

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen
muuttamiselle tai myyntilupien väliaikaiselle peruuttamiselle ottaen
huomioon kunkin valmisteen hyväksytyt käyttöaiheet**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee dihydroergotamiinia sisältäviä lääkevalmisteita (ks. liite I)

Tammikuun 18. päivänä 2012 Ranska pani vireille direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn, joka koski seuraavia ergot-johdannaisia sisältäviä lääkevalmisteita: dihydroergokryptiini/kofeiini, dihydroergokristiini, dihydroergotamiini, dihydroergotoksiini ja nisergoliini. Kansallisen vuoden 2011 lääketurvataarkastuksen jälkeen tehdyissä uusissa spontaaneissa ilmoituksissa raportoitiin joistakin näihin valmisteisiin liittyvistä vakavista fibroosi- ja ergotismitapauksista, ja Ranska katsoi, ettei vähäistä näyttöä tehosta voida pitää merkittävämpänä kuin kyseistä turvallisuuteen liittyvää huolenaihetta. Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin siis antamaan lausunto siitä, tulisiko ergot-johdannaisia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat säilyttää vai tulisiko niitä muuttaa tai tulisiko ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan jäljempänä mainittujen käyttöaiheiden osalta:

- Iäkkäiden potilaiden kognitiivisen ja neurosensorisen suorituskyvyn kroonisen patologisen heikkenemisen oireenmukainen hoito (pois lukien Alzheimerin tauti ja muu dementia)
- Perifeeriseen ahtauttavaan valtimosairauteen liittyvän katkokävelyn liitännäishoito (PAOD, aste II)
- Raynaud'n oireyhtymän liitännäishoito
- Oletettavasti verisuoniperäisen näön heikentymisen ja näkökentän häiriöiden liitännäishoito
- Verisuoniperäiset akuutit retinopatiat
- Migreenipäänsäryn esto
- Ortostaattinen hypotensio
- Laskimoiden ja imusuonten vajaatoiminnan oireenmukainen hoito.

Dihydroergotamiinimesilaatti (dihydroergotamiini – DHE) on puolisynteettinen ergotamiinijohdannainen. Sitä on käytetty pitkään migreenin hoidossa, koska sillä on verisuonia supistava vaikutus, joka on kuitenkin lievempi kuin ergotamiinilla. Migreenin estohoidossa dihydroergotamiinia otetaan suun kautta pitkäaikaisesti. Migreenin akuutissa hoidossa sitä annetaan parenteraalisesti tai nenäsuihkeena, koska suun kautta otetun muuttumattoman lääkkeen biologinen hyötyosuus on pieni.

Dihydroergotamiinin teho migreenikohtauksen akuutissa hoidossa ei kuulu tämän lausuntomenettelyn piiriin, eikä sitä näin ollen käsitellä. Myöskään ihon alle, lihakseen tai laskimoon injektoidun tai intranasaalisesti annetun dihydroergotamiinin teho ei kuulu tämän lausuntomenettelyn piiriin, eikä sitä siis käsitellä.

Dihydroergotamiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyväksytyistä käyttöaiheista vähintään yhdessä jäsenvaltiossa hyväksyttyjä ja tämän lausuntomenettelyn piiriin kuuluvia käyttöaiheita ovat seuraavat (käyttöaiheen sanamuoto saattaa vaihdella valmistekohtaisesti):

- migreenipäänsäryn esto
- ortostaattinen hypotensio
- laskimoiden ja imusuonten vajaatoiminnan oireenmukainen hoito.

Myyntiluvan haltijat toimittivat kaikki saatavissa olevat tehoa koskevat tiedot kliinisistä ja havainnoivista tutkimuksista, mukaan lukien alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen saataville tulleet tiedot. Myyntiluvan haltijat toimittivat myös omat katsauksensa ja kriittiset yhteenvedot kaikista spontaaneista haittavaikutusilmoituksista, jotka koskivat myyntiluvan haltijoiden ergot-johdannaisia sisältävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä esiintyneitä fibroosi- eli sidekudosreaktioita (esimerkiksi sydämeen liittyviä, joiden yhteydessä joko esiintyy tai ei esiinny keuhkoverenpainetautia, keuhkoihin ja keuhkopussiin liittyviä, vatsakalvoon liittyviä tai vatsakalvontakaisia reaktioita jne.) ja ergotismia. Mahdollisuuksien mukaan toimitettiin myös arvio kaikista muista saatavilla olevista tiedoista (ts. kirjallisuustiedot, prekliiniset tiedot ja muut kliiniset tiedot, epidemiologiset tutkimukset mukaan lukien), jotka olivat fibroosin riskin arvioinnin kannalta olennaisia.

