

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen bzw. die
Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen unter
Berücksichtigung der genehmigten Indikationen der einzelnen Arzneimittel**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung Dihydroergotamin-haltiger Arzneimittel (siehe Anhang I)

Am 18. Januar 2012 leitete Frankreich eine Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für die folgenden Ergot-Derivat-haltigen Arzneimittel ein: Dihydroergocryptin/Koffein, Dihydroergocristin, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin und Nicergolin. Nach einer nationalen Überprüfung der Pharmakovigilanz im Jahr 2011 deckten neue Spontanmeldungen, die im Zusammenhang mit einigen dieser Arzneimittel eingegangen waren, schwere Fälle von Fibrose und Ergotismus auf und Frankreich war der Ansicht, dass diese Sicherheitsbedenken durch die begrenzte Evidenz für die Wirksamkeit nicht ausgeglichen werden. Der CHMP wurde ersucht, ein Gutachten dazu abzugeben, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen Ergot-Derivat-haltiger Arzneimittel bezüglich der im Folgenden aufgeführten Anwendungsgebiete erhalten bleiben, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten:

- Symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen (ohne Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen)
- Begleitbehandlung bei Claudicatio intermittens bei symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK-Stadium II)
- Begleitbehandlung bei Raynaud-Syndrom
- Begleitbehandlung bei Abnahme der Sehschärfe und Gesichtsfeldstörungen, vermutlich vaskulären Ursprungs
- Akute Retinopathie vaskulären Ursprungs
- Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen
- Orthostatische Hypotonie
- Symptomatische Behandlung von venös-lymphatischer Insuffizienz

Dihydroergotamin-Mesilat (Dihydroergotamin – DHE) ist ein halbsynthetisches Derivat von Ergotamin. Es wurde aufgrund seiner vasokonstriktorischen Wirkung, die schwächer als bei Ergotamin ist, lange zur Behandlung von Migräne verwendet. Zur vorbeugenden Behandlung von Migräne wird Dihydroergotamin langfristig oral verabreicht. Bei der akuten Behandlung von Migräne wird es aufgrund der niedrigen Bioverfügbarkeit des unveränderten Wirkstoffes bei oraler Gabe parenteral oder in Form von Nasenspray verabreicht.

Die Wirksamkeit von Dihydroergotamin bei der akuten Behandlung von Migräneanfällen fällt nicht in den Geltungsbereich dieser Befassung und wird daher nicht diskutiert. Ebenso fällt die Wirksamkeit von subkutan, intramuskulär oder intravenös injiziertem oder intranasal als Spray angewendetem Dihydroergotamin nicht in den Geltungsbereich dieser Befassung und wird daher nicht erörtert.

Von den genehmigten Indikationen Dihydroergotamin-haltiger Arzneimittel fallen folgende in den Geltungsbereich dieses Befassungsverfahrens und sind in mindestens einem Mitgliedstaat zugelassen (der spezifische Wortlaut des jeweiligen Anwendungsgebiets kann von Arzneimittel zu Arzneimittel variieren):

- Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen
- Orthostatische Hypotonie
- Symptomatische Behandlung von venös-lymphatischer Insuffizienz

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichten alle verfügbaren Wirksamkeitsdaten aus klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien ein, einschließlich Daten, die nach Erteilung der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurden. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichten auch ihre eigenen Übersichten und kritischen Zusammenfassungen aller Spontanmeldungen fibrotischer Reaktionen (kardial mit oder ohne pulmonale arterielle Hypertonie, pulmonal, pleural, peritoneal, retroperitoneal usw.) und von Ergotismus im Zusammenhang mit ihren Ergot-Derivat-haltigen Arzneimitteln ein. Eine Überprüfung aller anderen verfügbaren Daten (d. h. Daten aus der Literatur, präklinische Daten und andere klinische Daten, einschließlich epidemiologischer Studien), die zur Beurteilung des Risikos von Fibrose relevant waren, wurden, wenn möglich, vorgelegt.

Der CHMP berücksichtigte die Gesamtheit aller verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Dihydroergotamin.

