

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili suspenziju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, ako je primjenjivo, uzimajući u obzir odobrene indikacije za svaki proizvod

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijekova koji sadrže dihidroergotoksin (vidjeti Dodatak I)

Dana 18. siječnja 2012. Francuska je pokrenula postupak upućivanja u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za sljedeće lijekove koji sadrže derivate ergota: dihidroergokriptin/kofein, dihidroergokristin, dihidroergotamin, dihidroergotoksin i nikergolin. Nakon nacionalnog farmakovigilancijskog pregleda koji je proveden 2011., u novim spontanim prijavama podnesenim za neke od ovih lijekova navode se ozbiljni slučajevi fibroze i ergotizma, te je Francuska smatrala da ovo sigurnosno pitanje nije nadmašeno ograničenim dokazima o djelotvornosti. Od CHMP-a se stoga zahtijevalo da iznese svoje mišljenje o tome treba li zadržati odobrenje za stavljanje u promet lijekova koji sadrže derivate ergota, promijeniti ga ili suspendirati, a povezano s indikacijama navedenim u nastavku:

- simptomatsko liječenje kroničnog patološkog kognitivnog poremećaja i neurosenzornog poremećaja u starijih (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije)
- pomoćno liječenje intermitentne klaudikacije u simptomatskoj perifernoj bolesti okluzije arterija (PAOD stupanj II)
- pomoćno liječenje Raynaudovog sindroma
- pomoćno liječenje smanjenja oštine vida i poremećaja vidnog polja koji su vaskularnog podrijetla
- akutne retinopatije vaskularnog podrijetla
- profilaksa migrenske glavobolje
- ortostatska hipotenzija
- simptomatsko liječenje venolimfatičke insuficijencije

Dihidroergotoksin mezilat je ergot alkaloid, poznat pod nazivom kodergokrin mezilat i ergoloid mezilat, koji se sastoji od jednakih udjela mezilata dihidroergokornina, dihidroergokristina i dihidroergokriptina. U ovom trenutku nije jasan primarni mehanizam djelovanja dihidroergotoksina i drugih ergoloida. Djeluje kao agonist na dopaminergičke i serotoninergičke receptore, te kao antagonist za alfa-adrenoreceptore. Dihidroergotoksin modulira razine sinaptičkih neurotransmitera i povećava dotok krvi u mozak. U jednom se trenutku smatralo da je potonji mehanizam primaran način djelovanja na koji dihidroergotoksin primjenjuje kliničko djelovanje.

Iz odobrenih indikacija za lijekove koji sadrže dihidroergokriptin, sljedeći su lijekovi obuhvaćeni ovom procjenom te su odobreni u barem jednoj državi članici (specifične formulacije za indikaciju mogu varirati od lijeka do lijeka):

- simptomatsko liječenje kroničnog patološkog kognitivnog poremećaja i neurosenzornog poremećaja u starijih (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije)
- pomoćno liječenje Raynaudovog sindroma
- pomoćno liječenje smanjenja oštine vida i poremećaja vidnog polja koji su vaskularnog podrijetla
- profilaksa migrenske glavobolje
- simptomatsko liječenje venolimfatičke insuficijencije

Demencija i indikacije povezane s demencijom kao i akutno liječenje migrene nisu predmetom ovog postupka upućivanja.

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet predali su sve dostupne podatke o djelotvornosti iz kliničkih i opservacijskih ispitivanja uključujući podatke koji su postali dostupni nakon davanja početnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Nositelji odobrenja predali su također vlastite preglede i kritičke sažetke svih spontanih izvješća o fibrotičkim reakcijama (srčana s hipertenzijom plućne arterije ili bez nje, pulmonalna, pleuralna, peritonealna, retroperitonealna itd.) i ergotizmu za svoje lijekove koji sadrže derivate ergota. Pregled svih drugih dostupnih podataka (primjerice podataka iz literature, predkliničkih podataka i drugih kliničkih podataka uključujući podatke iz epidemioloških ispitivanja) koji su bili relevantni za procjenu rizika od fibroze prikazan je tamo gdje je bilo moguće.

