

II lisa

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

Teaduslikud järeldused

Dihüdroergotoksiini 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 nikergoliin. Pärast riikliku ravimiohutuse järelevalve 2011. aasta ülevaadet saadi uusi spontaanseid teateid, mille kohaselt esines mõne nimetatud ravimiga seoses raskeid fibroosi ja ergotismi juhte, ning Prantsusmaa leidis, et see ohutusrisk on suurem kui piiratud efektiivsusandmed. Seetõttu paluti inimravimite komiteel esitada arvamus, kas tungalteraderivaate sisaldavate ravimite müügiload tuleks järgnevatel näidustustel säilitada, muuta, peatada või tühistada:

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

Dihüdroergotoksiinmesilaat on tungaltera alkaloid, mida nimetatakse ka kodergokriinmesilaadiks ja ergoloidmesilaadiks. See koosneb dihüdroergokorniin-, dihüdroergokristiin- ja dihüdroergokrüptiinmesilaadist võrdsetes kogustes. Dihüdroergotoksiini ja teiste ergoloidide peamine toimemehhanism ei ole praegu veel selge. See toimib dopaminergiliste ja serotoniinergiliste retseptorite agonistina ning alfa-adrenoretseptorite antagonistina. Dihüdroergotoksiin moduleerib sünaptiliste neurotransmitterite sisaldust ja suurendab aju verevarustust. Varem arvati, et viimatinimetatu on peamine toimemehhanism, millega dihüdroergotoksiin kliinilist toimet avaldab. Dihüdroergotoksiini sisaldavate ravimite heakskiidetud näidustused, mida käsitletakse selles esildismenetluses ja mis on heaks kiidetud vähemalt ühes liikmesriigis, on järgmised (näidustuse konkreetne sõnastus võib ravimite erineb):

- kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse häire sümptomaatiline ravi eakatel patsientidel (v.a Alzheimeri tõbi ja muu dementsus);
- Raynaud' sündroomi täiendav ravi;
- eeldatavalt vaskulaarse põhjusega nägemisteravuse vähenemise ja nägemisvälja häirete täiendav ravi;
- migreeni profülaktika;
- venolümfaatilise puudulikkuse sümptomaatiline ravi.

Dementsus ja dementsusega seotud näidustusi, samuti migreeni akuutset ravi ei käsitleta selles esildismenetluses.

Müügiloa hoidjad esitasid kõik olemasolevad kliinilistest uuringutest ja jälgimisuuringutest pärinevad efektiivsusandmed, sealhulgas need, mis on kättesaadavaks tehtud pärast esmase müügiloa andmist. Müügiloa hoidjad esitasid ka oma ülevaated ja kriitilised kokkuvõtted kõigi nende turustatavate tungalteraderivaate sisaldavate ravimitega seotud spontaansete teadete kohta, mis käsitlesid fibrootilisi reaktsioone (kardinaalsed reaktsioonid koos pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga või ilma, pulmonaalsed, pleuraalsed, peritoneaalsed, retroperitoneaalsed jne reaktsioonid) ja egotismi juhte. 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 dihüdroergotoksiini ohutuse ja efektiivsuse kohta.

Kliiniline efektiivsus

Müügiloa hoidja esitas näidustuse „*kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse häire sümptomaatiline ravi eakatel patsientidel (v.a Alzheimeri tõbi ja muu dementsus)*” efektiivsusandmed kognitiivse funktsiooni haiguste järgmiste alavaldkondade kaupa: tserebrovaskulaarne häire arterioskleroosiga, tserebrovaskulaarne puudulikkus ja insult; muud eakate/seniilse puudulikkuse põhjused, esmane või täpsustamata häire ja orgaaniline ajusündroom. Müügiloa hoidja esitas mitmed artiklid, milles käsitleti efektiivsuse kliinilisi uuringuid, kaks ülevaadet (Medical Letter 1974, McDonald 1979) ja ühe Cochrane'i ülevaade (2009). Cochrane'i ülevaade ei ole hindamise jaoks asjakohane, sest see keskendub dementsusele ja dementsusega kokkusobivatele sümptomitele.