Klinische Wirksamkeit

Bezüglich der Wirksamkeit beim Anwendungsgebiet der „*Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen*“ stammen die Daten aus einigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bzw. doppelblinden, nicht placebokontrollierten und unverblindeten Studien, wobei die meisten Studien nach Erteilung der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführt wurden.

Die doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien waren alt und wurden im Allgemeinen nicht entsprechend der derzeitigen, aktuellen Methodik durchgeführt. Die Zahl der Patienten, die in die Studien aufgenommen worden waren, war klein und die Behandlungsdauer zu kurz. Außerdem entsprechen die verwendeten klinischen Wirksamkeitsparameter nicht der europäischen Leitlinie zur Durchführung von klinischen Studien mit Arzneimitteln zur Behandlung von Migräne.

In der einzigen neueren, größeren Studie mit angemessenem Studiendesign (doppelblinde, placebokontrollierte, 5-monatige Behandlungsstudie) (PROMISE-Studie), die nach Erteilung der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurde, wurde die Wirksamkeit von Dihydroergotamin zur Prophylaxe von Migräne nicht nachgewiesen, da kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dihydroergotamin und Placebo bestand. Insgesamt 363 Probanden wurden nach einer 1-monatigen Run-in-Phase mit Placebo 4 Monate lang entweder mit Dihydroergotamin oder Placebo behandelt. Die Häufigkeit der Migräneanfälle (das primäre Wirksamkeitskriterium) war statistisch nicht signifikant (Dihydroergotamin-Gruppe ($-1,84 \pm 1,55$) vs. Placebo-Gruppe ($-1,67 \pm 1,49$) ($p=0,220$)). Bezüglich des prozentualen Anteils der Responder (61,1 % in der Dihydroergotamin-Gruppe vs. 55,9 % in der Placebo-Gruppe) war der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Es wurde eine Post-hoc-Analyse in der Untergruppe der Patienten mit funktionaler Beeinträchtigung und einer verminderten Lebensqualität (definiert als Migraine Specific Quality of Life, MSQ <80) durchgeführt. Nach einer 4-monatigen Behandlung sank die Anfallhäufigkeit um $2,0 \pm 1,6$ (–60,0 %) unter Dihydroergotamin versus $1,7 \pm 1,5$ (–48,8 %) unter Placebo ($p = 0,014$ für die relativen Abweichungen). In der Untergruppe der Patienten mit unbeeinflusster Lebensqualität wurde keine signifikante Verbesserung gegenüber Placebo beobachtet. Die Wirksamkeit von Dihydroergotamin zur Vorbeugung von Migräne wurde in dieser Studie nicht nachgewiesen, wenn man berücksichtigt, dass in der Gesamtpopulation bezüglich der Senkung der Häufigkeit von Migräneanfällen (das primäre Wirksamkeitskriterium) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dihydroergotamin und Placebo bestand.

Die Daten aus der Literatur weisen auf eine mögliche Wirksamkeit von oralem Dihydroergotamin zur Prophylaxe von Migräne hin. Allerdings sind eindeutige wissenschaftliche Belege schwach. Es liegt wenig Evidenz aus doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Prüfungen vor und es ergibt sich aus diesen Studien kein einheitliches Bild von der Wirksamkeit oralen Ergotamins im Vergleich zu Placebo oder anderen Wirkstoffen zur Vorbeugung von Migräne, da die Studien sowohl über positive als auch negative Ergebnisse berichten.

Abschließend lässt sich sagen, dass die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Studien nicht entsprechend der aktuellen Methodik durchgeführt wurden. Die Zahl der Patienten, die in die Studien aufgenommen worden waren, war klein und die Behandlungsdauer zu kurz. In der einzigen neueren, größeren Studie mit angemessenem Studiendesign (PROMISE-Studie) bestand in der Gesamtpopulation bezüglich der Senkung der Häufigkeit von Migräneanfällen (das primäre Wirksamkeitskriterium) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dihydroergotamin und Placebo.

