

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muudatuste või müügilubade peatamise alused iga ravimi heakskiidetud näidustuste põhjal

Teaduslikud järeldused

Dihüdroergotamiini sisaldavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

18. jaanuaril 2012 algatas Prantsusmaa direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise järgmiste tungalteraderivaate sisaldavate ravimite kohta: dihüdroergokrüptiin/kofeiin, dihüdroergokristiin, dihüdroergotamiin, dihüdroergotoksiin ja nitsergoliin. Pärast riikliku ravimiohutuse järelevalve 2011. aastal koostatud ülevaadet ilmus uusi spontaanseid teateid, et mõne nende ravimiga seoses esines fibroosi ja ergotismi raskeid juhtumeid, ning Prantsusmaa leidis, et see ohutusrisk on suurem kui piiratud efektiivsusandmed. Inimravimite komiteel paluti seepärast anda arvamus, kas ergotamiini sisaldavate ravimite müügiload tuleb alljärgnevate näidustuste korral säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta:

- kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse häire sümptomaatiline ravi eakatel (v.a Alzheimeri tõbi ja muu dementsus),
- vahelduva lonkamise täiendav ravi sümptomaatilise perifeersetes arterites oklusiivse haiguse korral (PAOD II staadium),
- Raynaud' sündroomi täiendav ravi,
- eeldatavalt vaskulaarse põhjusega nägemisteravuse vähenemise ja nägemisvälja häirete täiendav ravi,
- eeldatavalt vaskulaarse põhjusega ägedad retinopaatiad,
- migreeni profülaktika,
- ortostaatiline hüpotensioon,
- venolümfaatilise puudulikkuse sümptomaatiline ravi.

Dihüdroergotamiinmesülaat (dihüdroergotamiin, DHE) on poolsünteetiline ergotamiini derivaat. Vasokonstriktorse toime tõttu, mis on nõrgem kui ergotamiinil, on dihüdroergotamiini juba pikka aega kasutatud migreeni raviks. Migreeni profülaktikas kasutatakse seda pika aja vältel suukaudselt. Migreenihoogude akuutses ravis manustatakse dihüdroergotamiini kas parenteraalselt või ninaspreina, sest suukaudselt manustatud muutumatul kujul on ravimi biosaadavus väike.

Dihüdroergotamiini efektiivsus migreenihoogude akuutses ravis ei ole käesoleva esildise reguleerimisalas ja seda ei ole allpool käsitletud. Samuti ei ole esildise reguleerimisalas subkutaanse, intramuskulaarse või intravenoosse süstina ning intranasaalse spreina manustatud dihüdroergotamiini efektiivsus ja ka seda ei ole allpool käsitletud.

Dihüdroergotamiini sisaldavate ravimite näidustustest, mis on heaks kiidetud vähemalt ühes liikmesriigis, on selle esildismenetluse reguleerimisalas järgmised (täpne sõnastus võib eri ravimitel olla erinev):

- migreeni profülaktika;
- ortostaatiline hüpotensioon;
- venolümfaatilise puudulikkuse sümptomaatiline ravi.

Müügilubade hoidjad esitasid kõik olemasolevad kliiniliste ja vaatlusuuringute efektiivsusandmed, sh pärast esialgse müügiloa andmist saadud andmed. Müügilubade hoidjad esitasid ka nende enda koostatud ülevaated ja kriitilised kokkuvõtted kõigi nende turustatavate tungalteraalkaloide sisaldavate ravimitega seotud spontaansete teadete kohta, mis käsitlesid fibrootilisi reaktsioone (kardinaalsed reaktsioonid koos pulmonaalse hüpertensiooniga või ilma, pulmonaalsed, pleuraalsed, peritoneaalsed, retroperitoneaalsed jne reaktsioonid) ja ergotismi juhtumeid. Võimaluse korral lisati fibroosiriski hindamiseks kõigi muude olemasolevate asjakohaste andmete ülevaade (nt kirjandusandmed, prekliinilised andmed ja muud kliinilised, sh epidemioloogilised andmed).

