

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne eller, i givet fald, suspendering af markedsføringstilladelserne, alt efter de godkendte indikationer for hvert produkt

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler, der indeholder dihydroergotoxin (se bilag I)

Den 18. januar 2012 indbragte Frankrig en sag i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF vedrørende følgende lægemidler indeholdende ergotderivater: dihydroergocryptin/cafein, dihydroergocristin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin og nicergolin. Ved en national gennemgang af lægemiddelovervågning i 2011 konstateredes der nye spontane indberetninger af alvorlige tilfælde af fibrose og ergotisme med nogle af disse produkter, og Frankrig fandt, at den begrænsede dokumentation for virkning ikke opvejer denne sikkerhedsmæssige betænkelighed. CHMP blev derfor anmodet om at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende ergotderivater burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages i forbindelse med nedenstående indikationer:

- Symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (bortset fra Alzheimers sygdom og anden form for demens)
- Supplerende behandling af claudicatio intermittens ved symptomatisk perifer arteriel okklusiv sygdom (PAOD stadium II)
- Supplerende behandling af Raynauds syndrom
- Supplerende behandling af synsnedsættelse og synsfeltforstyrrelser af formodet vaskulær årsag
- Akutte retinopater af vaskulær årsag
- Forebyggelse af migræne
- Ortostatisk hypotension
- Symptomatisk behandling af venolymfatisk insufficiens

Dihydroergotoxinmesilat er et ergotalkaloid, der også kaldes codergocrinmesilat og ergoloidmesilat og består af lige dele mesilater af dihydroergocornin, dihydroergocristin og dihydroergocryptin. Den primære virkningsmekanisme af dihydroergotoxin og andre ergoloider er på nuværende tidspunkt uklar. Det er en agonist til dopaminerge og serotoninerge receptorer og en antagonist til alfa-adrenerge receptorer. Dihydroergotoxin modulerer koncentrationerne af de synaptiske neurotransmittere og øger blodtilførslen til hjernen; denne sidstnævnte mekanisme mentes tidligere at være den primære virkningsmekanisme for dihydroergotoxins kliniske virkninger.

Af de godkendte indikationer for lægemidler indeholdende dihydroergotoxin omfatter denne indbringelsesprocedure følgende, som er godkendt i mindst én medlemsstat (den konkrete ordlyd af indikationen kan afvige fra produkt til produkt):

- Symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (bortset fra Alzheimers sygdom og anden form for demens)
- Supplerende behandling af Raynauds syndrom
- Supplerende behandling af synsnedsættelse og synsfeltforstyrrelser af formodet vaskulær årsag
- Forebyggelse af migræne
- Symptomatisk behandling af venolymfatisk insufficiens

Demens og demensrelaterede indikationer er ligesom akut migrænebehandling ikke omfattet af denne indbringelse.

Indehaverne af markedsføringstilladelserne fremlagde alle foreliggende data om virkningen fra kliniske undersøgelser og observationsundersøgelser, herunder data, der er blevet tilgængelige siden udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse. Indehaverne af markedsføringstilladelserne fremlagde desuden deres egne oversigter og kritiske sammenfatninger af alle spontane indberetninger af fibrotiske reaktioner (kardiale med eller uden pulmonal arteriel hypertension, pulmonale, pleurale, peritoneale, retroperitoneale mm.) samt ergotisme med deres lægemidler indeholdende ergotderivater. Der blev desuden forelagt en gennemgang, der så vidt muligt dækkede alle andre foreliggende data (dvs. litteraturog data, prækliniske data og andre kliniske data, herunder epidemiologiske undersøgelser), som var relevante for vurdering af risikoen for fibrose.

CHMP har vurderet samtlige foreliggende data om sikkerheden og virkningen af dihydroergotoxin.

Klinisk virkning

Vedrørende virkningen ved indikationen "*symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (undtagen Alzheimers sygdom og andre former for demens)*" fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen data fordelt på de undergrupper af sygdomme, der griber ind i den kognitive funktion: Cerebrovaskulær funktionsnedsættelse med arteriosklerose, cerebrovaskulær insufficiens og apopleksi samt andre årsager med aldersbetinget/senil funktionsnedsættelse, primær eller uspecifik funktionsnedsættelse samt organisk hjernesyndrom. Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde en række artikler med kliniske undersøgelser af virkningen, to oversigtsartikler (The Medical Letter, 1974, Mc Donald, 1979) og en Cochrane-gennemgang (2009). Cochrane-gennemgangen er ikke relevant for vurderingen, da den fokuserer på demens og symptomer forenelige med demens.