Darüber hinaus wurde im Dezember 2012 auf Ersuchen des CHMP eine wissenschaftliche Beratungsgruppe einberufen, innerhalb derer Experten auf Grundlage ihrer klinischen Erfahrung erörterten, ob dieser Wirkstoff bei der Prophylaxe von Migräne eine Rolle spielt. Basierend auf der klinischen Erfahrung gelangte die Gruppe zu der Ansicht, dass keine spezielle Population existiert, die von der Behandlung mit diesem Wirkstoff bei der Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen profitieren würde. Daher war die Gruppe der Meinung, dass keine klar definierte Population, die unzufriedenstellend auf die Standard-Prophylaxebehandlung bei Migräne anspricht und bei der ein therapeutischer Bedarf für diesen Wirkstoff als alternative bzw. Last-line-Therapie besteht, existiert.

Für das Anwendungsgebiet der „*orthostatischen Hypotonie*“ erachtete der CHMP die eingereichten Studien bezüglich der methodologischen Qualität als schwach: es waren hauptsächlich unkontrollierte Prüfungen, darunter nur eine doppelblinde Studie, allerdings mit einer niedrigen Zahl an Patienten. Einige davon beurteilten die Injektion oder höhere Dosen als empfohlen (bis zu 42 mg täglich, anstatt 10 mg täglich). Die Patientenpopulation war entweder heterogen oder es handelte sich um Patienten

mit Hypotonie, die durch eine Behandlung mit psychotropen Substanzen induziert worden war. In diesen Studien schien Dihydroergotamin nur als Injektion oder in höheren Dosen als zugelassen eine gewisse Wirksamkeit zu haben. Die zugelassenen oralen Dosen scheinen aufgrund der niedrigen Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes eine schwache oder keine Wirksamkeit zu haben.

Nur eine Studie, Thulesius (1986), wies eine signifikante Verringerung von Blutdruckabfällen unmittelbar nach dem Aufstehen bei 10 mg Dihydroergotamin pro Tag im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Hypotonie, die durch eine Behandlung mit psychotropen Substanzen induziert worden war, nach. Diese Studie wurde nach der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar. Das Studiendesign wurde vom CHMP als akzeptabel (d. h. kontrolliert, randomisiert, doppelblind), die Größe der Studie hingegen als klein erachtet (n=58). Darüber hinaus wurden Patienten aufgenommen, auch wenn sie eine Senkung des systolischen Blutdrucks von mehr als 10 mmHg aufwiesen, was nicht der etablierten Definition von orthostatischer Hypotonie entspricht (mindestens 20 mmHg unter dem Baseline-Wert). Der systolische Blutdruck unterschied sich in der Placebo- und Dihydroergotamin-Gruppe bereits zur Baseline. Die Wirksamkeit wurde durch einen Vergleich der Messwerte des absoluten Blutdrucks nach der Behandlung beurteilt, anstatt anhand des Vergleichs der Unterschiede zwischen Rückenlage und stehender Position, was nicht akzeptabel ist. Der CHMP stellte auch fest, dass die Studienpopulation, ausschließlich bestehend aus Patienten mit arzneimittelinduzierter orthostatischer Hypotonie, nicht repräsentativ ist, um Schlussfolgerungen bezüglich der Wirksamkeit von Dihydroergotamin in der Gesamtpopulation der Patienten mit orthostatischer Hypotonie ziehen zu können.

Der CHMP nahm außerdem die Position verschiedener Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis, dass nicht genug Evidenz zur Unterstützung des Anwendungsgebiets der orthostatischen Hypotonie für orales Dihydroergotamin vorliege.

