

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας ή για την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας, ανάλογα με την περίπτωση, λαμβανομένων υπόψη των εγκεκριμένων ενδείξεων για έκαστο προϊόν

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διϋδροεργοκριστίνη (βλ. Παράρτημα Ι)

Στις 18 Ιανουαρίου 2012, η Γαλλία κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας: διϋδροεργοκρυπτίνη/καφεΐνη, διϋδροεργοκριστίνη, διϋδροεργοταμίνη, διϋδροεργοτοξίνη και νισεργολίνη. Κατόπιν μιας εθνικής επανεξέτασης φαρμακοεπαγρύπνησης που διενεργήθηκε το 2011, σοβαρά περιστατικά ίνωσης και εργοτισμού αναφέρθηκαν σε νέες αυθόρμητες κοινοποιήσεις οι οποίες αφορούσαν ορισμένα από τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα, η δε Γαλλία έκρινε ότι οι λίγες αποδείξεις της αποτελεσματικότητας δεν αντισταθμίζουν τις ανησυχίες που εγείρονται ως προς την ασφάλεια. Ως εκ τούτου, ζητήθηκε από τη CHMP να διατυπώσει τη γνώμη της για το εάν οι άδειες κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν σε σχέση τις ακόλουθες ενδείξεις:

- Συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους (εξαιρουμένης της νόσου Άλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας)
- Επικουρική θεραπεία της διαλείπουσας χωλότητας στη συμπτωματική περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (PAOD Στάδιο II)
- Επικουρική θεραπεία του φαινομένου Raynaud (ή συνδρόμου Raynaud)
- Επικουρική θεραπεία της μείωσης της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών του οπτικού πεδίου, ενδεχομένως αγγειακής αιτιολογίας
- Οξείες αμφιβληστροειδοπάθειες αγγειακής αιτιολογίας
- Προφύλαξη από ημικρανίες
- Ορθοστατική υπόταση
- Συμπτωματική θεραπεία της φλεβο-λεμφικής δυσλειτουργίας

Η διϋδροεργοκριστίνη είναι μερικός αγωνιστής των άλφα-αδρενεργικών υποδοχέων που ελαττώνει τη δραστηριότητα των κέντρων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και ευθύνεται για περιφερική αδρενολυτική δράση με συνοδή αύξηση του φλεβικού τόνου. Επιπλέον, έχει φαρμακολογική δράση επί των σεροτονινεργικών και ντοπαμινεργικών υποδοχέων προκαλώντας αξιοσημείωτες επιδράσεις στον μεταβολισμό του εγκεφάλου. Διατίθεται σε συνδυασμό με ραουμπασίνη η οποία είναι ένας αδρενολυτικός και συμπαθητικολυτικός παράγοντας με ανασταλτική δράση επί των κέντρων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Προκαλεί μείωση της αρτηριακής πίεσης και αύξηση της περιφερικής κυκλοφορίας του αίματος. Η επίδραση της εν λόγω ουσίας είναι κυρίως αποτέλεσμα των ανασταλτικών ιδιοτήτων της επί των υποδοχέων α1. Στην Ευρώπη, η διϋδροεργοκριστίνη διατίθεται επίσης σε συνδυασμό με ετοφυλλίνη.

Από τις εγκεκριμένες ενδείξεις των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διϋδροεργοκριστίνη, οι ενδείξεις που εμπίπτουν στο πεδίο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής και έχουν εγκριθεί σε τουλάχιστον ένα κράτος μέλος είναι οι ακόλουθες (η ακριβής διατύπωση της ένδειξης ενδέχεται να διαφέρει από προϊόν σε προϊόν):

- Συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους (εξαιρουμένης της νόσου Άλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας)
- Επικουρική θεραπεία της μείωσης της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών του οπτικού πεδίου, ενδεχομένως αγγειακής αιτιολογίας
- Οξείες αμφιβληστροειδοπάθειες αγγειακής αιτιολογίας

Οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) υπέβαλαν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας από κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης, περιλαμβανομένων των δεδομένων που έχουν καταστεί διαθέσιμα μετά τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας. Επίσης, οι ΚΑΚ υπέβαλαν τις δικές τους επισκοπήσεις και κριτικές περιλήψεις για όλες τις αυθόρμητες αναφορές ινωτικών αντιδράσεων (καρδιακή ίνωση με ή χωρίς παρουσία πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, πνευμονική ίνωση, πλευρική ίνωση, περιτοναϊκή ίνωση, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση κ.λπ.) και εργοτισμού που σχετίζονται με φαρμακευτικά τους προϊόντα τα οποία περιέχουν παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας. Όπου κατέστη εφικτό, παρασχέθηκε επισκόπηση όλων των λοιπών διαθέσιμων δεδομένων (ήτοι βιβλιογραφικά δεδομένα, προκλινικά δεδομένα, καθώς και άλλα κλινικά δεδομένα, περιλαμβανομένων επιδημιολογικών μελετών), συναφών προς την αξιολόγηση του κινδύνου ίνωσης.

Η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της διϋδροεργοκριστίνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Για την ένδειξη *«συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους (εξαιρουμένης της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας)»* οι KAK υπέβαλαν 27 βιβλιογραφικές παραπομπές για τη στήριξη της αποτελεσματικότητας της διϋδροεργοκριστίνης. Εξ αυτών, οι 18 αφορούσαν δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, οι 2 ενεργά ελεγχόμενες δοκιμές και οι 7 ανοικτές μελέτες.

Από τις 6 τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι 5 δεν κρίθηκαν συναφείς από τη CHMP διότι ο ορισμός της διάγνωσης δεν διαμορφώθηκε βάσει προτύπου, δεν επιλέχθηκαν πρωτεύοντα κριτήρια αποτελεσματικότητας μεταξύ των κριτηρίων της πολυδιάστατης ανάλυσης, ο αριθμός των ασθενών ανά ομάδα ήταν μικρός (από 47 έως 65 άτομα) και η διάρκεια της θεραπείας σύντομη (2 και 3 μήνες). Τα αποτελέσματα παρουσίασαν ετερογένεια και ανακολουθία. Η CHMP απεφάνθη ότι βάσει των εν λόγω μελετών δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα. Στην πιο πρόσφατη μελέτη (Vellas 1998 - αδημοσίευτη), η οποία κατέστη διαθέσιμη μετά τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας, χρησιμοποιείται τυποποιημένος ορισμός της διάγνωσης (οι ασθενείς έπρεπε να διαθέτουν ένα μέτριο μνημονικό έλλειμμα, με βαθμολογία > 25 στη βραχεία εξέταση της νοητικής κατάστασης (MMSE) και συνολική βαθμολογία > 38 και < 70 στα ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς Mac Nair και Kahn, τα οποία αξιολογούν τις δυσκολίες διεκπεραίωσης καθημερινών δραστηριοτήτων) και ορίζει τα πρωτεύοντα κριτήρια αποτελεσματικότητας ορίζονται εκ των προτέρων (τα ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς Mac Nair και Kahn και η δοκιμασία Gröber-Buschke). Ωστόσο, στο πλαίσιο της συγκεκριμένης μελέτης, η οποία διέθετε επαρκή μεθοδολογικά κριτήρια ποιότητας, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας που έλαβε διϋδροεργοκριστίνη σε συνδυασμό με ραουβασίνη και της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Υπήρξαν τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, με πληθυσμό μελέτης 200-240 ασθενείς, εκ των οποίων οι δημοσιεύσεις του Lazzaroni et al και του Aranda et al κατέδειξαν ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου, ενώ η μελέτη του Vellas et al κατέδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα με το εικονικό φάρμακο.

Υπάρχουν δύο επιπλέον μελέτες του Hugonot et al με πληθυσμό μελέτης 114-127 ασθενείς, οι οποίες καταδεικνύουν ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου. Στις έξι από τις αξιολογηθείσες μελέτες με πληθυσμό μικρότερο των 100 ασθενών τα ευρήματα ήταν παρόμοια.

Ενώ είναι κοινώς αποδεκτό ότι η ιατρική ορολογία που χρησιμοποιείται στις μέρες μας διαφέρει από αυτήν του παρελθόντος και ότι τα δεδομένα πρέπει να αξιολογούνται έχοντας υπόψη τη συγκεκριμένη άποψη, τα κλινικά συμπτώματα της άνοιας είναι απόρροια διάφορων παθοψυχολογικών διεργασιών, γεγονός που καθιστά τη συγκέντρωση και τη σύγκριση των δεδομένων δύσκολη, ειδικά όταν στις μεμονωμένες μελέτες χρησιμοποιούνται κριτήρια συμμετοχής ελαφρώς διαφορετικά μεταξύ τους.