CHMP je uzeo u obzir ukupne dostupne podatke o sigurnosti i djelotvornosti dihidroergotoksina.

Klinička djelotvornost

S obzirom na djelotvornost za indikaciju „*simptomatsko liječenje kroničnog patološkog, kognitivnog i neurosenzornog oštećenja u starijih (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije)*“, nositelji odobrenja su dostavili podatke prema potpodručjima bolesti kognitivnih funkcija: cerebrovaskularno oštećenje s arteriosklerozom, cerebrovaskularna insuficijencija i moždani udar; te ostali uzroci oštećenja u starijih/senilni osoba, primarno oštećenje ili oštećenje koje nije drugdje navedeno te psihoorganski sindrom. Nositelji odobrenja dostavili su niz dokumenata vezanih uz klinička ispitivanja djelotvornosti, dva pregleda (liječničko pismo, 1974., Mc Donald, 1979.) i jedan Cochraneov pregled (2009.). Cochraneov pregled nije od značaja za procjenu jer se usredotočio na demencije i simptome konzistentne s demencijom.

Publikacije o kliničkim podacima su zastarjele (od 1971. do 1995.). Većina publikacija nije relevantna (publikacije nisu dostavljene, ispitivanja su bila otvorena, nisu bila kontrolirana placebom i/ili su koristila intravenoznu primjenu dihidroergotoksin mezilata).

Tijekom postupka pregleda, nositelj odobrenja predložio je ograničavanje indikacije tako da ista glasi „simptomatsko liječenje kroničnog kognitivnog oštećenja u starijih (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije)“. U pojedinim ispitivanjima od 19 kliničkih ispitivanja, za koje se tvrdilo da podržavaju ovu ograničenu indikaciju, a koja su obuhvatila heterogene populacije, nisu dokazani značajni učinci dihidroergotoksina. U drugima su pak značajno poboljšane samo određene točke ljestvice za procjenu djelotvornosti. Problemi poput velikog broja odustajanja, nejasnih ili subjektivnih evaluacijskih kriterija i malog broja bolesnika također isključuju zaključak o djelotvornosti na temelju ovih podataka.

Dijagnostika i utvrđivanje porijekla kognitivnih oštećenja teški su zadaci moderne medicine. Vrlo je teško napraviti distinkciju između blagog ili umjerenog kognitivnog oštećenja i rane faze Alzheimerove bolesti ili drugih oblika demencije koristeći se aktualnim alatima za evaluaciju bolesnika. U ovim slučajevima, primjena dihidroergotoksina može odgoditi primjenu odgovarajućeg liječenja demencije.

CHMP je napomenuo da su bolesnici obuhvaćeni ispitivanjima imali različite simptome ili navodne dijagnoze, da je učinak uglavnom procijenjen na temelju subjektivnih rezultata, da su uočeni simptomi bili vrlo heterogeni, a rezultati nisu bili konzistentni u svim ispitivanjima i podaci nisu bili u korist djelovanja dihidroergotoksina u usporedbi s placebom. Stoga je mišljenje CHMP-a da se ne može donijeti zaključak o djelotvornosti dihidroergotoksina u indikaciji „adjuvansno simptomatsko liječenje kroničnog patološkog, kognitivnog i neurosenzornog oštećenja u starijih (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije)” ili bilo kojoj drugoj indikaciji.