Darüber hinaus wurde im Dezember 2012 auf Ersuchen des CHMP eine wissenschaftliche Beratungsgruppe einberufen, innerhalb derer Experten auf Grundlage ihrer klinischen Erfahrung darüber diskutierten, ob dieser Wirkstoff bei der Behandlung von orthostatischer Hypotonie eine Rolle spielt. Basierend auf der klinischen Erfahrung der Gruppe gelangte man zu der Ansicht, dass Dihydroergotamin nur selten zur Behandlung von orthostatischer Hypotonie angewendet wurde und keinen klaren Nutzen für die Patienten aufweist. Darüber hinaus wurde die intravenöse Formulierung des Arzneimittels angewendet und nicht die orale Formulierung, welche in den Geltungsbereich dieses Befassungsverfahrens fällt. Daher war die Gruppe der Meinung, dass basierend auf der verfügbaren Evidenz kein Bedarf für diese Substanz besteht, da keine eindeutige Untergruppe von Patienten existiert, die von ihr profitieren würde.

Zum Anwendungsgebiet der „*symptomatischen Behandlung von venös-lymphatischer Insuffizienz*“ wurden sehr wenige Studien durchgeführt. Die unverblindete Studie (Wenzel-E et al, 1989), die nach Erteilung der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurde, diskutiert die Anwendung von Dihydroergotamin bei venöser Insuffizienz. Zwölf Patienten mit peripherer venöser Insuffizienz wurden zunächst mit intravenösem Dihydroergotamin und danach eine Woche lang mit oralem Dihydroergotamin behandelt. Obwohl eine signifikante Senkung der venösen Kapazität, des Kapillarflusses der Erythrozyten und des Spitzenflusses der reaktiven Hyperämie nachgewiesen wurde, konnte der CHMP keine Schlussfolgerungen bezüglich der Wirksamkeit von Dihydroergotamin ziehen, da die Studienpopulation als sehr klein erachtet wurde, die Studie unkontrolliert war sowie andere methodische Beschränkungen vorlagen.

Die vorgelegten Studien waren alt und von niedriger methodologischer Qualität: unkontrolliert, unverblindet, mit einer niedrigen Zahl an Patienten (n=12 bei Wenzel, 1989, der neuesten Studie). Einige davon wurden mit der intravenösen Darreichungsform durchgeführt, welche nicht in den Geltungsbereich dieses Befassungsverfahrens zu Dihydroergotamin fällt. Weder die Erkrankung der Patienten noch die Wirksamkeitsendpunkte sind genau definiert. Die Relevanz der klinischen Endpunkte ist fraglich. Der CHMP nahm die Position verschiedener Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis, dass nicht genug Evidenz zur Unterstützung des Anwendungsgebiets der symptomatischen Behandlung von venös-lymphatischer Insuffizienz für orales Dihydroergotamin vorliege, und war der Meinung, dass auf Grundlage dieser Studienergebnisse keine wissenschaftlichen Schlussfolgerungen bezüglich der Wirksamkeit von Dihydroergotamin gezogen werden können.

Klinische Sicherheit

Es ist anerkannt, dass Ergot-Derivate in der Lage sind, Fibrose zu induzieren, insbesondere Herzklappenfibrose. Der Zusammenhang zwischen Fibrose und serotoninergem Rezeptoraktivierung, insbesondere in Bezug auf 5-HT_{2B}-Rezeptoren, durch Ergot-Derivate ist in der Literatur ausführlich

beschrieben. Ein Agonismus über 5-HT_{2B}-Rezeptoren induziert eine proliferative Wirkung und Mitogenizität der Zellen, die diesen Rezeptor exprimieren, was zu einer Fibrogenese führt. Insgesamt erklären eventuell die variierende Affinität für serotoninerge Rezeptoren bei den verschiedenen Ergot-Derivaten und die verwendete therapeutische Dosis die Unterschiede, die bezüglich der Melderaten fibrotischer Reaktionen beobachtet wurden. Daher muss, auch wenn es pharmakologisch hochplausibel ist, dass Ergot-Derivate, die als 5-HT_{2B}-Rezeptor-Agonisten agieren, eine „serotonerge“ Herzklappenerkrankung induzieren können, die einem durch Karzinoidtumore oder fibrotische Läsionen anderer Gewebe induzierten Erkrankung ähnlich ist, bedacht werden, dass einige Ergot-Derivate keine 5-HT_{2B}-Rezeptor-Agonisten sind. Deshalb können andere Mechanismen, die eine Fibrose induzieren, nicht ausgeschlossen werden, was einen Kausalzusammenhang zwischen Fibrose und dem Agonismus über 5-HT_{2A} und 5-HT_{1B}-Rezeptoren sowie eine plausible Wirkung auf den Serotonin-Transporter annehmen lässt.