Όλα τα υποβληθέντα δεδομένα επανεξετάστηκαν και ελήφθησαν υπόψη και, παρόλο που μπορεί κάποιο από αυτά να ερμηνευτεί ως ένδειξη ήπιας αποτελεσματικότητας της διϋδροεργοκριστίνης στη *«θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους»*, η αποτελεσματικότητα δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι επαρκώς αποδεδειγμένη, κυρίως λόγω της ανακολουθίας των δεδομένων που προέκυψαν από τις μεγαλύτερης κλίμακας δοκιμές.

Κατόπιν αιτήματος της CHMP, τον Δεκέμβριο του 2012 συγκλήθηκε επιστημονική συμβουλευτική ομάδα (SAG), στο πλαίσιο της οποίας οι εμπειρογνώμονες εξέτασαν, βάσει της κλινικής τους εμπειρίας, εάν η εν λόγω ουσία έχει επίδραση στη συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους (εξαιρουμένης της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας). Η ομάδα επεσήμανε ότι η αιτούμενη ένδειξη δεν χρησιμοποιείται πλέον στην κλινική πρακτική και ότι, από κλινικής άποψης, δεν υπάρχουν επί του παρόντος αποδείξεις για τη θεραπευτική αναγκαιότητα της εν λόγω δραστικής ουσίας στη θεραπεία της παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους.

Όσον αφορά τις ενδείξεις *«επικουρική θεραπεία της μείωσης της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών του οπτικού πεδίου, ενδεχομένως αγγειακής αιτιολογίας»* και *«οξείες αμφιβληστροειδοπάθειες αγγειακής αιτιολογίας»*, τα λίγα υποβληθέντα προκλινικά ευρήματα σχετικά με τις επιδράσεις της τοπικής χορήγησης διϋδροεργοκριστίνης κρίθηκαν από τη CHMP ανεπαρκή για τη στήριξη της χρήσης της διϋδροεργοκριστίνης ως παράγοντα μείωσης της ενδοφθάλμιας πίεσης (IOP) σε άνθρωπο ή για την αντιμετώπιση άλλων οπτικών παθήσεων πιθανώς αγγειακής αιτιολογίας. Επιπλέον, επισημάνθηκε ότι οι ενσταλλάξεις διϋδροεργοκριστίνης τοπικά δεν εμπίπτουν στον σκοπό της παρούσας διαδικασίας. Επίσης,

η CHMP επεσήμανε τη θέση ενός εκ των ΚΑΚ, ο οποίος υποστήριξε ότι λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων, η ένδειξη για τις οπτικές διαταραχές δεν μπορεί να στηριχθεί.

Κλινική ασφάλεια

Τα παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας είναι γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσουν ίνωση, και ειδικότερα ίνωση της καρδιακής βαλβίδας. Η σχέση μεταξύ ίνωσης και ενεργοποίησης του σεροτονινεργικού υποδοχέα, συγκεκριμένα των υποδοχέων 5-HT_{2B}, από παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας περιγράφεται εκτενώς στη βιβλιογραφία. Ο συναγωνισμός με υποδοχείς 5-HT_{2B} προκαλεί παραγωγική απόκριση και μιτογενετική δραστηριότητα των κυττάρων που εκφράζουν τους συγκεκριμένους υποδοχείς, με αποτέλεσμα να προκαλείται ινογένεση. Συνολικά, η μεταβαλλόμενη συγγένεια των σεροτονινεργικών υποδοχέων με τα διάφορα παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας και οι θεραπευτικές δόσεις που χορηγούνται μπορεί να εξηγούν τις διαφορές που παρατηρούνται στα ποσοστά κοινοποίησης ινωτικών αντιδράσεων. Συνεπώς, ακόμη και αν, από φαρμακολογικής άποψης, φαίνεται αποδεκτό ότι τα παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας που δρουν ως αγωνιστές των υποδοχέων 5-HT_{2B} μπορεί να προκαλέσουν «σεροτονινεργική» νόσο των βαλβίδων παρόμοια με εκείνη που προκαλείται από καρκινοειδείς όγκους ή ινωτικές βλάβες άλλων ιστών, δεν πρέπει να παραβλέπεται ότι ορισμένα παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας δεν είναι αγωνιστές των υποδοχέων 5-HT_{2B}. Κατά συνέπεια, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η ύπαρξη άλλων μηχανισμών οι οποίοι προκαλούν ίνωση, γεγονός που καταδεικνύει αιτιώδη σχέση μεταξύ ίνωσης και αγωνιστικής δράσης των υποδοχέων 5-HT_{2A} και 5-HT_{1B}, καθώς και τεκμαιρόμενη επίδραση στον μεταφορέα σεροτονίνης.