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot dihydroergotamiinin turvallisuudesta ja tehosta.

Kliininen teho

Tehon osalta käyttöaihetta *”migreenipäänsäryn esto”* koskevat tiedot ovat peräisin muutamasta satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta lumelääkevertailusta tutkimuksesta tai kaksoissokkoutetuista

avoimista tutkimuksista, joissa ei ollut lumelääkevertailua ja joista suurin osa tehtiin sen jälkeen, kun alkuperäinen myyntilupa oli myönnetty.

Kaksoissokkoutetut satunnaistetut lumelääkevertailut tutkimukset olivat vanhoja, eikä niitä yleisesti ottaen ollut toteutettu nykyään sovellettavien tutkimusmenetelmien mukaisesti. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden lukumäärä oli pieni ja hoidon kesto liian lyhyt. Myöskään käytetyt kliinistä tehoa koskevat parametrit eivät ole Euroopassa noudatettavien migreenin hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden kliinistä tutkimusta koskevien ohjeiden mukaisia.

Ainoassa uudemmassa laajassa tutkimuksessa, jonka rakenne oli asianmukainen (kaksoissokkoutettu, lumelääkevertailu viiden kuukauden pituista hoitoa käsittelevä tutkimus) ja joka tuli saataville alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen, dihydroergotamiinin tehoa migreenin ehkäisyssä ei voitu osoittaa, sillä dihydroergotamiinin ja lumelääkkeen vaikutuksen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Yhteensä 363 potilasta hoidettiin dihydroergotamiinilla tai lumelääkkeellä neljän kuukauden ajan, kun heille oli annettu ensin yhden kuukauden ajan lumelääkettä. Migreenikohtausten tiheys (pääasiallinen tehon kriteeri) ei ollut tilastollisesti merkitsevä (dihydroergotamiiniryhmä $(-1,84 \pm 1,55)$ vs. lumelääkeryhmä $(-1,67 \pm 1,49)$ ($p=0,220$)). Hoitoon vastanneiden potilaiden prosentiosuukсийen välinen ero (61,1 prosenttia dihydroergotamiiniryhmässä vs. 55,9 prosenttia lumelääkeryhmässä) ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Eräässä potilasalaryhmässä ($n = 288$) toteutettiin post hoc -analyysi potilaista, joiden toimintakyky ja elämänlaatu olivat heikentyneet (määriteltynä migreeniä koskevalla elämänlaatuasteikolla, MSQ < 80). Neljän kuukauden hoidon jälkeen kohtaustiheys harveni $2,0 \pm 1,6$ päivällä ($-60,0$ prosenttia) dihydroergotamiinilla verrattuna siihen, että lumelääkkeellä vastaavat luvut olivat $1,7 \pm 1,5$ ($-48,8$ prosenttia) ($p=0,014$ suhteellisten variaatioiden osalta). Huomattavaa parannusta lumelääkkeeseen verrattuna ei havaittu potilasalaryhmässä, jonka elämänlaatu ei ollut muuttunut. Dihydroergotamiinin tehoa migreenin estämisessä ei ole osoitettu tässä tutkimuksessa, kun otetaan huomioon, että dihydroergotamiinin ja lumelääkkeen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa migreenikohtausten harvenemisen kannalta (tehoon liittyvä pääkriteeri) koko tutkimuspopulaatiossa.

Kirjallisuustietojen mukaan suun kautta otettu dihydroergotamiini voi olla tehokas migreenin estämisessä, mutta varma tieteellinen näyttö on edelleen heikkoa. Kaksoissokkoutetuista lumelääkevertailuista kliinisistä tutkimuksista on saatu vähän näyttöä, eikä näiden tutkimusten perusteella saatu yhtenäistä kuvaa suun kautta otetun ergotamiinin tehosta migreenin estämisessä lumelääkkeeseen tai muihin aineisiin verrattuna, koska tutkimuksista ilmoitettiin sekä myönteisiä että kielteisiä tuloksia.

