

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő változásnak és a forgalomba hozatali engedélyek
visszavonásának (amennyiben szükséges) az indoklása, figyelembe véve az
egyes készítmények jóváhagyott indikációit**

Tudományos következtetések

A dihidroergotamint tartalmazó gyógyszerek tudományos értékelésének átfogó összegzése (lásd I. melléklet)

2012. január 18-án Franciaország betérjesztést nyújtott be a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében az alábbi ergot-származékokat tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan: dihidroergokriptin/koffein, dihidroergokrisztin, dihidroergotamin, dihidroergotoxin és nicergolin. Egy 2011-ben lefolytatott nemzeti farmakovigilanciái ellenőrzést követően ezen készítmények némelyikével kapcsolatosan beérkezett új spontán bejelentések súlyos fibrózissal és ergotizmusról számoltak be, és Franciaország úgy ítélte meg, hogy a korlátozottan bizonyított hatásosság nem haladja meg ezt a biztonságossági aggályt. Ezért a CHMP véleményét kérték annak tekintetében, hogy az ergot-származékokat tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének fenntartása, módosítása, felfüggesztése vagy visszavonása szükséges-e az alább ismertetett indikációkban:

- Időskori krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoros károsodás tüneti kezelése (az Alzheimer-kór vagy egyéb demenciák kivételével)
- A claudicatio intermittens kiegészítő kezelése tünetekkel járó perifériás artériás elzáródásos betegség (II. stádium) esetén
- A Raynaud-szindróma kiegészítő kezelése
- A feltehetően érrendszeri eredetű látásélesség-csökkenés és látómezővel kapcsolatos zavarok kiegészítő kezelése
- Érrendszeri eredetű akut retinopátiák
- A migrénes fejfájás megelőzése
- Ortostatikus hipotónia
- A vénás-nyirokkeringési elégtelenség tüneti kezelése

A dihidroergotamin-mezilát (dihidroergotamin - DHE) egy félszintetikus ergotamin-származék. Már régóta alkalmazzák a migrén kezelésére vazokonstriktor hatása alapján, amely az ergotaminénál enyhébb. A migrén preventív kezelésében a dihidroergotamint szájon át alkalmazzák, hosszú távon. A migrén akut kezelésében parenterálisan vagy orrspray formájában alkalmazzák, a szájon át alkalmazott változatlan hatóanyag alacsony biohasznosulása miatt.

A dihidroergotaminnak a migrénes roham akut kezelésében mutatott hatásosságát ez a betérjesztés nem érinti és nem tárgyalja. Ehhez hasonlóan a szubkután, intramuszkuláris vagy intravénás injekcióban vagy orrspray formájában alkalmazott dihidroergotamin hatásosságára sem vonatkozik ez a betérjesztés és azt nem tárgyalja.

A dihidroergotamint tartalmazó gyógyszerek jóváhagyott indikációi közül azok, amelyeket a jelen betérjesztési eljárás érint és legalább egy tagállamban engedélyezve vannak, az alábbiak (az indikáció megfogalmazása készítményenként eltérő lehet):

- A migrénes fejfájás megelőzése
- Ortostatikus hipotónia
- A vénás-nyirokkeringési elégtelenség tüneti kezelése

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai benyújtották a klinikai vizsgálatokból és megfigyeléses vizsgálatokból származó valamennyi rendelkezésre álló hatásossági adatot, beleértve azokat az adatokat is, amelyek a forgalomba hozatal első engedélyezését követően láttak napvilágot. A forgalomba hozatali engedély jogosultjai emellett benyújtották az ergot-származékokat tartalmazó gyógyszereikkel összefüggésben előforduló fibrózisos reakciókról (szívvel összefüggő fibrózis pulmonális hipertóniával vagy anélkül, pulmonális, pleurális, peritoneális, retroperitoneális stb.) és ergotizmusról érkezett spontán bejelentésekről készített saját áttekintéseiket és kritikai összefoglalókat. Ahol lehetőség volt rá, benyújtották a fibrózis kockázatának értékelésére vonatkozóan rendelkezésre álló összes többi adat (azaz a szakirodalmi, preklinikai és egyéb klinikai adatok, így az epidemiológiai vizsgálatok) áttekintését is.

A CHMP a dihidroergotamin biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatban rendelkezésre álló valamennyi adatot mérlegelte.

Klinikai hatásosság

A „*migrénes fejfájás megelőzése*” indikáció hatásossági oldalára vonatkozóan néhány randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, vagy kettős-vak, placebo-kontroll nélküli és nyílt vizsgálatból származó adatok állnak rendelkezésre, amelyek többségét a forgalomba hozatal első engedélyezése után folytatták le.