Τα δεδομένα που προέρχονται από τα αναφερθέντα περιστατικά ίνωσης (n=12) είναι ενδεικτικά της ικανότητας της διϋδροεργοκριστίνης να προκαλεί ινωτικές αντιδράσεις, οι οποίες εντοπίζονται κυρίως στην πνευμονική περιοχή, λαμβάνοντας μάλιστα υπόψη τη βελτίωση που παρουσιάζουν ορισμένοι ασθενείς μετά τη διακοπή της θεραπείας με το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν. Υπάρχει επίσης υποψία ελλιπούς υποβολής αναφορών διότι η ουσία διατίθεται στην αγορά εδώ και πολύ καιρό και διότι η ίνωση αναφέρεται ήδη στις πληροφορίες προϊόντος ως ανεπιθύμητη ενέργεια.

Έστω και αν σε ορισμένα περιστατικά έχει συγχωρηθεί θεραπευτική αγωγή που προκαλεί σύγχυση (γνωστή και για πρόκληση ινωτικής αντίδρασης), δεν μπορεί να αποκλειστεί η σχέση μεταξύ παρατηρηθεισών ινωτικών αντιδράσεων και θεραπείας με διϋδροεργοκριστίνη. Επίσης, πρέπει να υπογραμμιστεί το γεγονός ότι υπάρχουν αναφορές για μείωση της επέκτασης της ινώδους πλάκας επί μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την παύση χορήγησης της διϋδροεργοκριστίνης, για βελτιώσεις μετά τη διακοπή της χορήγησης της διϋδροεργοκριστίνης, καθώς και για θετική επαναπρόκληση (επανεμφάνιση των συμπτωμάτων μετά την εκ νέου χορήγηση). Τα προαναφερθέντα είναι ενδεικτικά της αιτιώδους σχέσης μεταξύ ίνωσης και διϋδροεργοκριστίνης.

Επιπροσθέτως, στη βιβλιογραφία αναφέρεται ένα περιστατικό οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης (αναφορικά με ινώδη πλάκα), η δε αξονική τομογραφία που διενεργήθηκε στον ασθενή έναν χρόνο μετά τη διακοπή της χορήγησης της διϋδροεργοκριστίνης κατέδειξε σημαντική μείωση της ινώδους πλάκας, γεγονός που εκλήφθηκε από τη CHMP ως ενδεικτικό της αιτιώδους σχέσης μεταξύ της παρατηρηθείσας οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης και της διϋδροεργοκριστίνης.

Βάσει των δεδομένων αυτών και των τεκμαιρόμενων φαρμακολογικών δεδομένων, η διϋδροεργοκριστίνη θεωρείται ότι σχετίζεται με ινωτικές αντιδράσεις. Επιπλέον, πρέπει να υπογραμμιστεί η σοβαρότητα των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, η δυνητικά μοιραία έκβασή τους και ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης ινωτικής διαταραχής σε ασθενείς κατόπιν της μακροχρόνιας χρήσης σύμφωνα με τις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Επιπροσθέτως, βάσει των αναφερθέντων περιστατικών, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αγγειοσυστολής λόγω της χρήσης διϋδροεργοκριστίνης.

Η CHMP εξέτασε τις προτάσεις των ΚΑΚ για λήψη μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Στα εν λόγω μέτρα περιλαμβάνονται ο περιορισμός της διάρκειας της θεραπείας σε συγκεκριμένες παθήσεις, η αντένδειξη του προϊόντος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ίνωση ή σε σχέση με άλλα φάρμακα, η έκδοση άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) όπου θα υπογραμμίζεται ο κίνδυνος, ένας κατάλογος ελέγχων για τους συνταγογραφούντες, καθώς και μια φαρμακολογική μελέτη in vitro για τη συγγένεια της υποομάδας των υποδοχέων 5-HT με το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν. Παρά το γεγονός ότι ορισμένα εκ των προτεινόμενων μέτρων θα μπορούσαν να συμβάλουν στον προσδιορισμό ασθενών με προϋπάρχουσα ίνωση, συναφή ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή και αυξημένο κίνδυνο, η επιτροπή επεσήμανε ότι τα μέτρα αυτά δεν αποκλείουν επαρκώς το ενδεχόμενο ανάπτυξης ίνωσης και εργοτισμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ορισμένους ασθενείς.