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed dihüdroergotamiini ohutuse ja efektiivsuse kohta.

Kliiniline efektiivsus

Efektiivsusandmed näidustusel „*migreeni profülaktika*“ pärinevad vähestest randomiseeritud topeltpimedatest platseebokontrolliga uuringutest või topeltpimedatest platseebokontrollita uuringutest või avatud uuringutest, millest enamik on tehtud pärast esmase müügiloa andmist.

Topeltpimedad randomiseeritud platseebokontrolliga uuringud olid vanad ega olnud enamasti läbi viidud tänapäevase metoodika kohaselt. Uuringusse kaasatud patsientide arv oli väike, ravi kestus liiga lühike ja kliinilise efektiivsuse parameetrid ei vastanud migreeni raviks ettenähtud ravimite kliinilise uurimise Euroopa juhiste.

Ainus hiljutine nõuetele vastava ülesehitusega (topeltpime platseebokontrolliga 5-kuulise raviperioodiga uuring) ulatuslik uuring (PROMISE-uuring), mis tehti pärast esmase müügiloo andmist, ei tõendanud dihidroergotamiini efektiivsust migreeni profülaktikas, sest statistiliselt olulist erinevust dihidroergotamiini ja platseebo vahel ei täheldatud. Sissejuhatava 1-kuulise platseebo perioodi järel raviti uuringus 4 kuu vältel dihidroergotamiini või platseeboga kokku 363 patsienti. Erinevus migreenihoogude esinemissageduses (uuringu esmane tulemusnäitaja) ei olnud statistiliselt oluline (dihidroergotamiinirühm: $-1,84 \pm 1,55$ vs. platseeborühm: $-1,67 \pm 1,49$) ($p = 0,220$). Ka ravile reageerinute protsendi osas (61,1% dihidroergotamiinirühmas vs. 55,9% platseeborühmas) ei olnud erinevus statistiliselt oluline.

Funktsionaalse kahjustuse ja elukvaliteedi (määratletud kui migreenispetsiifiline elukvaliteet, *Migraine Specific Quality of Life*, MSQ < 80) halvenemisega patsientide alamrühmas ($n = 288$) korraldati *post hoc* analüüs. 4-kuulise ravi järel vähenes migreenihoogude esinemissagedus dihidroergotamiinirühmas $2,0 \pm 1,6$ päeva võrra ($-60,0\%$) ja platseeborühmas $1,7 \pm 1,5$ päeva võrra ($-48,8\%$) ($p = 0,014$ suhtelise erinevuse korral). Patsientidel, kelle elukvaliteeti haigus ei mõjutanud, ei täheldatud ravimirühmas võrrelduna platseeborühmaga olulist erinevust. Dihidroergotamiini efektiivsus migreeni profülaktikas ei ole selles uuringus tõendatud, arvestades, et migreenihoogude esinemissageduse vähenemine (uuringu esmane efektiivsuse kriteerium) erinevus sõltuvalt dihidroergotamiini või platseebo manustamisest ei olnud uuringu üldpopulatsioonis statistiliselt oluline.

Kirjanduse andmed viitavad suukaudse dihidroergotamiini võimalikule efektiivsusele migreeni profülaktikas, aga veenvad teaduslikud andmed selle kohta puuduvad. Topeltpimedatest platseebokontrolliga kliinilistest uuringutest saadud vähesed tõendavad andmed ei anna migreeni profülaktikas ühetaolist pilti suukaudsete tungaltera preparaatide efektiivsuse kohta võrreldes platseeboga, sest nimetatud uuringutes on saadud selles osas nii positiivseid kui ka negatiivseid tulemusi.