A kettős-vak, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatok régiek voltak és általában nem a jelenlegi korszerű módszertan szerint végezték el ezeket. A résztvevő betegek száma alacsony volt, a kezelés időtartama túlságosan rövid, az alkalmazott klinikai hatásossági paraméterek pedig nem feleltek meg a migrén kezelésére használt gyógyszerek klinikai vizsgálatára vonatkozó európai iránymutatásoknak.

Az egyetlen közelmúltban lefolytatott, megfelelő elrendezésű nagy vizsgálatban (kettős-vak, placebo-kontrollos, 5 hónapos kezelést értékelő vizsgálat), amelynek eredményei a forgalomba hozatal első engedélyezését követően váltak hozzáférhetővé (PROMISE vizsgálat), a dihidroergotamin hatásossága a migrén megelőzésében nem igazolódott, mert nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a dihidroergotamin és a placebo között. Összesen 363 alanyt kezeltek dihidroergotaminnal vagy placebóval 4 hónapig, egy 1 hónapos placebo „bevezetés” után. A migrénes rohamok gyakorisága (az elsődleges hatásossági kritérium) tekintetében nem volt statisztikailag szignifikáns eltérés (dihidroergotamin csoport $-1,84 \pm 1,55$) vs. placebo csoport $-1,67 \pm 1,49$) ($p=0,220$). A kezelésre reagálók százalékos aránya (61,1% a dihidroergotamin csoportban és 55,9% a placebo csoportban) tekintetében a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns.

Egy post-hoc elemzést végeztek el a funkcionális károsodásban szenvedő és csökkent életminőségű (QOL) betegek alcsoportjában ($n=288$) (a Migraine Specific Quality of Life (migrénnel összefüggő életminőség), MSQ<80 alapján). A 4 hónapos kezelés után a roham gyakorisága $2,0 \pm 1,6$ ($-60,0\%$) arányban csökkent a dihidroergotaminnál, és $1,7 \pm 1,5$ ($-48,8\%$) arányban a placebónál ($p = 0,014$ az egymáshoz viszonyított változásra vonatkozóan). A placebohoz képest nem figyeltek meg szignifikáns javulást a változatlan életminőségű betegek alcsoportjában. Ebben a vizsgálatban a dihidroergotamin hatásossága a migrén megelőzésében nem igazolódott, figyelembe véve, hogy nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az dihidroergotamin és a placebo között a migrénes rohamok gyakoriságának csökkenése (elsődleges hatásossági kritérium) tekintetében a populáció összességében.

A szakirodalmi adatok azt jelzik, hogy a szájon át alkalmazott dihidroergotamin esetlegesen hatásos lehet a migrén megelőzésében, de a konkrét tudományos bizonyíték továbbra sem elégséges. Kevés bizonyíték áll rendelkezésre kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokból, és ezek a vizsgálatok sem adnak egységes képet a szájon át alkalmazott ergotamin placebohoz vagy más hatóanyagokhoz viszonyított hatásosságával kapcsolatban a migrén megelőzésében, mivel pozitív és negatív eredményekről egyaránt beszámoltak.

Összegzésképp, a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott vizsgálatokat nem korszerű módszertan szerint folytatták le. A résztvevő betegek száma kicsi, a kezelés időtartama pedig túl rövid volt. Az egyetlen közelmúltban lefolytatott, megfelelő elrendezésű nagy vizsgálatban (PROMISE vizsgálat) nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a dihidroergotamin és a placebo között a migrénes rohamok gyakoriságának csökkenése (elsődleges hatásossági kritérium) tekintetében a populáció összességében.

Ezenkívül, a CHMP kérésére egy tudományos tanácsadó csoportot (SAG) hívtak összes 2012 decemberében, amelynek keretében a szakértők saját klinikai tapasztalataik alapján megbeszélték, hogy ez a hatóanyag ténylegesen szerepet játszik-e a migrénes fejfájás megelőzésében. A csoport klinikai tapasztalatai alapján megállapította, hogy nincs olyan speciális betegcsoport, akik számára előnyt jelentene az ezen hatóanyaggal való kezelés a migrénes fejfájás megelőzésében. Ezért a csoport azon a véleményen volt, hogy nincs olyan egyértelműen meghatározható betegcsoport, akik nem megfelelően reagálnak a szokásos migrén profilaxisra, és ahol így alternatív/utolsóvonalszerű kezelésként terápiás igény merülne fel erre a hatóanyagra.