U prosincu 2012. na zahtjev CHMP-a sazvana je znanstvena savjetodavna skupina (SAG) u okviru koje su stručnjaci, na temelju svog kliničkog iskustva, raspravljali o ulozi ove tvari u simptomatskom liječenju kroničnog patološkog, kognitivnog i neurosenzorskog oštećenja u starijih osoba (isključujući Alzheimerovu bolest i druge vrste demencija). Skupina je istaknula da se tražena indikacija više ne upotrebljava u kliničkoj praksi, te da s kliničkog stajališta nema aktualnog dokaza da postoji terapijska potreba za ovu djelatnu tvar u liječenju kognitivnog i neurosenzorskog oštećenja u starijih osoba.

Za indikaciju „*pomoćno liječenje Raynaudova sindroma*”, CHMP je napomenuo kako je indikacija za koju je nositelj odobrenja tražio odobrenje periferna vaskularna bolest te da je u pojedinim državama članicama pomoćno liječenje Raynaudova sindroma odobreno za dihidroergotoksin kao dio ove općenitije indikacije (primjerice „periferne vaskularne bolesti”). No, dostavljena ispitivanja procijenila su oralni dihidroergotoksin u vrlo heterogenih venskih bolesti: perifernoj i cerebrovaskularnoj insuficijenciji, kroničnom varikoznom ekcemu, vrijedu potkoljenice, varikoznim venama, venskoj insuficijenciji, cerebralno-vaskularnim lezijama, tromboflebitisu površinskih vena, sindromima nakon tromboflebitisa. Ova su ispitivanja bile slabe metodološke kvalitete: nekontrolirana, otvorenog dizajna i bez bilo kakvih dobro definiranih krajnjih točaka primarne djelotvornosti. Stoga CHMP nije mogao donijeti zaključke u vezi s koristi dihidroergotoksina u pomoćnom liječenju Raynaudova sindroma.

Dostavljeno je sedam kliničkih ispitivanja za indikaciju „*pomoćno liječenje smanjenja oštrine vida i poremećaja vidnog polja koji su vaskularnog podrijetla*”. Sva ova stara ispitivanja sadržavala su metodološke nedostatke. Pet ispitivanja bilo je nekontrolirano, otvorenog dizajna, bez bilo kakve dobro definirane objektivne primarne djelotvornosti, te su provedeni na bolesnicima s heterogenim poremećajima oka. Dva komparativna ispitivanja, koja su opisali nositelji odobrenja (Orma, 1958. i Vannas, 1958.), bila su slabe metodološke kvalitete. Nadalje, nisu bile dostupne informacije o točnom dizajnu ili randomizaciji u različitim testiranim grupama. Uz to, oba su ispitivanja uključila mali broj bolesnika (n=48 i n=62), i oba su bila kratkotrajna ispitivanja (1-5 mjeseci, odnosno 8 mjeseci), čije se kratko trajanje smatra neprimjerenim za evaluaciju ishoda bolesti spore progresije. Na temelju sveukupne dostavljene dokumentacije, CHMP je zaključio da su ispitivanja sadržavala značajne metodološke nedostatke koji isključuju bilo kakav zaključak o djelotvornosti proizvoda.

Za indikaciju „*profilaksa migrenske glavobolje*”, dvije su publikacije opisale dvostruko slijepo, aktivno ispitivanje o djelovanju dihidroergokriptina koje nije bilo kontrolirano placebom (dihidroergotoksin je spoj koji sadrži trećinu dihidroergokriptina). U ovom je ispitivanju dihidroergokriptin uspoređen s propranololom i flunarizinom. Usprkos činjenici da su propranolol i flunarizin priznati za profilaksu

migrene, izostanak placebo grupe ne dopušta donošenje zaključka o djelotvornosti dihidroergotoksina u indikaciji profilakse migrene.

Nadalje, u prosincu 2012. na zahtjev CHMP-a sazvana je znanstvena savjetodavna skupina (SAG) u okviru koje su stručnjaci, na temelju svog kliničkog iskustva, raspravljali o ulozi ove tvari u profilaksi migrenske glavobolje. Na temelju kliničkog iskustva, skupina je zaključila da ne postoji posebna populacija za koju bi liječenje ovom djelatnom tvari u profilaksi migrenske glavobolje imalo posebne koristi. Stoga, mišljenje je skupine da ne postoji jasno definirana populacija koja na nezadovoljavajući način odgovara na standardnu profilaksu migrene u slučaju kada postoji terapijska potreba za ovom tvari kao alternativnom/posljednjom linijom liječenja.