Kokkuvõttes, müügiloo hoidjate esitatud uuringud ei olnud tehtud tänapäevast metoodikat kasutades. Uuringusse kaasatud patsientide arv oli väike ja ravi kestus liiga lühike. Ainus hiljutine nõuetele vastava ülesehitusega uuring (PROMISE-uuring) ei tõendanud, et migreenihoogude esinemissageduse vähenemine (uuringu esmane efektiivsuse kriteerium) sõltuvalt dihidroergotamiini või platseebo manustamisest oleks olnud uuringu üldpopulatsioonis statistiliselt olulise erinevusega.

2012. aasta detsembris moodustati inimravimite komitee nõudel ka teadusnõuanderühm, kus eksperdid arutasid oma kliinilise kogemuse alusel, kas sel toimeainel on koht migreeni profülaktikas või mitte. Kliinilisele kogemusele toetudes otsustas rühm, et puudub spetsiifiline patsientide populatsioon, kes võiks migreeni profülaktikas saada kasu ravist selle toimeainega. Seetõttu oli eksperdirühm arvamisel, et puudub selgelt määratletav patsientide populatsioon, kes ei reageeri standardsele migreeni profülaktikale ravile piisaval määral ja kes vajaks seda toimeainet alternatiivse / viimase rea ravimina.

Näidustusel „*ortostaatiline hüpotensioon*“ esitatud uuringud olid inimravimite komitee arvates halva metodoloogilise kvaliteediga: valdavalt olid need kontrollimata uuringutega ja ainsas topeltpimedas uuringus oli osalenud väga vähe patsiente. Mõnes uuringus oli hinnatud süstitavat ravimit või kasutatud soovitatavatest suuremaid annuseid (kuni 42 mg ööpäevas 10 mg asemel). Uuringutes osalenud patsientide populatsioon oli heterogeenne, esines psühhotroopsetest ravimitest tingitud hüpotensiooniga patsiente. Nimetatud uuringutes näis dihidroergotamiinil olevat mõningane toime üksnes süstina manustamisel või heakskiidetud annustest suuremate annuste kasutamisel. Heakskiidetud suukaudsete annuste toime näib ravimi väikesest biosaadavusest tulenevalt olevat vähene või puudub üldse.

Ainult ühes uuringus (Thulesius, 1986) oli näidatud püstitõusmisel tekkiva kohese vererõhu languse olulist vähenemist dihidroergotamiini ööpäevase annuse korral 10 mg võrreldes platseeboga patsientidel, kellel hüpotensioon oli tingitud ravist psühhotroopsete ravimitega. See uuring oli läbi viidud pärast esmase müügiloo andmist. Nimetatud uuringu ülesehitust pidas inimravimite komitee vastuvõetavaks (kontrollitud randomiseeritud topeltpime uuring), aga uuringus osalenud patsientide arvu peeti liiga väikseks ($n = 58$). Peale selle kaasati patsiendid uuringusse juhul, kui neil täheldati süstoolse vererõhu langust üle 10 mmHg, mis ei vasta ortostaatilise hüpotensiooni üldtunnustatud määratlusele (süstoolse vererõhu langus vähemalt 20 mmHg alla lähtetaseme väärtuse). Uuringus

täheldati erinevust platseebo- ja dihidroergotamiinirühmade vahel juba lähtetaseme süstoolse vererõhu osas. Efektiivsust hinnati vererõhu absoluutsete väärtuste alusel pärast ravi, mitte lamavas asendis ja püstiasendis mõõdetud vererõhu väärtuste võrdlemise alusel, mida ei saa pidada vastuvõetavaks. Inimravimite komitee märkis samuti, et uuringupopulatsioon, mis koosnes üksnes ravimist tingitud ortostaatilise hüpotensiooniga patsientidest, ei ole representatiivne dihidroergotamiini efektiivsuse üle otsustamiseks ortostaatilise hüpotensiooniga patsientide üldpopulatsioonis.

Inimravimite komitee viitas ka mitme müügiloa hoidja seisukohale, et puuduvad piisavad andmed suukaudse dihidroergotamiini näidustatuse toetuseks ortostaatilise hüpotensiooni korral.