Az „*ortostatikus hipotónia*” indikációra vonatkozóan benyújtott vizsgálatokat a CHMP úgy ítélte meg, hogy módszertani szempontból nem megfelelők: ezek főként kontroll nélküli vizsgálatok voltak, mindössze 1 volt közülük kettős-vak vizsgálat, de kisszámú beteggel. Egyes vizsgálatok az injekciós gyógyszerformát vagy a javasoltnál nagyobb adagot (maximum napi 42 mg, napi 10 mg helyett) értékelték. A betegcsoport heterogén volt, illetve pszichotróp gyógyszeres kezelés okozta hipotóniában szenvedő betegeket vizsgáltak. Ezekben a vizsgálatokban a dihidroergotamin csak injekciós formában vagy az engedélyezettől nagyobb adagokban mutatott némi hatásosságot. Az engedélyezett, szájon

át alkalmazott adagok a hatóanyag alacsony biohasznosulása miatt gyenge hatásúak vagy teljesen hatástalanok voltak.

Mindössze egy vizsgálat (Thulesius, 1986) igazolta a felállás utáni hirtelen vérnyomásesés placebohoz viszonyított szignifikáns enyhülését napi 10 mg dihidroergotamin mellett, pszichotróp gyógyszeres kezelés okozta hipotóniában szenvedő betegeknél; e vizsgálat eredményei a forgalomba hozatal első engedélyezése után váltak hozzáférhetővé. Ennek a vizsgálatnak az elrendezését a CHMP elfogadhatónak tekintette (ez kontrollós, randomizált, kettős-vak vizsgálat volt), a vizsgált csoport méretét azonban kicsinek találta ($n=58$). Ezenkívül a betegeket abban az esetben választották be, ha a szisztolés vérnyomáscsökkenés több mint 10 Hgmm volt, ami nem felel meg az ortostatikus hipotónia meghatározott definíciójának (a kiindulási értékhez viszonyított legalább 20 Hgmm-es csökkenés). A placebo- és a dihidroergotamin-csoport szisztolés vérnyomása már a kiinduláskor eltérő volt. A hatásosságot a kezelés után mért vérnyomás abszolút értékének összehasonlításával értékelték, nem pedig a fekvő és az álló helyzetben mért vérnyomások közötti különbségek összehasonlításával, ami nem tekinthető elfogadhatónak. A CHMP azt is megállapította, hogy a kizárólag gyógyszer okozta ortostatikus hipotóniában szenvedő betegekből álló vizsgálati populáció nem reprezentatív ahhoz, hogy a dihidroergotamin hatásosságával kapcsolatban az ortostatikus hipotóniás betegek általános csoportjára vonatkozóan következtetéseket lehessen levonni.

A CHMP figyelembe vette továbbá több forgalomba hozatali engedély-jogosult azon álláspontját, hogy nincs elegendő bizonyíték a szájon át alkalmazott dihidroergotamin ortostatikus hipotónia javallatának alátámasztására.

Ezenkívül, a CHMP kérésére egy tudományos tanácsadó csoportot (SAG) hívtak összesen 2012 decemberében, amelynek keretében a szakértők saját klinikai tapasztalataik alapján megbeszélték, hogy ez a hatóanyag ténylegesen szerepet játszik-e az ortostatikus hipotónia kezelésében. A csoport klinikai tapasztalatai alapján megállapította, hogy a dihidroergotamint csak ritkán alkalmazzák az ortostatikus hipotónia kezelésére anélkül, hogy a betegek számára ez egyértelműen előnyös lenne. Emellett a készítmény iv. gyógyszerformája volt az, amit alkalmaztak, nem a szájon át adott forma, amelyre ez a betejesztési eljárás vonatkozik. Ezért a csoport azon a véleményen volt, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján erre a hatóanyagra nincs szükség, mivel nincs olyan egyértelműen meghatározható betegcsoport, amely számára ez előnyös lenne.

A „*vénás-nyirokkeringési elégtelenség tüneti kezelése*” indikációra vonatkozóan nagyon kevés vizsgálatot végeztek. A forgalomba hozatal első engedélyezését követően hozzáférhetővé vált nyílt vizsgálat (Wenzel-E és mtsai., 1989) a dihidroergotamin vénás elégtelenségben való alkalmazását tárgyalta. Tizenkét perifériás vénás elégtelenségben szenvedő beteget kezeltek először intravénás dihidroergotaminnal, majd hetente egyszer szájon át alkalmazott dihidroergotaminnal. Noha a vénás kapacitás, a kapillárisokon átáramló vörösvérsejtek és a csúcsáramlási reaktív hiperémia jelentős csökkenése igazolódott, a nagyon kicsi betegcsoport, a kontroll nélküli elrendezés és az egyéb módszertani korlátok miatt a CHMP nem tudott következtetéseket levonni a dihidroergotamin hatásosságával kapcsolatban.