Nisu dostavljeni podaci u potporu indikacije „*simptomatsko liječenje venolimfatičke insuficijencije*“ te stoga CHMP nije mogao donijeti zaključke o djelotvornosti.

Klinička sigurnost

Uočeno je da su derivati ergota u stanju izazvati fibrozu, posebice fibrozu srčanog zaliska. U literaturi je detaljno opisan odnos između fibroze i aktivacije serotoninergičnih receptora, posebice receptora 5-HT_{2B}, izazvane derivatima ergota. Agonizam na receptore 5-HT_{2B} inducira proliferativni odgovor i mitogeničnost stanica koje eksprimiraju ovaj receptor što uzrokuje fibrogenezu. Ukupno gledano, promjenjivi afinitet za serotoninergične receptore s različitim derivatima ergota i korištenim terapijskim dozama može objasniti razlike uočene u razinama prijava fibrotičkih reakcija. Stoga čak i ako je uvelike farmakološki vjerojatno da derivati ergota koji djeluju kao agonisti receptora 5-HT_{2B} mogu potaknuti „serotoninergičnu“ bolest zalistaka sličnu onoj izazvanoj karcinoidnim tumorima ili fibrotičkim lezijama drugih tkiva, ne smije se zaboraviti da neki derivati ergota nisu agonisti receptora 5-HT_{2B}. Stoga se ne mogu isključiti drugi mehanizmi koji uključuju fibrozu što ukazuje na uzročnu vezu između fibroze i agonizma 5-HT_{2A} i 5-HT_{1B} receptora te također vjerojatni učinak na serotoniniskog prijenosnika.

Podaci iz prijavljenih slučajeva fibroze (n=9) ograničeni su pa se iz njih ne mogu izvući čvrsti zaključci, međutim nije moguće isključiti sposobnost dihidroergotoksina da uzrokuje fibrotičku reakciju, koja je lokalizirana u retroperitonealnom, pulmonalnom i srčanom području na temelju odsustva bilo koje druge etiologije za pojedine procijenjene slučajeve i mehanizme djelovanja derivata ergota. Nadalje, prijavljena su tri na devet slučajeva tijekom francuskog ispitivanja na području farmakovigilancije koje je provedeno 2011., što dokazuje da trenutno primjenjive mjere za smanjivanje rizika nisu dostatne kako bi se spriječio rizik od fibrotičkih reakcija.

Nadalje, dihidroergotoksin se sastoji od dihidroergokriptina i dihidroergokristina, za koje se također smatra da su povezani s izazivanjem fibrotičkih reakcija.

Na temelju ovih podataka i farmakološke vjerojatnosti, smatra se da je dihidroergokriptin povezan s fibrotičkim reakcijama. Štoviše, potrebno je istaknuti težinu takvih štetnih događaja, njihov potencijalno smrtonosni ishod i povećani rizik za bolesnike od razvoja fibrotičkog poremećaja uz dugotrajnu primjenu u skladu s odobrenim indikacijama.