Myyntiluvan haltijoiden toimittamia tutkimuksia ei ollut toteutettu nykyisten tutkimusmenetelmien mukaisesti. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden lukumäärä oli pieni ja hoidon kesto liian lyhyt. Ainoassa uudemmassa laajassa tutkimuksessa, jonka rakenne oli asianmukainen (PROMISE-tutkimus), dihydroergotamiinin ja lumelääkkeen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa migreenikohtausten harvenemisen kannalta (tehoon liittyvä pääkriteeri) koko tutkimuspopulaatiossa.

Lisäksi tieteellisen neuvonnan työryhmä (SAG) kokoontui lääkevalmistekomitean pyynnöstä joulukuussa 2012. Kokouksessa asiantuntijat keskustelivat oman kliinisen kokemuksensa perusteella siitä, onko tällä aineella vaikutusta migreenipäänsäryn estoon. Kliinisen kokemuksen perusteella työryhmä katsoi, ettei sellaista erityispotilasjoukkoa ole, jolle tästä vaikuttavasta aineesta olisi hyötyä migreenipäänsäryn estossa. Näin ollen ryhmä katsoi, ettei ole olemassa selkeästi määritettävää potilasjoukkoa, jonka vaste tavanomaiseen migreenin estohoitoon olisi riittämätön ja jolla näin ollen olisi hoidollinen tarve tälle kyseiselle lääkeaineelle vaihtoehtoisena tai vaikeiden tapausten viimesijaisena hoitokeinona.

Käyttöaiheesta "*ortostaattinen hypotensio*" toimitettuja tutkimuksia lääkevalmistekomitea piti metodologisesti heikkolaatuisina: ne olivat pääasiassa vertailuryhmättömiä tutkimuksia, joista vain yksi oli kaksoissokkoutettu tutkimus, mutta siinä oli vain vähän potilaita. Joissakin tutkimuksissa arvioitiin injektiona annettavaa valmistetta tai suositeltua suurempia annoksia (jopa 42 mg päivässä 10 mg:n päivittäisannoksen sijasta). Potilaspopulaatio oli heterogeeninen, ja tutkimuksiin osallistui potilaita, joiden hypotension oli aiheuttanut psykotrooppisilla lääkkeillä annettu hoito. Näissä tutkimuksissa dihydroergotamiinilla vaikuttaa olevan jonkin verran tehoa ainoastaan silloin, kun se annetaan injektiona tai kun sitä käytetään hyväksyttyä annosta suurempina annoksina. Hyväksyttyjen suun kautta otettavien annosten teho vaikuttaa heikolta tai olemattomalta sen vuoksi, että lääkkeen biologinen hyötyosuus on pieni.

Vain yhdessä tutkimuksessa (Thulesius 1986) osoitettiin, että verenpaineen välitön lasku seisomaan nousemisen jälkeen väheni lumelääkkeeseen verrattuna merkittävästi, kun dihydroergotamiinia annettiin 10 mg päivässä potilaille, joiden hypotensio oli psykotrooppisten lääkkeiden aiheuttama. Tämä tutkimus tuli saataville sen jälkeen, kun alkuperäinen myyntilupa oli myönnetty. Lääkevalmistekomitea katsoi, että tämän tutkimuksen rakenne oli hyväksyttävä (eli se oli kontrolloitu, satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu), mutta tutkimuksen kokoa pidettiin pienenä (n=58). Lisäksi tutkimukseen otettiin potilaita, jos heidän systolinen verenpaineensa laski yli 10 mmHg, mikä taas ei vastaa ortostaattisen hypotension vakiintunutta määritelmää (vähintään 20 mmHg viitearvoa pienempi). Lumelääkeryhmän ja dihydroergotamiiniryhmän systolinen verenpaine oli jo lähtötilanteessa erilainen. Tehoa arvioitiin vertailemalla absoluuttisia verenpaine-arvoja hoidon jälkeen sen sijaan, että olisi vertailtu verenpaine-eroja selinmakuulla ja seisoma-asennossa. Tätä ei pidetty hyväksyttävänä. Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi, että tutkimuspopulaatio, jossa oli vain jonkin lääkkeen aiheuttamaa ortostaattista hypotensiota sairastavia potilaita, ei ole edustava, eikä sen perusteella voida tehdä päätelmiä dihydroergotamiinin tehosta ortostaattista hypotensiota sairastavien potilaiden kokonaispopulaatiossa.

Lääkevalmistekomitea otti myös huomioon useiden myyntiluvan haltijoiden kannan, että näyttöä ei ole tarpeeksi tukemaan suun kautta otettavaa dihydroergotamiinia käyttöaiheen ”ortostaattinen hypotensio” osalta.