Lisaks kutsuti 2012. aasta detsembris inimravimite komitee nõudel kokku teadusnõuanderühm, kus eksperdid arutasid oma kliinilise kogemuse alusel, kas antud toimeainel on koht ortostaatilise hüpotensiooni ravis või mitte. Kliinilisele kogemusele toetudes otsustas eksperdirühm, et dihidroergotamiini on ortostaatilise hüpotensiooni raviks kasutatud üksnes harvadel juhtudel, ilma et oleks täheldatud selget kasulikkust patsientidele. Peale selle oli neis uuringutes eelkõige kasutatud intravenoosset ravimvormi, mitte suukaudset ravimvormi, mis on käesoleva esildismenetluse reguleerimisala. Seetõttu oli eksperdirühm arvamisel, et olemasolevate tõendusmaterjalide alusel puudub vajadus selle toimeaine järele, ja et selgelt määratletavat patsientide alarühma, kes sellest kasu saaks, ei ole kindlaks tehtud.

Näidustuse „*venolümfaatilise puudulikkuse sümptomaatiline ravi*” kohta on tehtud väga vähe uuringuid. Avatud uuring (Wenzel, E. jt, 1989), mis avaldati pärast esialgse müügiloa andmist, käsitleb dihidroergotamiini kasutamist venoosse puudulikkuse korral. 12 patsienti, kellel oli perifeerse venoosse puudulikkus, raviti algul intravenoosse dihidroergotamiiniga, millele järgnes dihidroergotamiini suukaudne manustamine ühe nädala vältel. Kuigi uuringus täheldati venoosse mahtuvuse, erütrotsüütide kapillaarse voolu ja reaktiivse hüpereemia tippvoolu olulist vähenemist, ei saanud inimravimite komitee väga väikese uuringurühma, kontrollita uuringu ülesehituse ja teiste metodoloogiliste puuduste tõttu otsustada selle uuringu alusel dihidroergotamiini efektiivsuse üle.

Esitatud uuringud on vanad ja halva metodoloogilise kvaliteediga: kontrollita avatud uuringud, milles osales väike arv patsiente ($n = 12$ Wenzeli uuringus, 1989; kõige hilisem uuring). Mõned neist olid tehtud intravenoosselt manustatud ravimiga, mis ei ole käesoleva dihidroergotamiini esildismenetluse reguleerimisalas. Nimetatud haigus ega efektiivsuse tulemusnäitajad ei ole piisavalt määratletud. Kasutatud kliiniliste tulemusnäitajate asjakohasus on küsitav. Inimravimite komitee viitas ka mitme müügiloa hoidja seisukohale, et puuduvad piisavad andmed suukaudse dihidroergotamiini näidustatuse toetuseks venolümfaatilise puudulikkuse sümptomaatilise ravis, ja oli arvamisel, et nimetatud uuringute alusel ei saa teha dihidroergotamiini efektiivsuse kohta teaduslikku järeldust.

Kliiniline ohutus

Tungalteraderivaadid võivad teadaolevalt põhjustada fibroosi, eelkõige südameklappide fibroosi. Kirjanduses on põhjalikult käsitletud seost fibroosi ja serotoniinergiliste retseptorite aktivatsiooni, eelkõige 5-HT_{2B} retseptorite aktivatsiooni vahel tungalteraderivaatide kasutamise korral. Agonism 5-HT_{2B} retseptoritele indutseerib seda retseptorit ekspresseerivate rakkude proliferatiivse vastuse ja mitogeensuse, mis tekitab fibrogeneesi. Tungaltera eri derivaatide varieeruv afiinsus serotoniinergiliste retseptorite suhtes ja erinevad annused võivad põhjendada fibrootilistest reaktsioonidest teavitamise määra erinevusi. Vaatamata asjaolule, et 5-HT_{2B} retseptori agonistidena toimivad tungalteraderivaadid võivad suure farmakoloogilise tõenäosusega põhjustada nagu kartsinoidki serotoniinergilise südameklappide haiguse või teiste kudede fibrootilisi kahjustusi, tuleb seetõttu silmas pidada, et mõned tungalteraderivaadid ei ole 5-HT_{2B} retseptori agonistid. Seepärast ei saa fibroosi tekkepõhjuseks välistada ka muid mehhanisme, mis viitavad põhjuslikule seosele fibroosi ja 5-HT_{2A} ning 5-HT_{1B} retseptorite agonismi vahel ja samuti tõenäolisele toimele serotoniini transporterile.