Kliiniliste andmete publikatsioonid on vanad (aastatest 1971–1995). Enamik dokumentidest ei ole asjakohased (publikatsioone ei esitatud, uuringud olid avatud ülesehitusega, platseebokontrollita ja/või dihüdroergotoksiinmesilaadi intravenoosse kasutamisega).

Läbivaatamise ajal pakkus müügiloa hoidja välja piirata näidustus järgmiselt: „*kroonilise kognitiivse häire sümptomaatiline ravi eakatel patsientidel (v.a Alzheimeri tõbi ja muu dementsus)*”. Mõni uuring 19 kliinilisest uuringust, mis väidetavalt toetasid seda piiratud näidustust ja hõlmasid heterogeenseid populatsioone, ei näidanud dihüdroergotoksiini olulisi toimeid. Teised näitasid ainult mõne punkti olulist paranemist efektiivsuse hindamiseks kasutatud punktiskaalal. Probleemid, nagu suur uuringust väljalangejate hulk, ebaselged või subjektiivsed hindamiskriteeriumid ja väike patsientide arv, välistavad samuti efektiivsusjäreldest tegemise nende andmete alusel.

Kognitiivsete häirete diagnostika ja päritolu määramine on tänapäeva meditsiini jaoks raske ülesanne. Praeguste patsiendi hindamise vahenditega on raske eristada kergelt või mõõdukalt kognitiivset häiret ja Alzheimeri tõve või muu dementsuse varast staadiumi. Sellistel juhtudel võib dihüdroergotoksiini manustamine viivitada sobiva dementsusravi alustamist.

Inimravimite komitee märkis, et esitatud uuringutes osalenud patsientidel olid erinevad sümptomid või ebaselge diagnoos, toimet hinnati peamiselt subjektiivsete punktisummadega, täheldatud sümptomid olid väga heterogeensed ja tulemused ei olnud erinevates uuringutes kooskõlalised ning pikaajalised andmed ei näita dihidroergotoksiini kasulikkust võrreldes platseeboga. Inimravimite komitee oli seetõttu arvamisel, et järeltõendi dihidroergotoksiini efektiivsuse kohta „kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse häire sümptomaatilises täiendavas ravis eakatel patsientidel (v.a Alzheimeri tõbi ja muu dementsus)” ega teistel näidustustel ei saa teha.

Peale selle kutsuti 2012. aasta detsembris inimravimite komitee nõudel kokku teadusnõuanderühm, kus eksperdid arutasid oma kliinilise kogemuse alusel, kas kõnealusel ainel on oma osa eakate patsientide kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse häire ravis (v.a Alzheimeri tõbi ja muu dementsus). Rühm rõhutas, et kliinilises praktikas ei kasutata enam seda näidustust ja et kliinilisest seisukohast puuduvad praegu tõendid, et eakate patsientide kognitiivse ja neurosensoorse häire ravis oleks terapeutiline vajadus selle toimeaine järele.

Näidustuse „*Raynaud’ sündroomi täiendav ravi*” kohta märkis inimravimite komitee, et müügiloa hoidja väljapakutud näidustus on perifeerne vaskulaarne haigus ja et mõnes liikmesriigis on Raynaud’ sündroomi täiendav ravi dihidroergotoksiini puhul heaks kiidetud osana üldisemast näidustusest („perifeerne vaskulaarne haigus”). Esitatud uuringutes hinnati dihidroergotoksiini suukaudset kasutamist aga väga heterogeensete veenahaiguste korral: perifeerne ja tserebrovaskulaarne puudulikkus, krooniline varikoosne ekseem, säärehaavand, varikoossed veenid, venoosne puudulikkus, aju veresoonte kahjustused, pindmiste veenide tromboflebiit, tromboflebiidi järgsed sündroomid. Need uuringud olid halva metodoloogilise kvaliteediga: kontrollimata, avatud ülesehitusega ja ilma hästi määratlemata esmase efektiivsusnäitajata. Sellest tulenevalt ei saanud inimravimite komitee nende uuringutulemuste alusel teha teaduslikke järeldusi dihidroergotoksiini kasulikkuse kohta perifeerse vaskulaarse haiguse korral ja ei olnud võimalik teha ka järeldusi Raynaud’ sündroomi täiendava ravi kohta.