Publikationerne af kliniske data er gamle (fra 1971 op til 1995). Størstedelen af artiklerne er ikke relevante (ikke indsendt til publikation, åbne undersøgelser, ikke placebokontrollerede og/eller med intravenøs anvendelse af dihydroergotoxinmesilat).

Under gennemgangen foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen at begrænse indikationen til "symptomatisk behandling af kronisk kognitiv funktionsnedsættelse hos ældre (bortset fra Alzheimers sygdom og anden form for demens)". Af de 19 kliniske undersøgelser, der hævdes at støtte denne begrænsede indikation, og som omfattede heterogene populationer, var der nogle, der ikke viste nævneværdige virkninger af dihydroergotoxin. I andre var der kun væsentlig forbedring af visse punkter på skalaen til vurdering af virkning. Problemer såsom høj frafaldsprocent, uklare eller subjektive vurderingskriterier og lavt patientantal udelukker ligeledes en konklusion om virkning på grundlag af disse data.

Diagnostik og årsagsbestemmelse af kognitiv funktionsnedsættelse er vanskelige opgaver for den moderne medicin. Med de nuværende værktøjer til patientvurdering er det vanskeligt at skelne mellem let til moderat kognitiv funktionsnedsættelse og det tidlige stadium af Alzheimer eller anden form for

demens. I sådanne tilfælde kan administration af dihydroergotoxin indebære forsinkelse af initieringen af en egnet demensbehandling.

CHMP bemærkede, at patienterne i undersøgelserne frembød forskellige symptomer eller formodede diagnoser, at virkningen hovedsagelig blev vurderet med subjektive scoreværdier, de iagttagne symptomer var meget heterogene, de forskellige undersøgelser gav ikke samstemmende resultater, og langtidsdata taler ikke for, at dihydroergotoxin har virkning i forhold til placebo. CHMP var derfor af den opfattelse, at de forelagte data ikke giver mulighed for at drage nogen konklusion om virkningen af dihydroergotoxin til *“adjuverende symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (bortset fra Alzheimers sygdom og andre former for demens)”* eller til nogen anden indikation.

Desuden blev der på anmodning af CHMP i december 2012 indkaldt en videnskabelig rådgivende gruppe, hvor eksperterne ud fra deres kliniske erfaring drøftede, om dette stof har nogen virkning ved symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (undtagen Alzheimers sygdom og andre former for demens). Gruppen fremhævede, at den påberåbte indikation ikke længere benyttes i klinisk praksis, og at der på nuværende tidspunkt ikke er evidens for et terapeutisk behov for dette aktive stof til behandling af kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre.

Om indikationen *“supplerende behandling af Raynauds syndrom”* bemærkede CHMP, at den af markedsføringstilladelsesindehaveren påberåbte indikation er perifer vaskulær sygdom, og at supplerende behandling af Raynauds syndrom i nogle medlemsstater er godkendt for dihydroergotoxin som del af en mere generel indikation (f.eks. “perifer vaskulær sygdom”). I de forelagte undersøgelser blev oralt dihydroergotoxin imidlertid vurderet ved meget heterogene venesygdomme: Perifer og cerebrovaskulær insufficiens, kronisk varikøst eksem, venøs insufficiens, ulcus cruris, cerebrale vaskulære læsioner, tromboflebitis af superficielle vener, post-tromboflebitis syndromer. Disse undersøgelser var af ringe metodologisk kvalitet: ukontrollerede, med åbent design og uden veldefineret primært endepunkt for virkning. CHMP var derfor ikke i stand til at drage videnskabelige konklusioner om fordelene af dihydroergotoxin ved perifer vaskulær sygdom ud fra disse undersøgelser, og der kunne efterfølgende ikke drages konklusioner om supplerende behandling af Raynauds syndrom.

