíc svolal další setkání vědecké poradní skupiny, které se uskutečnilo 16. října 2013. Vědecká poradní skupina se jednoznačně shodla, že neexistuje jednoznačná klinická jednotka pro zhoršení kognitivních funkcí bez demence (CIND), diagnostická kritéria a definice se v průběhu času změnila a toto znění neodpovídá žádné současné klinicky definované skupině. Vědecká poradní skupina dále byla toho názoru, že kvalita důkazů předložených držitelem rozhodnutí o registraci je špatná. Vzhledem k názoru vědecké poradní skupiny není předem vyloučeno, že by léčivo mohlo být účinné v podskupině dobře definovaných pacientů podle současných kritérií, to ale nelze určit na základě poskytnutých informací, které zahrnují vysoce heterogenní populaci pacientů a sledované výstupní parametry studie. Obecně by u léčiva zkoumaného v prodromálním stadiu demence mělo být prokázáno zlepšení kognitivních funkcí a navíc i zpomalení progresu demence. Vědecká poradní

skupina celkově nesouhlasila s definicemi indikací a cílové populace navrženými držitelem rozhodnutí o registraci.

Vzhledem k výše uvedenému byl výbor toho názoru, že ve spojitosti s léčbou dihydroergotoxinem existuje riziko vzácných, ale závažných fibrotických reakcí a ergotismu. Výbor je toho názoru, že důkazy o klinicky významné účinnosti dihydroergotoxinu v navrhované indikaci „*symptomatická léčba zhoršení kognitivních funkcí u starších osob, s výjimkou Alzheimerovy nemoci a demence*“ jsou velmi omezené. Prokázaný přínos pro pacienty v navrhované indikaci tedy nepřevyšuje výše uvedené zjištěné riziko. Výbor neměl za to, že by navrhovaná opatření k minimalizaci rizik účinně snižovala riziko dvou reakcí, na něž bylo poukázáno (fibrózy a ergotismu), v široké indikaci navrhované držitelem rozhodnutí o registraci. Výbor proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících dihydroergotoxin není u „*symptomatické léčby zhoršení kognitivních funkcí u starších osob, s výjimkou Alzheimerovy nemoci a demence*“ příznivý.

Zdůvodnění pozastavení/změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků obsahujících námelové deriváty v dotčených indikacích,
- výbor vzal v úvahu veškeré předložené údaje a zdůvodnění předložené držiteli rozhodnutí o registraci i závěry vědeckých poradních skupin,
- výbor byl toho názoru, že nelze vyloučit možnou příčinnou souvislost mezi fibrotickými reakcemi nebo ergotismem a dihydroergotoxinem. Dostupné údaje ve skutečnosti takový kauzální vztah naznačují. Je zdůrazněna závažnost takových nežádoucích účinků a jejich možné fatální následky,
- výbor je toho názoru, že důkazy o klinicky významné účinnosti dihydroergotoxinu v indikacích, které jsou v současnosti posuzovány, i v indikaci navrhované držitelem rozhodnutí o registraci při opakovaném přezkoumání jsou velice omezené, a tudíž případné přínosy pro pacienty v těchto indikacích jsou převýšeny výše uvedeným identifikovaným rizikem,
- výbor trval na svém stanovisku, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících dihydroergotoxin:
 - není příznivý u symptomatické léčby chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších osob (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence) ani ve druhé navrhované indikaci „*symptomatická léčba zhoršení kognitivních funkcí u starších osob, s výjimkou Alzheimerovy nemoci a demence*“,
 - není příznivý u pomocné léčby Raynaudova syndromu,
 - není příznivý u pomocné léčby snížené zrakové ostrosti a poruch zrakového pole pravděpodobně vaskulárního původu,
 - není příznivý u profylaxe migrény,
 - není příznivý u symptomatické léčby venolymfatické nedostatečnosti,

výbor CHMP proto trval na svém stanovisku ze dne 27. června 2013 a v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES výbor CHMP doporučuje:

- změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující dihydroergotoxin uvedené v příloze I, a jsou-li v rámci rozhodnutí o registraci schváleny další terapeutické indikace, odstranění níže uvedených indikací (konkrétní znění indikace se může u jednotlivých přípravků a v jednotlivých zemích lišit) i všech odpovídajících odkazů na tyto indikace z informací o přípravku:
 - symptomatická léčba chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších osob (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence),
 - pomocná léčba Raynaudova syndromu,
 - pomocná léčba snížené zrakové ostrosti a poruch zrakového pole pravděpodobně vaskulárního původu,
 - profylaxe migrény,
 - symptomatická léčba venolymfatické nedostatečnosti,
- pozastavení rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující dihydroergotoxin uvedené v příloze I v případě, že v rámci rozhodnutí o registraci nejsou schváleny žádné další indikace. Aby bylo možné toto pozastavení zrušit, musí držitelé rozhodnutí o registraci určit konkrétní populaci pacientů, u níž přínosy léčivého přípravku převyšují identifikované riziko.

Příloha III

Úpravy týkající se bodů souhrnnů údajů o přípravcích a příbalových informací

A. Souhrn údajů o přípravku

4.1 Terapeutické indikace

[níže uvedené aktuálně schválené indikace se odstraní (přesné znění indikací se může u jednotlivých přípravků lišit)]

- Symptomatická léčba chronické patologické kognitivní a neurosenzorické poruchy u starších pacientů (s výjimkou Alzheimerovy choroby a ostatních demencí)
- Doplňková léčba Raynaudova syndromu
- Doplňková léčba snížení zrakové ostrosti a poruchy zorného pole pravděpodobně cévního původu
- Profylaxe migrenózních bolestí hlavy
- Symptomatická léčba venolymfatické insuficience

Všechny odkazy k výše uvedeným indikacím je nutné odstranit ze všech bodů souhrnu údajů o přípravku.

B. Příbalová informace

Všechny odkazy k výše uvedeným indikacím je nutné odstranit ze všech dalších bodů příbalové informace.

Příloha IV

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci

Příslušné vnitrostátní orgány členského státu (členských států) nebo případně referenčního členského státu (referenčních členských států) zajistí, aby držitel(é) rozhodnutí o registraci splnil(i) tyto podmínky:

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli určit konkrétní populaci pacientů, u níž přínosy přípravku převyšují identifikované riziko.