Näidustusel „*eeldatavalt vaskulaarse põhjusega nägemisteravuse vähenemise ja nägemisvälja häirete täiendav ravi*” esitati seitse kliinilist uuringut. Kõigil neil vanadel uuringutel olid metodoloogilised puudujäägid. Viis olid kontrollimata, avatud ülesehitusega, ilma hästi määratlemata esmase efektiivsusnäitajata ja need viidi läbi heterogeensete silmakahjustustega patsientidel. Müügiloa hoidja kirjeldatud kaks võrdlusuuringut (Orma 1958 ja Vannas 1958) olid halva metodoloogilise kvaliteediga, lisaks puudus teave uuringute täpse ülesehituse ja erinevatesse kontrollrühmadesse randomiseerimise kohta. Lisaks osales mõlemas uuringus vähe patsiente (n=48 ja n=62), mõlemad uuringud olid lühiajalised (vastavalt 1–5 kuud ja 8 kuud). Lühiajalisi uuringuid ei peeta aeglaselt progresseeruvate haiguste lõpptulemuste hindamisel sobivaks. Kõigi esitatud dokumentide alusel järeldas inimravimite komitee, et uuringutel on olulised metodoloogilised puudujäägid, mis välistavad järelduste tegemise ravimi efektiivsuse kohta.

Näidustusel „*migreeni profülaktika*” kirjeldavad kaks publikatsiooni topeltpimedat, aktiivse võrdlusravimi, mitte platseebo kontrolliga dihidroergokrüptiini (dihidroergotoksiin koosneb kolmandiku ulatuses dihidroergokrüptiinist) uuringut, milles võrreldakse selle toimet propranolooli ja

flunarisiiniga. Ehkki propranolooli ja flunarisiini kasutatakse migreeni ennetamiseks, ei võimalda platseeborühma puudumine teha järeldusi dihidroergotoksiini efektiivsuse kohta migreeni profülaktikas.

Lisaks kutsuti 2012. aasta detsembris inimravimite komitee nõudel kokku teadusnõuanderühm, kus eksperdid arutasid oma kliinilise kogemuse alusel, kas kõnealusel ainel on oma osa migreeni profülaktikas. Kliinilise kogemuse alusel leidis rühm, et ei ole olemas spetsiifilist populatsiooni, kes saaks migreeni profülaktikas kasu ravist selle toimeainega. Seetõttu oli rühm arvamusel, et puudub standardsele migreeni profülaktilisele ravile ebapiisavalt alluv selgelt määratletud populatsioon, kus esineb terapeutiline vajadus kõnealuse aine järele alternatiivse / viimase valiku ravimina.

Näidustuse „*venolümfaatilise puudulikkuse sümptomaatiline ravi*” toetamiseks andmeid ei esitatud ja seetõttu ei saanud inimravimite komitee teha järeldusi efektiivsuse kohta.

Kliiniline ohutus

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

Teatatud fibroosijuhtude (n=9) andmed on piiratud, et teha kindlaid järeldusi. Siiski ei saa dihidroergotoksiini võimet indutseerida fibrootilisi reaktsioone, eriti retroperitoneaalses, pulmonaalses ja kardiaalses piirkonnas, välistada seetõttu, et mõnel hinnatud juhul puudus muu etioloogia, ja tungaltera derivaatide toimemehhanismi alusel. Pealegi teatati 2011. aastal korraldatud Prantsusmaa ravimiohutuse järelevalve uuringus kolmest juhust (üheksast), mis näitab, et olemasolevad riskivähendusmeetmed ei ole fibrootiliste reaktsioonide vältimiseks piisavad.

Peale selle koosneb dihidroergotoksiin dihidroergokrüptiinist ja dihidroergokristiinist, mida seostatakse samuti fibrootiliste reaktsioonide indutseerimisega.

Nende andmete ja farmakoloogilise tõenäosuse alusel peetakse dihidroergotoksiini seostatavaks fibrootiliste reaktsioonidega. Lisaks tuleb rõhutada selliste kõrvaltoimete raskust, nende võimalikku fataalset lõpptulemust ja patsientide suurenenud riski fibrootilise häire tekkeks toimeaine pikaajalisel kasutamisel heakskiidetud näidustuste kohaselt.