Nisu navedene prijave ergotizma, no CHMP smatra upitnom primjerenost metode prikupljanja podataka (primjerice metoda nije iscrpna te je stoga neuvjerljiva). Konkretnije, CHMP je naveo da su osim „ergotizma“ drugi preferirani uvjeti također povezani sa simptomima ergotizma (primjerice parestezijom, formikacijom, zujanjem u ušima, intestinalnom/cerebrovaskularnom/perifernom ishemijom/ishemijom jezika, anginom pektoris, koronaropatijom, boli u prsima, mučninom, povraćanjem, proljevom, abdominalnom bol, osjetom na hladnoću, trombozom, moždanim udarom, gangrenom, nekrozom, vazokonstrikcijom/vazospazmom, cijanozom, mialgijom, mišićnim grčevima, boli u ekstremitetima, vrtoglavicom, hipoestezijom, utrnulošću, glavoboljom, konfuzijom, halucinacijama). Nadalje, u literaturi su prijavljeni ozbiljni slučajevi perifernih vazokonstriktivnih simptoma.

CHMP je razmotrio prijedloge nositelja odobrenja za mjere smanjenja rizika. Oni uključuju promjenu statusa propisivanja, ograničeno trajanje liječenja u određenim uvjetima, što kontraindicira lijek u bolesnika s prethodno postojećom fibrozom ili u vezi s drugim lijekovima, izdavanje pisma liječnicima u kojem se ističe rizik, lista provjere za propisivače te farmakološka i in vitro ispitivanja afiniteta lijeka prema podklasi receptora 5-HT. Iako neke od predloženih mjera mogu pomoći u identifikaciji bolesnika s prethodno postojećom fibrozom, relevantnih konkomitantnih lijekova i povećanog rizika, Povjerenstvo je istaknulo da ove mjere nisu dostatne kako bi se u pojedinih bolesnika izbjegao razvoj fibroze i ergotizma tijekom liječenja.

Ukupno gledano, CHMP je smatrao da nijedna situacija ne može opravdati izlaganje bolesnika riziku od fibroze i ergotizma uzimajući u obzir vrlo ograničene podatke o djelotvornosti.

Omjer koristi i rizika

Povjerenstvo je zaključilo da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže dihidroergokristin nije povoljan u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ za simptomatsko liječenje kroničnog, patološkog kognitivnog i neurosenzorskog oštećenja u starijih (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije), za pomoćno liječenje Raynaudova sindroma, za pomoćno liječenje smanjenja oštine vida i poremećaja vidnog polja koji su vaskularnog porijekla, za profilaksu migrenske glavobolje i za simptomatsko liječenje venolimfatičke insuficijencije.

Postupak ponovnog pregleda

Nakon usvajanja mišljenja CHMP-a tijekom sastanka CHMP-a u lipnju 2013., zaprimljen je zahtjev za ponovni pregled koji je dostavio jedan od nositelja uključenih u postupak. Područje ponovnog pregleda bilo je usredotočeno na ponovnu ocjenu omjera koristi i rizika dihidroergotoksina u ograničenoj indikaciji predloženoj od nositelja odobrenja, a koja glasi „*simptomatsko liječenje kognitivnog oštećenja u starijih, isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije*“.

CHMP je pregledao sve dostupne podatke dostavljene u prilog koristi i sigurnosti dihidroergotoksina te je razmotrio prethodno ograničenu indikaciju predloženu od nositelja odobrenja.

CHMP je istaknuo da se „*kronično kognitivno oštećenja, isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije*” ne smatra opće prihvaćenom definicijom patološkog stanja koje bi trebalo imati korist od liječenja.