For indikationen *“supplerende behandling af synsnedsættelse og synsfeltforstyrrelser af formodet vaskulær årsag”* er der forelagt syv kliniske undersøgelser. Alle disse gamle undersøgelser var behæftet med metodologiske mangler. Fem var ukontrollerede med åbent design uden veldefineret primært mål for virkning og blev udført hos patienter med heterogene øjensygdomme. De to sammenlignende undersøgelser, der beskrives af indehaveren af markedsføringstilladelsen MAH (Orma, 1958, og Vannas, 1958) var af ringe metodologisk kvalitet; desuden foreligger der ingen oplysninger om det eksakte design eller randomiseringen i de forskellige undersøgte grupper. Begge undersøgelser omfattede endvidere kun et lille antal patienter (n=48 og =62), og begge var kortvarige (hhv. 1-5 måneder og 8 måneder) og derfor uegnede til at vurdere udfaldet af en langsomt fremadskridende sygdom. På grund af den samlede forelagte dokumentation konkluderede CHMP, at

undersøgelserne er behæftet med væsentlige metodologiske mangler, som udelukker enhver konklusion om virkningen af produktet.

Til indikationen "*forebyggelse af migræne*" er der to publikationer, der beskriver en dobbeltblindet, kontrolleret undersøgelse af virkningen af dihydroergocryptin sammenlignet med propranolol og flunarizin (ingen placebogruppe) (dihydroergotoxin består for en tredjedels vedkommende af dihydroergocryptin). Skønt propranolol og flunarizin er anerkendt til forebyggelse af migræne, kan der på grund af den manglende placebogruppe ikke drages konklusioner om virkningen af dihydroergotoxin til forebyggelse af migræne.

Desuden blev der på anmodning af CHMP i december 2012 indkaldt en videnskabelig rådgivende gruppe, hvor eksperterne ud fra deres kliniske erfaring drøftede, om dette stof har en plads i forebyggelse af migræne. På grundlag af de kliniske erfaringer fandt gruppen, at der ikke er nogen nærmere bestemt population, der kan have fordel af behandling med dette aktive stof til forebyggelse af migræne. Gruppen var derfor af den opfattelse, at der ikke findes nogen klart afgrænset population, som responderer utilfredsstillende på sædvanlig forebyggende migrænebehandling og har behov for behandling med dette stof som en alternativ/sidste behandlingsmulighed.

Da der ikke er forelagt data til støtte for indikationen "*symptomatisk behandling af venolymfatisk insufficiens*", kunne CHMP ikke drage konklusioner om virkningen.

Klinisk sikkerhed

De fleste ergotderivater er kendt for at kunne fremkalde fibrose, navnlig af hjerteklapperne. Sammenhængen mellem fibrose og ergotderivaters aktivering af serotoninerge receptorer, navnlig 5-HT_{2B}-receptorer, er udførligt beskrevet i litteraturen. Agonistisk påvirkning af 5-HT_{2B}-receptorer fremkalder en proliferativ og mitogen respons af de celler, der udtrykker denne receptor, hvilket medfører fibrogenese. De iagttagne forskelle i indberetningshyppigheden af fibrotiske reaktioner kan overordnet tænkes forklaret dels af de forskellige ergotderivaters varierende affinitet for serotoninerge receptorer, dels de anvendte terapeutiske doser. Skønt det farmakologisk er stærkt sandsynligt, at ergotderivater gennem deres virkning som 5-HT_{2B}-receptoragonister kan fremkalde "serotonerg" klapsygdom svarende til den, der fremkaldes af carcinoïd tumorer eller fibrotiske forandringer i andre væv, må man derfor være opmærksom på, at visse ergotderivater ikke er 5-HT_{2B}-receptoragonister. Andre fibrosefremkaldende mekanismer kan således ikke udelukkes, hvilket peger på en årsagssammenhæng mellem fibrose og agonistisk påvirkning af 5-HT_{2A}- og 5-HT_{1B}-receptorer og sandsynligvis også en virkning på serotonintransporteren.

Dataene fra de indberettede tilfælde af fibrose (n=9) er begrænsede i forhold til at drage faste konklusioner, men det kan ikke udelukkes, at dihydroergotoxin er i stand til at inducere fibrotiske reaktioner lokaliseret i det retroperitoneale, pulmonale og kardiale område, navnlig fordi der i visse af de vurderede tilfælde ikke var nogen anden ætiologi, og på grund af ergotderivaters virkningsmekanisme. Tre ud af de ni tilfælde blev desuden indberettet under den franske undersøgelse af lægemiddelovervågning, der blev foretaget i 2011, hvilket viser, at de nuværende

risikominimeringsforanstaltninger ikke er tilstrækkelige til at forhindre udvikling af fibrotiske reaktioner.