Bezüglich der berichteten Fälle nahm der CHMP angesichts des Zeitraums, in dem das Arzneimittel in Verkehr ist, das Problem der Untererfassung von dessen Nebenwirkungen zur Kenntnis. Eine Untererfassung von Nebenwirkungen kann vermutet werden, da

- unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit einem Wirkstoff, der seit langer Zeit in Verkehr ist, im Allgemeinen weniger berichtet werden.
- Fibrose in verschiedenen europäischen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels erwähnt wird und erwartete Reaktionen oft untererfasst werden.
- Fibrose außerdem eine schleichende Nebenwirkung ist, die nach einem langem Behandlungszeitraum auftritt, wodurch die Diagnose oftmals verzögert wird.

Außerdem sind die Sicherheitsdaten, die von einigen Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden, unvollständig (Lücke zwischen Überprüfungszeitraum und Vermarktungszeitraum des Arzneimittels) und es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass im Zusammenhang mit ihren Arzneimitteln berichtete Fälle fehlen.

Insgesamt wurden 8 Fälle fibrotischer Nebenwirkungen aus einer französischen Studie aus dem Jahr 2011 sowie 50 Fälle der 75 von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen berichteten Fälle als potenziell mit Dihydroergotamin im Zusammenhang stehend erachtet, einschließlich 24 Fälle ohne Störfaktoren. Ein Fall war durch die Krankheitsgeschichte gestört und in 25 Fällen wurde über gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die ebenfalls unter Verdacht standen, berichtet: Benfluorex (4 Fälle), Dexfenfluramin (4 Fälle), Pergolid (1 Fall), Betablocker (9 Fälle), Fenofibrat (2 Fälle) und Ergot-Derivate (8 Fälle). Diese gleichzeitig angewendeten Arzneimittel, die ebenfalls unter Verdacht standen, können bekanntermaßen eine Fibrose induzieren. Allerdings stellte der CHMP fest, dass es nicht weithin anerkannt ist, dass Betablocker eine Ursache von Fibrose sind. In einigen Veröffentlichungen werden sie als Ursache retroperitonealer Fibrose erachtet (*P. Meier et al, La fibrose rétropéritonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 n° 4 2003, pp. 173-180*).

Bei den berichteten Fällen war Dihydroergotamin zumeist für Migräne oder Kopfschmerzen (30 Patienten) indiziert und wurde in der empfohlenen Tagesdosis angewendet. Wie erwartet traten die Fibrosen meist bei weiblichen Patienten (68 %) nach langer Behandlungsdauer mit Dihydroergotamin (durchschnittlich 9,1 Jahre) auf und der am häufigsten berichtete Typ fibrotischer Reaktionen war retroperitoneal (36 %), gefolgt von kardial (30 %) und pleural (18 %).

Fast alle Fälle waren schwer (93 % der Fälle, in denen über die Schwere berichtet wurde) und die Behandlung mit Dihydroergotamin wurde in 91 % der Fälle (in denen Informationen hierzu verfügbar sind) abgebrochen und in 57 % der Fälle wurde das Ergebnis als „verbessert“ oder „erholt“ angegeben. Allerdings stellte der CHMP fest, dass bei den meisten dieser Patienten nach einer Corticosteroid-Behandlung oder Operation (Herzklappenersatz) eine Verbesserung oder Erholung beobachtet wurde und die Angabe zur Verbesserung in den meisten Fällen auf den klinischen Symptomen (kein Scan) beruhte.