Teateid ergotismist ei esitatud, kuid inimravimite komitee arvates oli küsitav andmete kogumise meetodi sobivus (see oli mittetäielik ja seega ebaveenev). Konkreetsemalt väitis inimravimite komitee, et peale „ergotismi“ kasutati ergotismi sümptomite kirjeldamiseks ka muid termineid (nt paresteesia, formikatsioon, torkimistunne, intestinaalne/tserebrovaskulaarne/perifeerne/keele isheemia, stenokardia, koronaropaatia, rindkere valu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, külmatunne, tromboos, insult, gangreen, nekroos, vasokonstriksioon/vasospasm, tsüanoos, müalgia, lihaskrambid, jäsemevalu, peapööritus, hüpösteesia, tuimus, peavalu, segasus, hallutsinatsioonid). Veel teatati kirjanduses perifeerset vasokonstriktiivsete sümptomite rasketest juhtudest.

Inimravimite komitee kaalus müügiloa hoidja riskivähendusmeetmete ettepanekuid. Nende hulka kuulusid väljakirjutamise staatuse muutmine, ravi kestuse piiramine teatud seisundite korral, ravimi vastunäidustus varasema fibroosiga patsientidele või teiste ravimite kasutamisel, riski rõhutava tervishoiutöötajate teatise väljaandmine, kontrollnimestik väljakirjutajatele ja farmakoloogiline *in vitro* uuring 5-HT alamklassi retseptorite afiinsuse kindlakstegemiseks ravimi suhtes. Kuigi mõned väljapakutud meetmed aitaksid tuvastada olemasoleva fibroosiga patsiente, asjakohaseid kaasuvaid ravimeid ja suurenenud riski, märkis inimravimite komitee, et need ei ole piisavad vältimaks, et mõnel patsiendil tekib ravi ajal fibroos ja ergotism.

Üldiselt oli inimravimite komitee arvamusel, et miski ei õigusta patsiendi seadmist olukorda, et tal võivad tekkida fibroos ja ergotism, arvestades väga piiratud efektiivsusandmeid.

Kasulikkuse ja riski suhe

Inimravimite komitee järeldas, et dihidroergotoksiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel soodne kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse häire sümptomaatiliseks raviks eakatel patsientidel (v.a Alzheimeri tõbi ja muu dementsus), Raynaud' sündroomi täiendavaks raviks, eeldatavalt vaskulaarse põhjusega nägemisteravuse vähenemise ja nägemisvälja häirete täiendavaks raviks, migreeni profülaktikaks ega venolümfatilise puudulikkuse sümptomaatiliseks raviks.

Taasläbivaatamise menetlus

Pärast inimravimite komitee arvamuse vastuvõtmist juunis 2013 toimunud komitee istungil saadi ühelt menetluses osalenud müügiloa hoidjalt taasläbivaatamise taotlus. Taasläbivaatamine keskendus dihidroergotoksiini kasulikkuse ja riski suhte uuesti hindamisele müügiloa hoidja väljapakutud piiratud näidustusel „*kognitiivse häire, v.a Alzheimeri tõve ja dementsuse sümptomaatiline ravi eakatel patsientidel*”.

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed dihidroergotoksiini kasulikkuse ja ohutuse kohta ning kaalus müügiloa hoidja väljapakutud piiratud näidustust.

Inimravimite komitee rõhutas, et „*kroonilist kognitiivset häiret, v.a Alzheimeri tõbe ja muud dementsust*”, ei peeta üldiselt aktsepteeritavaks definitsiooniks patoloogilise seisundi kohta, mis peaks ravist kasu saama.