Desuden består dihydroergotoxin af dihydroergocryptin og dihydroergocristin, som også anses for at have sammenhæng med fibrotiske reaktioner.

På grundlag af disse data og den farmakologiske plausibilitet anses dihydroergotoxin for at have sammenhæng med fibrotiske reaktioner. Det må derudover understreges, at der er tale om alvorlige bivirkninger med muligt fatalt udfald, og at der er forhøjet risiko for udvikling af en fibrotisk sygdom ved langvarig behandling i henhold til de godkendte indikationer.

Der blev ikke indberettet ergotisme, men CHMP betvivlede egnetheden af dataindsamlingsmetoden (dvs. ikke udtømmende og derfor inkonklusiv). Mere konkret anførte CHMP, at bortset fra "ergotisme" er også andre foretrukne betegnelser forbundet med symptomer på ergotisme (således paræstesi, formikation, snurren, intestinal/cerebrovaskulær/perifer iskæmi eller iskæmi af tungen, angina pectoris, koronaropati, brystsmerte, kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter, kuldefornemmelse, trombose, apopleksi, gangræn, nekrose, vasokonstriktion/vasospasme, cyanose, myalgi, muskelkrampe, ekstremitetssmerter, vertigo, hypæstesi, følelsesløshed, hovedpine, konfusion og hallucinationer). Desuden blev der i litteraturen indberettet alvorlige tilfælde af symptomer på perifer vasokonstriktion.

CHMP gennemgik markedsføringstilladelsesindehavernes forslag til risikominimeringsforanstaltninger. Disse bestod i ændring af udleveringsstatus, begrænsning af behandlingsvarigheden ved visse sygdomme, kontraindikation af produktet ved præeksisterende fibrose og sammen med andre lægemidler, udsendelse af en direkte henvendelse til sundhedspersoner, hvor risikoen påpeges, en tjekliste for ordinerende læger og en farmakologisk in vitro-undersøgelse med henblik på affiniteten af receptorer i 5-HT-subklassen for produktet. Skønt nogle af de foreslåede foranstaltninger kan medvirke til at identificere patienter med præeksisterende fibrose, relevant samtidig medicinering og forhøjet risiko, understregede udvalget, at de ikke er tilstrækkelige til at undgå udvikling af fibrose og ergotisme hos nogle patienter under behandlingen.

CHMP's overordnede synspunkt var, at ingen situation berettiger at udsætte en patient for risiko for fibrose og ergotisme, når de meget begrænsede data om virkning tages i betragtning.

Benefit / risk-forhold

Udvalget konkluderede, at benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende dihydroergotoxin ikke er gunstigt i henhold til artikel 116 i direktiv 2000/83/EF til symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (bortset fra Alzheimers sygdom og anden form for demens), supplerende behandling af Raynauds syndrom, supplerende behandling af nedsat synsstyrke og synsfeltforstyrrelser af formodet vaskulær årsag, forebyggelse af migræne eller symptomatisk behandling af venolymfatisk insufficiens.

Forny et overvejelsesprocedure

Efter vedtagelsen af CHMP's udtalelse på udvalgets møde i juni 2013 modtoges en anmodning om fornyet overvejelse fra en af de markedsføringstilladelsesindehavere, som var involveret i proceduren. Den fornyede overvejelse vedrørte revurdering af benefit/risk-forholdet for dihydroergotoxin til den begrænsede indikation, der blev foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen: *“symptomatisk behandling af kognitiv funktionsnedsættelse hos ældre, bortset fra Alzheimers sygdom og demens”*.

CHMP gennemgik alle foreliggende data til støtte for dihydroergotoxins fordele og sikkerhed og behandlede ovennævnte begrænsede indikation, der blev foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

CHMP fremhævede, at *“kronisk kognitiv funktionsnedsættelse med undtagelse af Alzheimers sygdom og anden demens”* ikke anses for at være en almindeligt anerkendt definition af en patologisk tilstand med henblik på fordel af behandling.