Lisäksi tieteellisen neuvonnan työryhmä (SAG) kokoontui lääkevalmistekomitean pyynnöstä joulukuussa 2012. Kokouksessa asiantuntijat keskustelivat oman kliinisen kokemuksensa perusteella siitä, onko tällä aineella vaikutusta ortostaattisen hypotension hoitoon. Kliinisen kokemuksensa perusteella ryhmä katsoi, että dihydroergotamiinia on käytetty vain harvoin ortostaattisen hypotension hoidossa, eikä siitä ole koitunut selvää hyötyä potilaille. Lisäksi oli käytetty valmisteiden laskimonsisäisesti annettavaa versiota eikä suun kautta otettavaa valmistetta, jota käsitellään tässä lausuntomenettelyssä. Näin ollen ryhmä katsoi, että saatavilla olevan näytön perusteella tätä ainetta ei tarvita ortostaattisen hypotension hoidossa, koska ei ole selkeää potilasjoukkoa, joka hyötymään siitä.

Käyttöaiheesta ”laskimoiden ja imusuonten vajaatoiminnan oireenmukainen hoito” on tehty vain muutama tutkimus. Avoimessa tutkimuksessa (Wenzel E. ja muut, 1989), joka tuli saataville alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen, käsitellään dihydroergotamiinin käyttöä laskimoiden vajaatoiminnan hoidossa. Kahtatoista potilasta, jotka sairastavat perifeeristä laskimoiden vajaatoimintaa, hoidettiin ensin laskimonsisäisellä dihydroergotamiinilla, ja sen jälkeen heille annettiin dihydroergotamiinia suun kautta viikon ajan. Vaikka voitiin osoittaa, että laskimoiden kapasiteetti, punasolujen virtaus hiussuoniin ja huippuvirtaus reaktiivisessa hyperemiassa pienenivät merkittävästi, lääkevalmistekomitea ei voinut tehdä johtopäätöksiä dihydroergotamiinin tehosta, koska tutkimuspotilaita oli hyvin vähän eikä tutkimuksessa ollut vertailuryhmää, ja siinä oli myös muita metodologisia rajoituksia.

Toimitetut tutkimukset ovat vanhoja, ja niiden metodologinen laatu on heikko: ne ovat vertailuryhmättömiä ja avoimia, ja niissä on vähän potilaita (n=12, Wenzel 1989, uusin tutkimus). Joissakin tutkimuksissa käytettiin laskimonsisäistä annostelua, joka ei kuulu tämän dihydroergotamiinia koskevan lausuntomenettelyn piiriin. Potilaiden sairautta ei ole määritelty tarkasti, eikä myöskään tehoa koskevia päätetapahtumia. Kliinisten päätetapahtumien oleellisuus on kyseenalainen. Lääkevalmistekomitea otti huomioon useiden myyntiluvan haltijoiden kannan, ettei suun kautta otettavan dihydroergotamiinin tehoa tukevaa näyttöä laskimoiden ja imusuonten vajaatoiminnan oireenmukaisessa hoidossa ole tarpeeksi, ja katsoi, ettei näiden tutkimustulosten perusteella voida tehdä tieteellistä johtopäätöstä dihydroergotamiinin tehosta.

Kliininen turvallisuus

Ergot-johdannaisien tiedetään voivan aiheuttaa fibroosia, etenkin sydänlappäfibroosia. Fibroosin ja serotoninergisen reseptorin ergot-johdannaisiin perustuvan aktivaation (etenkin 5-HT_{2B}-reseptorien) välistä suhdetta on kuvattu laajalti kirjallisuudessa. 5-HT_{2B}-reseptorien agonistina toimiminen saa aikaan proliferatiivisen vasteen, ja kyseistä reseptoria ilmentävät solut saavat aikaan mitotoisia ja johtavat näin fibrogeneesiin. Serotoninergisten reseptorien vaihteleva affiniteetti eri ergot-johdannaisille sekä käytetyt terapeuttiset annokset saattavat selittää sidekudosreaktioita koskevien ilmoitusten määrissä havaitut erot. Vaikka siis on farmakologisesti erittäin todennäköistä, että 5-HT_{2B}-reseptorien agonistina toimivat ergot-johdannaiset voivat aiheuttaa ”serotonergisen” läppävian, joka muistuttaa syöpäkasvainten tai muiden kudosten fibroottisten leesioiden aiheuttamaa läppävikaa, on muistettava, että osa ergot-johdannaisista ei ole 5-HT_{2B}-reseptorin agonisteja. Tästä syystä muita mekanismeja, fibroosi mukaan lukien, ei voida sulkea pois, ja vaikuttaa siltä, että fibroosin ja 5-HT_{2A}-

ja 5-HT_{1B}-reseptorien agonistina toimimisen välillä on syy-yhteys sekä mahdollinen vaikutus serotoniinin kuljettajaan.