Seoses teatatud juhtudega märkis inimravimite komitee, et arvestades turustamise perioodi on selle ravimiga seotud kõrvalnähtudest alateavitatud. Alateavitamist võib kahtlustada järgmistel põhjustel:

- pikka aega müügil olnud ravimi kõrvalnähtudest teatatakse tavaliselt vähem;
- fibroosi on mainitud mitme Euroopa riigi ravimi omaduste kokkuvõttes ja reaktsioonidest teatatakse sageli oodatust vähem;
- fibroos on aeglane ja salalik reaktsioon, mis ilmneb pärast pikaajalist ravi ja diagnoositakse seetõttu enamasti hilinemisega.

Selle kõrval olid mõnede müügiloa hoidjate esitatud ohutusandmed ebatäielikud (esitatud andmete periood oli lühem kui ravimi turustamisperiood), mistõttu ei saa välistada võimalust, et mõnedest nende ravimite kõrvalnähtudest ei ole teatatud.

Dihüdroergotamiiniga arvatakse olevat seotud kokku 8 fibrootilise reaktsiooni juhtu, mis leiti Prantsusmaal 2011. aastal läbi viidud analüüsis, ja 50 juhtu müügiloa hoidja teavitatud 75 juhust, sealhulgas 24 juhtu, mille korral ei esinenud ühtegi kaasaaitavat tegurit. Ühel juhul oli kaasaaitavaks teguriks meditsiiniline anamnees ja 25 juhul teiste ravimite samaaegne kasutamine: benfluoreks (4 juhtu), deksfenfuramiin (4 juhtu), pergoliid (1 juht), beetablokaatorid (9 juhtu), fenofibraat (2 juhtu) ja muu tungalteraderivaadi preparaat (8 juhtu). Kõik mainitud ravimid võivad teadaolevalt põhjustada fibroosi. Siiski märkis inimravimite komitee, et beetablokaatorid ei ole üldtunnustatud seisukoha järgi fibroosi põhjustavad ravimid. Mõnede avaldatud andmete kohaselt võivad beetablokaatorid põhjustada retroperitoneaalset fibroosi (*P. Meier et al, La fibrose rétro-péritonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 n° 4 2003, pp. 173–180*).

Teatatud juhtudel kasutati dihüdroergotamiini enamasti migreeni või peavalu näidustusel (30 patsienti) ja seda kasutati soovitatavas ööpäevases annuses. Nagu oodata võis, tekkid fibroos eelkõige naissoost patsientidel (68%) pärast pikaajalist ravi dihüdroergotamiiniga (keskmiselt 9,1 aastat) ning kõige sagedamad teatatud fibrootiliste reaktsioonide tüübid olid retroperitoneaalne fibroos (36% juhtudest), millele järgnesid südame fibroos (30%) ja pleura fibroos (18%).

Praktiliselt kõik juhud olid raskest (93% juhtudest teatati raskest kõrvalnähust) ja ravi dihüdroergotamiiniga katkestati 91% juhtudest (mille kohta on teave olemas) ja 57% neist juhtudest teatati paranemisest või tervistumisest. Samas märkis inimravimite komitee, et enamikul patsientidest täheldati paranemist või tervistumist pärast kortikosteroidravi või kirurgilist ravi (südameklapi asendamine) ja enamikul juhtudest põhines paranemise hinnang kliinilistel sümptomitel, mitte objektiivsel uuringul (tomograafial).