CHMP je ponovio da su ispitivanja dostavljena u prilog djelotvornosti dihidroergotoksina bila objavljena u sedamdesetim i osamdesetim godinama, te da postoji rizik od pristranosti publikacija i da ispitivanja imaju nekoliko ograničenja. Uistinu, heterogenost dostavljenih ispitivanja je takva da se ne mogu izvući nikakvi zaključci. CHMP je zaključio da ova ispitivanja nisu osigurala čvrste dokaze koji podupiru djelotvornost dihidroergotoksina u predložene ciljne populacije. Nadalje, činjenica da su ova ispitivanja provedena prije mnogo godina daje povoda za metodološku zabrinutost uzimajući u obzir napredak u metodama kliničkog ispitivanja i promjene koje su nastupile tijekom vremena u definiciji demencije/stanja koja prethode demenciji. Stoga je i dalje nejasno je li ispitana populacija u odabranim kliničkim ispitivanjima reprezentativna za predloženu indikaciju. Slijedom navedenog, i dalje ostaje zabrinutost u pogledu heterogenosti ispitane populacije. Nadalje, ispitivanja koja navode pozitivne rezultate tvrde da postoji poboljšanje u različitim parametrima ljestvica čija je namjena vrednovanje važnih aspekata oštećene kognicije. Korištene ljestvice uvelike su se temeljile na subjektivnoj procjeni, a ne na formalnom testiranju. Ishod u različnim komponentama uključenim u ove alate procjene uvelike varira od ispitivanja do ispitivanja te nije moguće donijeti općenite zaključke o razmjeru djelovanja ni o kliničkom značaju.

U svjetlu prethodno navedenog, mišljenje je CHMP-a da dostavljena ispitivanja nisu mogla pokazati da dihidroergotoksin ima klinički značajan učinak na bolesnike s kognitivnim oštećenjem.

CHMP je napomenuo da je incidencija nuspojava kod primjene dihidroergotoksina (primjerice retroperitonealna fibroza, pulmonalna fibroza, srčana valvulopatija, ergotizam) koje su prijavili nositelji odobrenja niska. No, CHMP je također napomenuo da je nositelj odobrenja dostavio informacije samo za svoj lijek (Hydergine), te kako je izgledno da je nositelj odobrenja dostavio premalo prijava.

Mišljenje je CHMP-a da, iako je rizik od fibrotičkih reakcija i ergotizma povezan s dihidroergotoksinom rijedak, isti je utvrđen i ovo su ozbiljne nuspojave s mogućim smrtnim ishodom.

CHMP je ocijenio mjere smanjivanja rizika koje predlaže nositelj odobrenja. Općenito gledano, CHMP je ponovio da Povjerenstvo ne smatra učinkovitima mjere smanjivanja rizika koje predlaže nositelj odobrenja s obzirom na smanjivanje rizika od fibrotičkih reakcija i ergotizma. Fibrotičke reakcije povezane su s kroničnom primjenom derivata ergota te, iako je broj prijava za dihidroergotoksin mali, rizik je dovoljno ozbiljan da se ne odbacuje posebice ako se uzme u obzir potencijalna primjena u dugotrajnom liječenju u široke populacije bolesnika.

Nadalje, CHMP je sazvao novi sastanak znanstvene savjetodavne skupine (SAG-a) koji je održan 16. listopada 2013. SAG se jednoglasno složio da ne postoji distinktivan klinički entitet za kognitivno oštećenje bez demencije (CIND), te da su se dijagnostički kriteriji i definicije promijenile tijekom vremena, a da ova formulacija ne odgovara trenutnoj klinički definiranoj grupi. Nadalje, mišljenje je SAG-a da su dokazi koje je dostavio nositelj odobrenja slabe kvalitete. Prema mišljenju SAG-a, *a priori* se ne isključuje da prema aktualnim kriterijima lijek može biti djelotvoran u podgrupi dobro definiranih bolesnika, no to se ne može utvrditi na temelju dostavljenih informacija, koje uključuju izrazito heterogenu populaciju bolesnika i parametre ishoda ispitivanja. Općenito, lijekovi ispitani u prodromalnoj fazi demencije morali bi demonstrirati poboljšanje u kognitivnoj funkciji, te, dodatno,

odgoditi progresiju demencije. Općenito, SAG nije suglasan s definicijama indikacije i ciljne populacije predloženima od nositelja odobrenja.