Ilmoitettujen tapausten osalta lääkevalmistekomitea totesi, että tähän valmisteeseen liittyy aliraportoinnin ongelma, kun otetaan huomioon, miten kauan valmiste on ollut markkinoilla. Aliraportointia voidaan epäillä esiintyneen seuraavien seikkojen perusteella:

- Pitkään markkinoilla olleen valmisteen käytön aikana ilmenneitä haittavaikutuksia ilmoitetaan yleensä vähemmän.
- Fibroosi mainitaan useissa eurooppalaisissa valmisteyhteenvedoissa, ja odotettavissa olevat vaikutukset ovat usein aliraportoituja.
- Fibroosi on salakavala reaktio, joka ilmenee pitkään jatkuneen hoidon jälkeen ja jonka diagnosointi näin ollen viivästyy.

Lisäksi joidenkin myyntiluvan haltijoiden toimittamat turvallisuustiedot ovat epätäydellisiä (valmisteen arviointijakson ja markkinointijakson välillä on aukko), eikä voida sulkea pois, että tiedoista puuttuu tapauksia, joista on ilmoitettu ja jotka liittyvät näihin valmisteisiin.

Ranskassa vuonna 2011 tehdyn tutkimuksen perusteella on kahdeksan tapausta, joihin liittyy fibroottisia haittavaikutuksia, ja myyntiluvan haltijoiden ilmoittamista 75 tapauksesta 50:n on katsottu mahdollisesti liittyvän dihydroergotamiiniin, mukaan luettuina 24 tapausta, joissa ei ole oheistekijöitä. Yksi tapaus johtui potilaan aikaisemmista sairauksista, ja 25 tapauksessa ilmoitettiin muista lääkkeistä, joiden voitiin epäillä aiheuttaneen haittavaikutuksia: benfluoreksi (neljä tapausta), deksfenfuramiini (neljä tapausta), pergolidi (yksi tapaus), beetasalpaajat (yhdeksän tapausta), fenofibraatti (kaksi tapausta) ja ergot-johdannaisiin kuuluva lääke (kahdeksan tapausta). Näiden muiden lääkkeiden tiedetään aiheuttavan fibroosia. Lääkevalmistekomitea kuitenkin totesi, ettei beetasalpaajien katsota yleisesti aiheuttavan fibroosia. Joissakin julkaistuissa artikkeleissa niiden katsotaan aiheuttavan retroperitoneaalista fibroosia (*P. Meier ja muut, La fibrose rétroperitonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 n° 4 2003, s. 173–180*).

Ilmoitetuissa tapauksissa dihydroergotamiinin käyttöaihe on useimmiten migreeni tai päänsärky (30 potilasta), ja sitä on käytetty suositeltuna päiväannoksena. Kuten oli odotettavissa, fibroosi kehittyi pääasiassa naisille (68 prosenttia) pitkäaikaisen dihydroergotamiinihoidon (keskimäärin 9,1 vuotta) jälkeen, ja yleisimmin ilmoitettiin vatsakalvontakaista fibroosia (36 prosenttia). Seuraavaksi yleisin oli sydämeen liittyvä fibroosi (30 prosenttia) ja kolmanneksi yleisin keuhkopussin fibroosi (18 prosenttia).

Liki kaikki tapaukset olivat vakavia (93 prosenttia tapauksista, joissa vakavuus oli ilmoitettu), ja dihydroergotamiinihoito keskeytettiin 91 prosentissa tapauksissa (sikäli kuin tämä tieto on saatavilla). Tilanteen on ilmoitettu parantuneen tai potilaan toipuneen 57 prosentissa näistä tapauksista. Lääkevalmistekomitea kuitenkin totesi, että useimpien potilaiden kohdalla tilanteen paraneminen tai potilaan toipuminen oli havaittu kortikosteroidihoidon tai leikkauksen (läpän vaihto) jälkeen, ja valtaosassa tapauksia parantumista on ilmoitettu kliinisten oireiden perusteella (ei kuvantamistutkimusta).