Inimravimite komitee kordas, et dihidroergotoksiini efektiivsuse toetamiseks esitatud uuringud avaldati 1970ndatel ja 1980ndatel aastatel sellest tuleneva avaldamise erapoolikuse riskiga ning neil

on mitmed puudusi. Esitatud uuringud on nii heterogeensed, et nende põhjal ei saa teha kindlaid järeldusi. Inimravimite komitee leidis, et need uuringud ei pakkunud kindlaid tõendeid, mis toetaksid dihidroergotoksiini efektiivsust väljapakutud sihtpopulatsioonis. Asjaolu, et uuringud korraldati palju aastaid tagasi, lisab samuti metodoloogilisi probleeme, arvestades kliiniliste teadusuuringute metoodika arenemist ja muutusi dementsuse/predementsuse seisundite määratluses aja jooksul. Seetõttu jääb ebaselgeks, kas valitud kliinilistes uuringutes uuritud populatsioon on väljapakutud näidustuse osas representatiivne. Seetõttu püsivad uuritud populatsiooni heterogeensusega seotud kahtlused. Lisaks hinnati positiivsetest tulemustest teatanud osalejate paranemist punktiskaaladel, mis on ette nähtud kognitiivse häire oluliste aspektide hindamiseks. Kasutatud punktiskaalad põhinesid suures osas subjektiivsel hinnangul, mitte formaalsel analüüsil. Hindamisskaalade eri parameetritele tuginevad lõpptulemused erinevad uuringute vahel olulisel määral ja üldisi järeldusi ei saa teha ei võimaliku toime tugevuse ega kliinilise olulisuse osas.

Eelöeldut arvestades oli inimravimite komitee arvamusel, et esitatud uuringud ei näidanud dihidroergotoksiini kliiniliselt olulist toimet kognitiivse häirega patsientidele.

Inimravimite komitee märkis, et müügiloa hoidja teatatud kõrvalnähtude (nt retroperitoneaalne fibroos, kopsufibroos, kardiaalsete valvulopaati, ergotism) esinemissagedus on väike. Inimravimite komitee märkis siiski ka, et müügiloa hoidja esitas andmed ainult oma toote (Hydergine) kohta ja alateatamine on tõenäoline. Inimravimite komitee leidis, et kuigi dihidroergotoksiiniga seotud fibrootiliste reaktsioonide ja ergotismi risk on väike, on see kindlaks tehtud ning need on rasked kõrvalnähud, mille lõpptulemus võib olla fataalne.

Inimravimite komitee märkis ära müügiloa hoidja pakutud riskivähendusmeetmed. Üldiselt kordas inimravimite komitee, et ta ei leia, et müügiloa hoidja pakutud riskivähendusmeetmed vähendaksid efektiivselt fibrootiliste reaktsioonide ja ergotismi riski. Fibrootilisi reaktsioone on seostatud tungalteraderivaatide pikaajalise kasutamisega ja ehkki nendest teatamise sagedus dihidroergotoksiini puhul on väike, on risk piisavalt tõsine, et seda välistada, arvestades eriti toimeaine võimalikku kasutamist ulatusliku patsiendipopulatsiooni pikaajalises ravis.

Veel korraldas inimravimite komitee ühe teadusnõuanderühma koosoleku, mis toimus 16. oktoobril 2013. Teadusnõuanderühm nõustus üksmeelselt, et dementsuseta kognitiivsel häirel (*cognitive impairment no dementia*, CIND) puudub eraldiseisev kliiniline entiteet, et aja jooksul on muutunud diagnostilised kriteeriumid ja määratlused ning see sõnastus ei vasta praegu määratletud rühmale. Teadusnõuanderühm järeldas, et müügiloa hoidja esitatud tõendid on viletsa kvaliteediga. Teadusnõuanderühma arvates ei ole *a priori* välistatud, et ravim võiks olla efektiivne praeguste kriteeriumide kohaselt hästi määratletud patsientide alarühmas, kuid seda ei saa otsustada esitatud teabe alusel, mis hõlmab äärmiselt heterogeenseid patsiendipopulatsioone ja uuringu lõpptulemuste parameetreid. Üldiselt peab uuritav ravim näitama kognitiivse funktsiooni paranemist dementsuse prodromaalsetes staadiumides ja lisaks pidurdama dementsuse progresseerumist. Üldiselt ei nõustunud teadusnõuanderühm müügiloa hoidja pakutud näidustuse ja sihtpopulatsiooni määratlustega.