Kokkuvõttes, arvestades, et fibrootilise reaktsioonina teatatud juhte on keeruline varakult diagnoosida (hiline sümptomite teke) ja et neist on ilmselt alateatatud, saab dihüdroergotamiini kasutamist heakskiidetud annuses koos usutava farmakoloogilise profiiliga pidada seotuks fibrootiliste reaktsioonide riskiga. Et fibroos on lisaks raske eluohtlik reaktsioon, mis tekib pärast pikaajalist ravi dihüdroergotamiiniga (ravim, mida kasutatakse pikaajalist ravi nõudvatel näidustustel), siis on sellel oluline mõju ravimite kasulikkuse ja riski suhtele.

Pealegi tõendavad 8 uut spontaanselt teatatud juhtu Prantsusmaal 2011. aastal läbi viidud analüüsis, et olemasolevad riski vähendamise meetmed ei ole fibrootiliste reaktsioonide ennetamiseks piisavad.

Ergotismi riski kohta ei olnud müügiloa hoidjate esitatud juhtude analüüs piisavalt põhjalik ja enamiku müügiloa hoidjate puhul ei olnud selge, millist meetodikat oli ergotismi juhtude väljaotsimiseks ohutusandmebaasist kasutatud. Mõned ergotismi sümptomid võivad ühtida migreeni sümptomitega ja neist ei pruugita teavitada kui ravimi kõrvalnähust. Siiski teatasid müügiloa hoidjad kokku 134 ergotismi juhust või ergotismiga võimalikult seotud sümptomist.

Ergotism on raske reaktsioon, mis harvadel juhtudel võib põhjustada raskeid tagajärgi, nagu jäsme amputatsioon või jämesoole resektsioon. Antud reaktsioon tekkis eelkõige noortel patsientidel (keskmine vanus teavitatud juhtudel 41 aastat) ja varsti pärast ravi alustamist dihüdroergotamiiniga (vähem kui 2 kuud, keskmine: 2 päeva). Oluline on rõhutada selle kõrvalnähu raskust ja võimalikku lõppemist surmaga.

Ergotismi sümptomid olid kõigis ravimite omaduste kokkuvõtetes loetletud lõikudes 4.8 ja 4.9 ning lõigus 4.4 oli see märgitud kui dihüdroergotamiini pikaajase kasutamise või suurte annuste tagajärg. Kõigi ravimite puhul oli dihüdroergotamiini samaaegne kasutamine koos CYP3A-inhibiitoritega vastunäidustatud (lõik 4.5) ja mõnede ravimite korral oli vastunäidustatud ka samaaegne kasutamine koos vasokonstriktiivsete ravimitega. Samas olid enam kui pooled teatatud ergotismi juhtudest tekkinud mitteüleannustamise kontekstis ja ilma vastunäidustatud ravimi samaaegse kasutamiseta. Tähtis on seegi, et nende juhtude arvukus, mille kohta teatati vastunäidustatud ravimi samaaegsest kasutamisest, näitab, et ravimi omaduste kokkuvõttes toodud teabest ei piisa ergotismi raske riski ärahoidmiseks patsientidel.

Kokkuvõttes, ergotism on tungalteraderivaate sisaldavate ravimite kõrvalnäht, mis teadaolevalt tekib eelkõige üleannustamise korral või ravimite koostoime tagajärjel. Arvestades aga dihüdroergotamiini kasutamisel teatatud ergotismi sümptomitega juhtude arvu (olenemata võimalikust juhtude mitteteatamisest), seda ka dihüdroergotamiini soovitatava annustamise korral (mitteüleannustamine, ilma vastunäidustatud ravimiga, lühiaegne ravi), suurt farmakoloogilist tõenäosust selle kõrvaltoime tekkeks ja seosele viitavat kronoloogiat enamikul juhtudel, otsustas inimravimite komitee, et dihüdroergotamiiniga ravitud patsientidel on suur risk ergotismi tekkeks. Arvestades ergotismi kui

kõrvalnähu raskust ja selle võimalikke tagajärgi (jääknähud, vajadus kirurgilise ravi järele, amputatsioon), ergotismi sümptomitega patsientide noorust ja lühikest ajavahemikku ravi alustamisest kuni sümptomite tekkeni, on dihüdroergotamiini ohutusprofiil äärmisel küsitav.