Ilmoitetuissa tapauksissa haittavaikutusta on vaikea diagnosoida aikaisin (viiveellä ilmaantuvat oireet) ja niistä on todennäköisesti aliraportoitu. Kun lääkkeen todennäköisen farmakologisen profiilin lisäksi otetaan vielä huomioon, että lääkettä on käytetty hyväksyttynä annoksena, dihydroergotamiiniin katsotaan liittyvän vahvasti fibroottisten haittavaikutusten riski. Ja koska fibroosi on vakava henkeä uhkaava haittavaikutus, joka havaitaan pitkään kestäneen dihydroergotamiinihoidon jälkeen (koska sitä käytetään käyttöaiheissa, jotka edellyttävät pitkäkestoista hoitoa), tämä vaikuttaa valmisteiden hyöty-riskisuhteeseen.

Lisäksi kahdeksan uutta spontaania ilmoitusta, joista raportoitiin vuonna 2011 tehdyssä ranskalaisessa tutkimuksessa, osoittavat, että nyt käytössä olevat riskinpientämistoimet eivät riitä estämään fibroottisten haittavaikutusten riskiä.

Ergotismin riskin osalta myyntiluvan haltijoiden toimittama arviointi tapauksista ei ollut kattava, ja ergotismitapausten löytämiseksi käytetty menetelmä oli epäselvä useimpien myyntiluvan haltijoiden kohdalla. Joihinkin ergotismiin liittyviin oireisiin voivat vaikuttaa myös migreenioireet, jolloin niitä ei ilmoiteta lääkkeen haittavaikutukseksi. Myyntiluvan haltijat ovat kuitenkin ilmoittaneet yhteensä 134 tapausta, joissa ilmeni ergotismia tai mahdollisesti siihen liittyviä oireita.

Ergotismi on vakava reaktio, joka johtaa joissakin harvoissa ilmoitetuissa tapauksissa vaikeisiin jälkiseurauksiin, esimerkiksi amputaatioon tai paksusuolen osapoistoon. Tämä reaktio ilmeni nuorilla potilailla (ilmoitettujen tapausten keski-ikä: 41 vuotta) hieman sen jälkeen, kun dihydroergotamiinihoito

oli aloitettu (alle kaksi kuukautta, keskiarvo kaksi vuorokautta). Kyseisten haittavaikutusten vakavuutta ja niiden seurauksena olevaa kuolemantapausten mahdollisuutta on korostettava.

Ergotismin oireet on lueteltu kaikkien valmisteyhteenvedojen kohdissa 4.8 ja 4.9, ja kohdassa 4.4 ergotismi on määritelty seuraukseksi dihydroergotamiinin pitkittyneestä käytöstä tai suuresta annoksesta. Kaikkien valmisteiden osalta CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista dihydroergotamiinin kanssa (kohta 4.5), ja muiden osalta vasokonstriktiivisten aineiden samanaikainen käyttö on niin ikään vasta-aiheista. Kuitenkin yli puolet ilmoitetuista ergotismitapauksista on kuvattu ilmaantuneiksi muulloin kuin yliannostuksen yhteydessä tai käytettäessä vasta-aiheista lääkettä samanaikaisesti. Lisäksi vasta-aiheisen lääkkeen samanaikaiseen käyttöön liittyvien tapausten lukumäärä osoittaa, etteivät valmisteyhteenvedossa olevat tiedot ole riittäviä, jotta potilas välttyisi altistumasta vakavalle ergotismin riskille.

Ergotismi on siis ergot-johdannaisiin kuuluvien lääkkeiden haittavaikutus, jonka tiedetään hyvin ilmaantuvan yliannostuksen tai yhteisvaikutuksen yhteydessä. Kun otetaan huomioon, kuinka monta sellaista dihydroergotamiiniin liittyvää tapausta on, joissa on esiintynyt ergotismiin liittyviä oireita (joskin tapauksia on todennäköisesti jäänyt ilmoittamattakin) siitä huolimatta, että dihydroergotamiinia on käytetty suositusten mukaisesti (ei yliannostusta, ei vasta-aiheista lääkettä samanaikaisesti ja lyhytaikainen hoito), sekä suuri farmakologinen todennäköisyys ja syy-yhteyteen viittaava kronologia useimmissa tapauksissa, potilaiden katsotaan altistuvan suurelle ergotismin riskille, kun heitä hoidetaan dihydroergotamiinilla. Kun lisäksi muistetaan ergotismin ja sen seurausten vakavuus (jälkiseuraukset, leikkauksen tarve, amputaatio), ergotismin oireita saaneiden potilaiden nuori ikä ja se, että haittavaikutukset alkoivat pian lääkkeen käytön jälkeen, dihydroergotamiinin turvallisuusprofiili on erittäin kyseenalainen.