CHMP gentog, at de undersøgelser, der var fremlagt til støtte for virkningen af dihydroergotoxin, blev publiceret i halvfjerds- og firserne med deraf følgende risiko for skævhed i vurderingen, og at de har adskillige begrænsninger. De forelagte undersøgelser er således så uensartede, at der ikke kan drages faste konklusioner. CHMP fandt, at disse undersøgelser ikke gav holdbar evidens for virkningen af dihydroergotoxin til den påtænkte målpopulation. Det forhold, at disse undersøgelser er udført for mange år siden, giver desuden anledning til metodologiske betænkeligheder i betragtning af fremskridtene i kliniske forskningsmetoder og de ændringer, der med tiden er sket i definitionen af demens og prædemens. Det er derfor fortsat uvist, om den undersøgte population i de valgte kliniske undersøgelser er repræsentativ for den foreslåede indikation. Der er derfor fortsat betænkeligheder omkring ensartetheden af den undersøgte population. I de undersøgelser, der beskriver positive resultater, påberåbtes der desuden forbedring af en række parametre på skalaer, der er bestemt til at fange vigtige aspekter af nedsat kognitiv funktion. De anvendte skalaer var hovedsagelig baseret på subjektiv vurdering frem for formel testning. Resultatet for de forskellige komponenter, der indgår i disse vurderingsværktøjer, afviger betydeligt mellem undersøgelserne, og der kan ikke drages generelle konklusioner om størrelsen af mulige virkninger eller deres kliniske relevans. På ovenstående baggrund fandt CHMP, at de forelagte undersøgelser ikke godtgjorde, at dihydroergotoxin har klinisk relevant virkning på patienter med nedsat kognitiv funktion.

CHMP bemærkede, at forekomsten af bivirkninger med dihydroergotoxin indberettet af indehaveren af markedsføringstilladelsen (dvs. retroperitoneal fibrose, lungefibrose, hjerteklapsygdom, ergotisme) er lav. CHMP bemærkede imidlertid også, at indehaveren af markedsføringstilladelsen kun forelagde oplysninger om sit eget produkt (Hydergine), og at underindberetning er sandsynlig. CHMP tog i betragtning, at skønt risikoen for fibrotiske reaktioner og ergotisme i forbindelse med dihydroergotoxin er lille, er den fastslået, og at det er bivirkninger med muligt fatalt udfald.

CHMP tog de af markedsføringstilladelsesindehaveren foreslåede risikominimeringsforanstaltninger til efterretning. Overordnet gentog CHMP, at det ikke anser markedsføringstilladelsesindehaverens foreslåede risikominimeringsforanstaltninger for at være i stand til effektivt at nedsætte risikoen for fibrotiske reaktioner og ergotisme. Fibrotiske reaktioner er blevet sat i forbindelse med kronisk brug af ergotderivater, og skønt indberetningshyppigheden for dihydroergotoxin er lav, er risikoen for alvorlig

til at kunne lades ude af betragtning, navnlig i lyset af den potentielle langtidsanvendelse hos en bred patientpopulation.

Udvalget indkaldte til endnu et møde i den videnskabelige rådgivende gruppe, som fandt sted den 16. oktober 2013. Den videnskabelige rådgivende gruppe fastslog enstemmigt, at der ikke findes nogen særlig klinisk entitet for kognitiv funktionsnedsættelse uden demens (CIND), at diagnosekriterier og definitioner har ændret sig med tiden, og at denne ordlyd ikke afspejler en aktuell klinisk defineret gruppe. Den videnskabelige rådgivende gruppe fandt endvidere, den af markedsføringstilladelsesindehaveren fremlagte evidens var af ringe kvalitet. Efter gruppens opfattelse kan det ikke på forhånd udelukkes, at lægemidlet kan være effektivt hos en undergruppe af veldefinerede patienter i henhold til nuværende kriterier, men at dette ikke kan afgøres på grundlag af de givne oplysninger med stærkt heterogene parametre for undersøgelsesernes patientpopulation og udfald. For et lægemiddel, der undersøges i prodromstadiet af demens, vil der sædvanligvis skulle påvises bedring i kognitiv funktion og desuden forsinkelse af progression til demens. Overordnet var den videnskabelige rådgivende gruppe ikke enige i den indikation og de målpopulationer, der foreslås af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