Schlussendlich wird Dihydroergotamin angesichts der Tatsache, dass es sich um Fälle handelt, in denen eine schwierig früh zu diagnostizierende (verzögerte Symptome) und wahrscheinlich untererfasste Reaktion berichtet wurde, angesichts der Anwendung des Arzneimittels in einer zugelassenen Dosierung und angesichts des plausiblen pharmakologischen Profils als stark mit dem Risiko fibrotischer Reaktionen verbunden erachtet. Darüber hinaus hat dies angesichts dessen, dass Fibrose eine schwere, lebensbedrohliche Erkrankung ist, die nach einer langen Zeit der Behandlung mit Dihydroergotamin beobachtet wird (ein Arzneimittel, das bei Anwendungsgebieten angewendet wird, die eine lange Behandlungsdauer erfordern), einen Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel.

Außerdem zeigen die 8 neuen Spontanmeldungen, die in der französischen Studie aus dem Jahr 2011 berichtet wurden, dass die aktuellen Maßnahmen zur Risikominimierung nicht ausreichen, um dem Risiko fibrotischer Reaktionen vorzubeugen.

In Bezug auf das Risiko von Ergotismus war die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte Überprüfung der Fälle nicht vollständig und die Methodik, die zur Aufdeckung von Fällen von Ergotismus verwendet wurde, bei den meisten Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen unklar. Einige Symptome im Zusammenhang mit Ergotismus können mit Migränesymptomen verwechselt werden und somit nicht als unerwünschte Arzneimittelwirkung berichtet worden sein. Allerdings wurden von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen insgesamt 134 Fälle von Ergotismus oder potenziell mit Ergotismus in Zusammenhang stehenden Symptomen berichtet.

Ergotismus ist eine schwere Reaktion, die in seltenen berichteten Fällen zu bedeutenden Folgeschäden führt, etwa nach einer Amputation oder Kolonresektion. Diese Reaktion trat bei jungen Patienten auf (mittleres Alter der berichteten Fälle: 41 Jahre), wobei die Zeit bis zum Auftreten der Reaktion nach Beginn der Behandlung mit Dihydroergotamin kurz war (weniger als 2 Monate, Mittel: 2 Tage). Die Schwere dieser Nebenwirkungen und ihr möglicher tödlicher Verlauf werden betont.

Die Symptome von Ergotismus sind in den Abschnitten 4.8 und 4.9 aller Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels aufgeführt und Ergotismus wird in Abschnitt 4.4 als Folge einer verlängerten Anwendung von Dihydroergotamin oder hoher Dosierungen genannt. Bei allen Arzneimitteln ist die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Hemmern zusammen mit Dihydroergotamin kontraindiziert (Abschnitt 4.5) und bei einigen ist die gleichzeitige Anwendung von Vasokonstriktiva ebenfalls kontraindiziert. Allerdings wurden mehr als die Hälfte der Fälle von Ergotismus nicht im Zusammenhang mit einer Überdosierung oder der Anwendung eines kontraindizierten Wirkstoffes berichtet. Außerdem zeigt die Zahl der im Zusammenhang mit einem kontraindizierten, gleichzeitig angewendeten Arzneimittel berichteten Fälle, dass die Informationen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht ausreichen, um zu vermeiden, dass der Patient dem schweren Risiko von Ergotismus ausgesetzt ist.

Schlussendlich ist Ergotismus eine Nebenwirkung von Ergot-Derivaten, von der wohl bekannt ist, dass sie im Zusammenhang mit einer Überdosierung oder Wechselwirkung auftritt. Allerdings ist man angesichts der Zahl der unter Dihydroergotamin berichteten Fälle mit Symptomen im Zusammenhang mit Ergotismus (trotz möglicher fehlender Fälle), auch wenn Dihydroergotamin wie empfohlen angewendet wird (keine Überdosierung, keine kontraindizierten Arzneimittel und kurze Behandlungsdauer), der hohen pharmakologischen Plausibilität und einer verdächtigen zeitlichen Abfolge in den meisten Fällen der Ansicht, dass Patienten während einer Behandlung mit Dihydroergotamin einem hohen Risiko von Ergotismus ausgesetzt sind. Außerdem ist das Sicherheitsprofil von Dihydroergotamin angesichts der Schwere von Ergotismus und seinen Folgen (Folgeschäden, Operationsbedarf, Amputation), des jungen Alters der Patienten mit Symptomen von Ergotismus und der kurzen Zeit bis zum Auftreten der Reaktionen hoch fraglich.