Inimravimite komitee kaalus müügiloo hoidjate pakutud riskivähendamise meetmeid. Need sisaldasid ravimite näidustuste piiramist, patsientide hoolika jälgimise soovitusi ja tervishoiutöötajate teatist. Kuigi mõned väljapakutud meetmed võivad aidata fibroosiga patsiente varakult tuvastada, võib see ikkagi olla liiga hilja, sest reaktsioonid on vahel pöördumatud. Seetõttu pidas inimravimite komitee vajalikuks rõhutada, et väljapakutud meetmed on ebapiisavad, et täielikult ära hoida fibroosi või ergotismi teket ravi ajal.

Üldkokkuvõttes oli inimravimite komitee arvamisel, et ükski olukord ei õigusta patsiendi asetamist fibroosi ja ergotismi tekkimise ohtu, arvestades väga piiratud andmeid efektiivsuse kohta.

Kasulikkuse ja riski tasakaal

Inimravimite komitee järeldas, et dihüdroergotamiini sisaldavate suukaudsete ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole migreeni profülaktikas ega ortostaatilise hüpotensiooni ja venolümfaatilise puudulikkuse sümptomaatilises ravis direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt soodne.

Müügilubade peatamise / müügilubade tingimuste muutmise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildist tungalteraderivaate sisaldavate ravimite kasutamise kohta asjaomastel näidustustel;
- komitee hindas kõiki müügilubade hoidjate esitatud andmeid ja teadusnõuanderühma seisukohti;
- komitee arvestas, et võimalikku põhjuslikku seost fibrootiliste reaktsioonide või ergotismi ja suukaudse dihüdroergotamiini vahel ei saa välistada. Olemasolevad andmed pigem kinnitavad sellist põhjuslikku seost. Rõhutatakse selliste kõrvaltoimete raskust ja nende võimalikku fataalset lõpptulemust;
- komitee on arvamisel, et tõendid suukaudse dihüdroergotamiini kliiniliselt olulise efektiivsuse kohta hinnatud näidustustel on väga piiratud ja seetõttu ületab tuvastatud risk nende näidustustega patsientidel võimaliku kasulikkuse;
- komitee järeldas, et dihüdroergotamiini sisaldavate suukaudsete ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal:
 - ei ole soodne migreeni profülaktikas,
 - ei ole soodne ortostaatilise hüpotensiooni ravis,
 - ei ole soodne venolümfaatilise puudulikkuse sümptomaatilises ravis.

Seetõttu soovib inimravimite komitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt:

- muuta I lisas loetletud dihüdroergotamiini sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi, kustutades ravimiteabest järgmised näidustused (täpne sõnastus võib eri ravimitel ja riikides olla erinev) ja kõik asjakohased viited neile näidustustele, kui müügiloo on veel muid heakskiidetud näidustusi:
 - migreeni profülaktika,
 - ortostaatiline hüpotensioon,
 - venolümfaatilise puudulikkuse sümptomaatiline ravi;

- peatada I lisa loetletud dihidroergotamiini sisaldavate ravimite müügiluba, kui müügiloas puuduvad muud heakskiidetud näidustused. Müügiloa peatamise lõpetamiseks peavad müügiloa hoidjad tuvastama konkreetse patsiendipopulatsiooni, kellel ületab ravimi kasulikkus sellega kaasnevad riskid.