U svjetlu prethodno navedenog, Povjerenstvo je zaključilo da postoji rizik od rijetke, no ozbiljne fibrotičke reakcije i ergotizma povezanih s liječenjem dihidroergotoksina. Povjerenstvo je mišljenja da je dokaz klinički značajne djelotvornosti dihidroergotoksina u predloženoj indikaciji „*simptomatsko liječenje kognitivnog oštećenja u starijih, isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije*” vrlo skroman. Stoga, demonstrirana korist za bolesnike u predloženoj indikaciji ne nadmašuje prethodno utvrđeni rizik. Povjerenstvo je smatralo predložene mjere smanjivanja rizika neučinkovitima za smanjivanje rizika za dvije istaknute reakcije (fibrozu i ergotizam) u širokoj indikaciji predloženoj od nositelja odobrenja. Stoga je Povjerenstvo zaključilo da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže dihidroergotoksin nije povoljan u indikaciji „*simptomatsko liječenje kognitivnog oštećenja u starijih, isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije*”.

Razlozi za izmjenu /suspenziju uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Budući da:

- Povjerenstvo je razmotrilo postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže derivate ergota u dotičnim indikacijama.
- Povjerenstvo je uzelo u obzir ukupne podatke koje su podnijeli nositelji odobrenja i ishod vijećanja znanstvenih savjetodavnih skupina.
- Povjerenstvo smatra da se moguća uzročna veza između fibrotičkih reakcija ili ergotizma i dihidroergotoksina ne može isključiti. Dostupni podaci zapravo ukazuju na takvu uzročnu vezu. Istaknuta je ozbiljnost takvih štetnih događaja i njihov mogući smrtni ishod.
- Mišljenje je Povjerenstva da su dokazi značajne kliničke djelotvornosti dihidroergotoksina u trenutno procijenjenim indikacijama kao i u indikacijama predloženima od nositelja odobrenja u ponovnom pregledu vrlo ograničeni, te da je stoga moguća dobrobit za bolesnike u ovim indikacijama nadmašena prethodno utvrđenim rizikom.
- Povjerenstvo je zadržalo svoje mišljenje da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže dihidroergotoksin:
 - nije povoljan za simptomatsko liječenje kroničnog patološkog kognitivnog i neurosenzornog oštećenja kod starijih (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije) te u kasnije predloženoj indikaciji „*simptomatsko liječenje kognitivnog oštećenja u starijih, isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije*”;
 - nije povoljan za pomoćno liječenje Raynaudova sindroma;
 - nije povoljan za pomoćno liječenje smanjenja oštine vida i poremećaja vidnog polja koji su vaskularnog podrijetla;
 - nije povoljan za profilaksu migrenske glavobolje;
 - nije povoljan za simptomatsko liječenje venolimfatičke insuficijencije.

Stoga, CHMP ostaje pri svojem mišljenju od 27. lipnja 2013. Te, slijednom navedenog, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, CHMP preporučuje:

- izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže dihidroergotoksin, a koji su navedeni u Dodatku I, brisanje u nastavku navedenih indikacija iz Informacija o lijeku (specifične formulacije mogu varirati od lijeka do lijeka i od zemlje do zemlje) kao i svih relevantnih referenci za ove indikacije u Informacijama o lijeku kada postoje druge terapijske indikacije odobrene kao dio njihova odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
 - simptomatsko liječenje kroničnog patološkog kognitivnog poremećaja i neurosenzornog poremećaja u starijih (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije)
 - pomoćno liječenje Raynaudovog sindroma
 - pomoćno liječenje smanjenja oštine vida i poremećaja vidnog polja koji su vaskularnog podrijetla
 - profilaksa migrenske glavobolje
 - simptomatsko liječenje venolimfatičke insuficijencije;
- suspenziju odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže dihidroergotoksin navedenih u Dodatku I u slučaju da nisu odobrene nikakve dodatne indikacije kao dio njihovog odobrenja za stavljanje u promet. Kako bi se ukinula suspenzija, nositelji odobrenja moraju utvrditi specifičnu populaciju bolesnika za koje dobrobiti premašuju rizik.