Eelöeldut arvesse võttes leidis inimravimite komitee, et dihidroergotoksiinraviga seoses esineb harvade, kuid raskete fibrootiliste reaktsioonide ja ergotismi risk. Inimravimite komitee on arvamusel, et tõendid dihidroergotoksiini kliiniliselt olulise efektiivsuse kohta väljapakutud näidustusel „*kognitiivse*

häire, v.a Alzheimeri tõve ja dementsuse sümptomaatiline ravi eakatel patsientidel” on väga piiratud. Seega ei ületa kasulikkus patsientide jaoks kõnealusel näidustusel eespool osutatud riski. Inimravimite komitee leidis, et müügiloa hoidja pakutud ulatuslikul näidustusel ei vähenda väljapakutud riskivähendusmeetmed efektiivselt kahe olulise reaktsiooni (fibroos ja ergotism) riski. Seega järeldas inimravimite komitee, et dihüdroergotoksiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe näidustusel „*kognitiivse häire, v.a Alzheimeri tõve ja dementsuse sümptomaatiline ravi eakatel patsientidel*” ei ole soodne.

Müügiloa peatamise / tingimuste muutmise alused

Võttes arvesse, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildist tungalteraderivaate sisaldavate ravimite kohta asjakohastel näidustustel;
- inimravimite komitee kaalus müügiloa hoidjate esitatud üldisi andmeid ja aluseid ning teadusnõuanderühmade järeldusi;
- inimravimite komitee järeldas, et fibrootiliste reaktsioonide või ergotismi ja dihüdroergotoksiini võimalikku põhjuslikku seost ei saa välistada. Tegelikult viitavad olemasolevad andmed sellisele põhjuslikule seosele. Rõhutatakse selliste kõrvaltoimete tõsidust ja nende võimalikku fataalset lõpptulemust;
- inimravimite komitee on arvamusel, et tõendid dihüdroergotoksiini kliiniliselt olulise efektiivsuse kohta hinnatud näidustustel ja müügiloa hoidja taastlõbivaatamisel pakutud näidustusel on väga piiratud ning seetõttu ületab eespool tuvastatud risk nende näidustustega patsientidel võimaliku kasulikkuse;
- inimravimite komitee jäi arvamusele, et dihüdroergotoksiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe
 - ei ole soodne kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse häire sümptomaatilises ravis eakatel patsientidel (v.a Alzheimeri tõbi ja muu dementsus) ja viimasel väljapakutud näidustusel „*kognitiivse häire, v.a Alzheimeri tõve ja dementsuse sümptomaatiline ravi eakatel patsientidel*”,
 - ei ole soodne Raynaud’ sündroomi täiendavas ravis,
 - ei ole soodne eeldatavalt vaskulaarse põhjusega nägemisteravuse vähenemise ja nägemisvälja häirete täiendavas ravis,
 - ei ole soodne migreeni profülaktikas.
 - ei ole soodne venolümfaatilise puudulikkuse sümptomaatilises ravis.

Seetõttu jäi inimravimite komitee oma 27. juuni 2013. aasta arvamuse juurde ja soovitab direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt:

- muuta I lisas nimetatud dihidroergotoksiini sisaldavate ravimite müügiluba, kustutades ravimiteabest allpool loetletud näidustused (näidustuse konkreetne sõnastus võib erinevatel ravimitel ja erinevates riikides varieeruda) ja kõik asjassepuutuvad viited nendele näidustustele, kui müügiloa osana on heaks kiidetud muud terapeutilised näidustused:
 - kroonilise patoloogilise kognitiivse ja neurosensoorse häire sümptomaatiline ravi eakatel patsientidel (v.a Alzheimeri tõbi ja muu dementsus),
 - Raynaud' sündroomi täiendav ravi,
 - eeldatavalt vaskulaarse põhjusega nägemisteravuse vähenemise ja nägemisvälja häirete täiendav ravi,
 - migreeni profülaktika,
 - venolümfaatilise puudulikkuse sümptomaatiline ravi;
- peatada I lisas nimetatud dihidroergotoksiini sisaldavate ravimite müügiluba, kui müügiloa osana ei ole heaks kiidetud muid näidustusi; müügiloa peatamise lõpetamiseks peab müügiloa hoidja tuvastama spetsiifilise patsiendipopulatsiooni, kelle jaoks ravimi kasulikkus ületab riskid.