Der CHMP berücksichtigte die Vorschläge der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Maßnahmen zur Risikominimierung. Diese beinhalteten eine Beschränkung der Anwendungsgebiete, die Empfehlung einer engmaschigen Überwachung der Patienten sowie die Ausgabe einer Mitteilung an die Angehörigen der Gesundheitsberufe (DHPC). Obwohl einige der vorgeschlagenen Maßnahmen bei der frühzeitigen Erkennung von Patienten mit Fibrose helfen könnten, kann es dennoch zu spät sein, da diese Reaktionen manchmal irreversibel sind. Der Ausschuss betonte, dass die vorgeschlagenen Maßnahmen unzureichend sind, um zu vermeiden, dass einige Patienten während der Behandlung eine Fibrose oder Ergotismus entwickeln.

Insgesamt war der CHMP unter Berücksichtigung der sehr begrenzten Daten zur Wirksamkeit der Meinung, dass keine Situation rechtfertigen kann, einen Patienten dem Risiko einer Fibrose oder von Ergotismus auszusetzen.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Der Ausschuss schlussfolgerte, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Dihydroergotamin-haltiger Arzneimittel zum Einnehmen gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG zur Prophylaxe von Migräne, zur Behandlung orthostatischer Hypotonie und zur symptomatischen Behandlung von venös-lymphatischer Insuffizienz nicht positiv ist.

Gründe für die Aussetzung / Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Ergot-Derivat-haltige Arzneimittel in den betroffenen Anwendungsgebieten.
- Der Ausschuss berücksichtigte alle von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten sowie das Ergebnis der wissenschaftlichen Beratungsgruppe.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass ein potenzieller Kausalzusammenhang zwischen fibrotischen Reaktionen bzw. Ergotismus und oralem Dihydroergotamin nicht ausgeschlossen werden kann. Verfügbare Daten weisen in der Tat auf einen solchen Kausalzusammenhang hin. Die Schwere dieser Nebenwirkungen und ihr möglicher tödlicher Verlauf werden betont.
- Der Ausschuss ist der Meinung, dass die Evidenz für eine klinisch signifikante Wirksamkeit von oralem Dihydroergotamin in den aktuell beurteilten Anwendungsgebieten sehr begrenzt ist und die o. g. Risiken daher gegenüber dem potenziellen Nutzen für Patienten in diesen Anwendungsgebieten überwiegen.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis oraler Dihydroergotamin-haltiger Arzneimittel
 - zur Prophylaxe von Migräne nicht positiv ist.
 - zur Behandlung orthostatischer Hypotonie nicht positiv ist.
 - zur symptomatischen Behandlung von venös-lymphatischer Insuffizienz nicht positiv ist –

empfahl der CHMP gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG Folgendes:

- Die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen Dihydroergotamin-haltiger Arzneimittel, auf die sich in Anhang I bezogen wird, um die im Folgenden aufgeführten Anwendungsgebiete aus den Produktinformationen (der spezifische Wortlaut kann von Arzneimittel zu Arzneimittel und von Land zu Land variieren) sowie alle entsprechenden Bezüge auf diese Anwendungsgebiete in den Produktinformationen zu entfernen, wenn andere Anwendungsgebiete, die als Teil der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugelassen sind, bestehen:
 - Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen.
 - Orthostatische Hypotonie.
 - Symptomatische Behandlung von venös-lymphatischer Insuffizienz.
- Die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen Dihydroergotamin-haltiger Arzneimittel, auf die sich in Anhang I bezogen wird, falls keine anderen Anwendungsgebiete, die als Teil der Genehmigung für das Inverkehrbringen zugelassen sind, bestehen. Um die Aussetzung aufzuheben, müssen die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine spezifische Patientenpopulation identifizieren, in welcher der Nutzen des Arzneimittels gegenüber den Risiken überwiegt.