På ovenstående baggrund fandt udvalget, at der er risiko for sjældne, men svære fibrotiske reaktioner og ergotisme ved behandling med dihydroergotoxin. Udvalget finder, at evidensen er meget begrænset for klinisk betydningsfuld virkning af dihydroergotoxin ved den påtænkte indikation "*symptomatisk behandling af kognitiv funktionsnedsættelse hos ældre, bortset fra Alzheimers sygdom og demens*". Den påviste fordel for patienterne ved den foreslåede indikation overstiger derfor ikke den ovenfor omhandlede risiko. De foreslåede risikominimeringsforanstaltninger blev af udvalget ikke fundet effektive til at reducere risikoen for de to betragtede reaktioner (fibrose og ergotisme) ved anvendelse til den brede indikation, der foreslås af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Udvalget konkluderede således, at benefit/risk-forholdet ikke er positivt for produkter indeholdende dihydroergotoxin til "*symptomatisk behandling af kognitiv funktionsnedsættelse hos ældre, bortset fra Alzheimers sygdom og anden form for demens*".

Begrundelse for suspendering af markedsføringstilladelserne / ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget fulgte proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende ergotderivater til de pågældende indikationer,
- udvalget gennemgik alle data, der var forelagt af indehaverne af markedsføringstilladelse, og resultatet fra de videnskabelige rådgivende grupper,
- udvalget fandt, at der ikke kan udelukkes potentiel årsagssammenhæng mellem dihydroergotoxin og fibrotiske reaktioner eller ergotisme. De foreliggende data tyder faktisk på en sådan årsagssammenhæng. Alvorligheden af sådanne bivirkninger og deres mulige fatale udfald understreges,
- udvalget finder, at der kun er meget begrænset evidens for en væsentlig klinisk virkning af oralt dihydroergotoxin til de aktuelt vurderede indikationer og til den indikation, der foreslås af

markedsføringstilladelsesindehaveren ved den fornyede overvejelse, og at de potentielle fordele for patienterne ved disse indikationer derfor ikke opvejer den ovenfor omtalte risiko,

- udvalget fastholdt som sit standpunkt, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende dihydroergotoxin:
 - ikke er positivt til symptomatisk behandling af kronisk patologisk nedsat kognitiv og neurosensorisk funktion hos ældre (bortset fra Alzheimers sygdom og anden form for demens), eller til den senest foreslåede indikation "*symptomatisk behandling af kognitiv funktionsnedsættelse hos ældre, bortset fra Alzheimers sygdom og demens*",
 - ikke er positivt til supplerende behandling af Raynauds syndrom,
 - ikke er positivt til supplerende behandling af synsnedsættelse og synsfeltforstyrrelser af formodet vaskulær årsag,
 - ikke er positivt til forebyggelse af migræne,
 - ikke er positivt til symptomatisk behandling af venolymfatisk insufficiens,

fastholdt CHMP sin udtalelse af 27. juni 2013 og anbefaler derfor i overensstemmelse med artikel 116, i direktiv 2001/83/EF:

- ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for de i bilag I anførte lægemidler indeholdende dihydroergotoxin, således at nedenstående indikationer slettes fra produktinformationen (den konkrete ordlyd af indikationerne kan variere fra produkt til produkt og fra land til land) ligesom enhver relevant omtale af disse indikationer, når andre terapeutiske indikationer er godkendt som en del af markedsføringstilladelsen:
 - Symptomatisk behandling af kronisk patologisk nedsat kognitiv og neurosensorisk funktion hos ældre (bortset fra Alzheimers sygdom og anden form for demens)
 - Supplerende behandling af Raynauds syndrom
 - Supplerende behandling af synsnedsættelse og synsfeltforstyrrelser af formodet vaskulær årsag
 - Forebyggelse af migræne
 - Symptomatisk behandling af venolymfatisk insufficiens
- suspendering af markedsføringstilladelsen for de i bilag I omhandlede lægemidler indeholdende dihydroergotoxin, når ingen andre indikationer er godkendt som en del af markedsføringstilladelsen. For at suspenderingen kan ophæves, skal indehaverne af markedsføringstilladelse udpege en konkret patientpopulation, for hvilken fordelene ved lægemidlet er større end risikoen.