Γενικώς, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι, λόγω των ιδιαίτερα περιορισμένων δεδομένων για την αποτελεσματικότητα, σε καμιά περίπτωση δεν μπορεί να δικαιολογηθεί η έκθεση ασθενούς στον κίνδυνο ίνωσης και εργοτισμού.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Η επιτροπή απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διϋδροεργοκριστίνη δεν είναι θετική δυνάμει του άρθρου 116 της οδηγίας 2001/83/EK, για τη συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους (εξαιρουμένης της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας), για την επικουρική θεραπεία της μείωσης της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών του οπτικού πεδίου, ενδεχομένως αγγειακής αιτιολογίας, και των οξείων αμφιβληστροειδοπαθειών αγγειακής αιτιολογίας.

Λόγοι τροποποίησης / αναστολής των όρων χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε τη διαδικασία η οποία κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας στις εξεταζόμενες ενδείξεις.
- Η επιτροπή εξέτασε τα συνολικά δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ, καθώς και το πόρισμα της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας.
- Η επιτροπή έκρινε ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί ενδεχόμενη αιτιώδης σχέση μεταξύ ινωτικών αντιδράσεων ή εργοτισμού και της διϋδροεργοκριστίνης. Μάλιστα, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν την ύπαρξη τοιαύτης αιτιώδους σχέσεως. Υπογραμμίζεται η σοβαρότητα των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και η πιθανή μοιραία έκβασή τους.
- Η επιτροπή εξέφρασε την άποψη ότι τα στοιχεία για την κλινικά σημαντική αποτελεσματικότητα της διϋδροεργοκριστίνης στις επί του παρόντος αξιολογούμενες ενδείξεις είναι ιδιαίτερα περιορισμένα και, ως εκ τούτου, το δυνητικό όφελος για τους ασθενείς των εν λόγω ενδείξεων δεν υπερτερεί του κινδύνου που προσδιορίζεται ανωτέρω.
- Η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διϋδροεργοκριστίνη:
 - Δεν είναι θετική για τη συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους (εξαιρουμένης της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας).
 - Δεν είναι θετική για την επικουρική θεραπεία της μείωσης της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών του οπτικού πεδίου, ενδεχομένως αγγειακής αιτιολογίας.
 - Δεν είναι θετική για τις οξείες αμφιβληστροειδοπάθειες αγγειακής αιτιολογίας.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η CHMP εισηγείται:

- Την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διϋδροεργοκριστίνη και τα οποία αναφέρονται στο Παράρτημα Ι, τη διαγραφή των ακόλουθων ενδείξεων από τις πληροφορίες του προϊόντος (η ακριβής διατύπωση της ένδειξης ενδέχεται να διαφέρει από προϊόν σε προϊόν και από κράτος σε κράτος), καθώς και τη διαγραφή οποιασδήποτε αναφοράς σε αυτές στις πληροφορίες προϊόντος, εφόσον υπάρχουν άλλες θεραπευτικές ενδείξεις εγκεκριμένες στο πλαίσιο της άδειας κυκλοφορίας των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων:
 - Συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους (εξαιρουμένης της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας).

- Επικουρική θεραπεία της μείωσης της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών του οπτικού πεδίου που ενδεχομένως είναι αγγειακής αιτιολογίας.
- Οξείες αμφιβληστροειδοπάθειες αγγειακής αιτιολογίας.
- Την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διϋδροεργοκριστίνη και τα οποία αναφέρονται στο Παράρτημα Ι, εφόσον δεν υπάρχουν άλλες ενδείξεις εγκεκριμένες στο πλαίσιο της άδειας κυκλοφορίας των φαρμάκων αυτών. Για την άρση της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας, οι ΚΑΚ πρέπει να προσδιορίσουν συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών για τους οποίους τα οφέλη του προϊόντος υπερτερούν του προσδιορισθέντα κινδύνου.