Lääkevalmistekomitea arvioi myyntiluvan haltijoiden ehdotukset riskinpientämistoimenpiteiksi. Niitä olivat käyttöaiheiden rajaaminen, suositus potilaiden tiiviistä seurannasta ja terveydenhuollon ammattilaisille osoitettava kirje. Vaikka jotkin ehdotetuista toimista saattavat auttaa siinä, että fibroosipotilaat tunnistetaan varhain, se voi olla kuitenkin liian myöhäistä, koska jotkin näistä vaikutuksista eivät enää korjaudu. Näin ollen komitea painotti, että ehdotetuilla toimilla ei voida välttää sitä, että joillekin potilaille kehittyy fibroosi ja ergotismi hoidon aikana.

Lääkevalmistekomitea on kaiken kaikkiaan sitä mieltä, että missään tilanteessa potilasta ei voida altistaa fibroosin tai ergotismin riskille, kun otetaan huomioon, että tietoa tämän lääkevalmisteen tehosta on erittäin vähän.

Hyöty-riskisuhde

Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei dihydroergotamiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ole suotuista direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti migreenin estossa, ortostaattisen hypotension hoidossa eikä laskimoiden ja imusuonten vajaatoiminnan oireenmukaisessa hoidossa.

Perusteet myyntilupien väliaikaiselle peruuttamiselle / myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea käsitteli direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön, joka koski ergot-johdannaisia sisältäviä lääkevalmisteiden käyttöä tietyissä käyttöaiheissa.
- Komitea arvioi myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot kokonaisuudessaan sekä tieteellisen neuvonnan työryhmän päätelmät.
- Komitea arvioi, että fibroosireaktioiden tai ergotismin ja suun kautta otettavan dihydroergotamiinin välistä mahdollista syy-seuraussuhdetta ei voida sulkea pois. Saatavilla olevat tiedot itse asiassa viittaavat syy-seuraussuhteeseen. Kyseisten haittavaikutusten vakavuutta ja niiden seurauksena olevaa kuolemantapausten mahdollisuutta on korostettava.
- Komitea katsoo, että näyttö suun kautta otettavan dihydroergotamiinin kliinisesti merkittävästä tehokkuudesta nyt arvioiduissa käyttöaiheissa on erittäin vähäistä, minkä vuoksi määritetty riski on suurempi kuin potilaille mahdollisesti koituva hyöty näissä käyttöaiheissa.

- Komitea katsoi, että suun kautta otettavien dihydroergotamiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde
 - ei ole suotuisa migreenipäänsäryn estämisessä
 - ei ole suotuisa ortostaattisen hypotension hoidossa
 - ei ole suotuisa laskimoiden ja imusuonten vajaatoiminnan oireenmukaisessa hoidossa.

Näin ollen direktiivin 2001/83/EY artiklan 116 mukaisesti lääkevalmistekomitea suosittelee

- liitteessä I esitettyjen dihydroergotamiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtojen muuttamista siten, että alla olevat käyttöaiheet (käyttöaiheen sanamuoto saattaa vaihdella valmiste- ja maakohtaisesti) sekä olennaiset viittaukset ko. käyttöaiheisiin poistetaan, kun valmisteiden myyntiluvassa on muita hyväksytyjä käyttöaiheita:
 - migreenipäänsäryn esto
 - ortostaattinen hypotensio
 - laskimoiden ja imusuonten vajaatoiminnan oireenmukainen hoito.
- myyntiluvan peruuttamista väliaikaisesti liitteessä I mainituilta dihydroergotamiinia sisältäviltä lääkevalmisteilta siinä tapauksessa, että muita käyttöaiheita ei ole hyväksytty osana niiden myyntilupaa. Jotta myyntilupien väliaikainen peruuttaminen voitaisiin kumota, myyntiluvan haltijoiden on määritettävä tietty potilasjoukko, jonka hoidossa valmisteiden hyöty on suurempi kuin sen riskit.