A benyújtott vizsgálatok régiek és módszertani szempontból nem megfelelőek: kontroll nélküli, nyílt elrendezésű vizsgálatok, alacsony betegszámmal ($n=12$ a Wenzel-féle, 1989-es vizsgálatban, amely a legutolsó vizsgálat). Egyes vizsgálatokat az intravénás gyógyszerformával végeztek, amelyre a dihidroergotaminnal kapcsolatos jelen betejesztési eljárás nem vonatkozik. Sem a betegség, sem a hatásossági végpontok nincsenek megfelelően meghatározva. A klinikai végpontok relevanciája megkérdőjelezhető. A CHMP figyelembe vette továbbá több forgalomba hozatali engedély jogosultjának azon álláspontját, hogy nincs elegendő bizonyíték a szájon át alkalmazott dihidroergotamin „*vénás-nyirokkeringési elégtelenség tüneti kezelése*” javallatának alátámasztására, és azon a véleményen volt, hogy ezen vizsgálati eredmények alapján nem vonható le következtetés a dihidroergotamin hatásosságára vonatkozóan.

Klinikai biztonságosság

Az ergot-származékokról ismert, hogy fibrózist, különösen szívbillentyű-fibrózist okozhatnak. A fibrózis és a szerotoninerg receptorok, különösen az 5-HT_{2B} receptorok ergot-származékok által kiváltott aktivációja közötti összefüggést a szakirodalom részletesen tárgyalja. Az 5-HT_{2B} receptor agonizmus proliferatív válaszreakciót és mitózist vált ki azokban a sejtekben, amelyek ezt a receptort hordozzák, ami fibrogenézishez vezet. Általában elmondható, hogy a fibrózis reakciók bejelentési gyakoriságában megfigyelt különbségek a különböző ergot-származékok szerotoninerg receptorok iránt mutatott eltérő affinitásából és az alkalmazott különböző terápiás dózisokból adódnak. Ezért, bár farmakológiai szempontból kézenfekvő, hogy az 5-HT_{2B} receptor agonista ergot-származékok hasonló „szerotonerg”

billentyűbetegséget okoznak, mint a karcinoid tumorok vagy az egyéb szövetek fibrotikus elváltozásai, nem szabad megfeledkezni arról, hogy egyes ergot-származékok nem 5-HT_{2B} receptor agonisták. Ezért nem zárható ki az sem, hogy a fibrózist más mechanizmus váltja ki, ami felveti a fibrózis és az 5-HT_{2A} és 5-HT_{1B} receptor agonizmus közötti ok-okozati összefüggés, valamint a szerotonin-transzporterre gyakorolt kézenfekvő hatás lehetőségét.

A bejelentett esetek tekintetében a CHMP problémaként állapította meg, hogy a készítmény forgalmazásának időtartamát tekintve csekély számú bejelentés érkezett. A túlságosan kevés számú bejelentés ténye az alapján gyanítható, hogy:

- Egy hosszú ideje forgalmazott készítmény mellékhatásait általában kevésbé jelentik be;
- A fibrózis jelenleg több európai alkalmazási előírásban szerepel, és a várható reakciókat gyakran kevésbé jelentik be;
- Ugyanakkor a fibrózis egy lassan kialakuló és alattomos reakció, amely hosszú kezelés után alakul ki, így gyakran későn diagnosztizálják.

Emellett a forgalomba hozatali engedély jogosultjai közül néhány által benyújtott biztonságossági adatok hiányosak (eltérés van az ellenőrzési időszak és a készítmény forgalmazásának időszaka között), és nem zárható ki, hogy azokból hiányoznak egyes, a készítményekkel kapcsolatban bejelentett esetek.

Egy 2011-ben elvégzett francia felmérés során összesen 8 fibrózisos esetet találtak, és a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott 75 eset közül 50 tekinthető úgy, hogy potenciálisan összefüggnek a dihidroergotaminnal, beleértve 24 olyan esetet is, ahol nem volt más oki tényező. Egy esetben a kórtörténetben szerepelt egyéb oki tényező, 25 esetben pedig a bejelentés szerint más gyanús gyógyszerek is szerepet játszhattak, mégpedig a benfluorex (4 eset), dexfenfluramin (4 eset), pergolid (1 eset), béta-blokkoló (9 eset), fenofibrát (2 eset) és ergot-származék gyógyszer (8 eset). Ezekről az egyidejűleg adott gyanús gyógyszerekről ismert, hogy fibrózist okoznak. A CHMP azonban megjegyezte, hogy a béta-blokkolókról nem elismert széles körben, hogy fibrózist okoznak. Egyes publikált szakirodalmi cikkek szerint retroperitoneális fibrózist okoznak (*P. Meier et al, La fibrose rétroperitonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 n° 4 2003, pp. 173-180*).

A jelentett esetekben a dihidroergotamint általában migrénre vagy fejfájásra (30 beteg) írták fel és a javasolt napi dózisban alkalmazták. A várokozásoknak megfelelően a fibrózis főként nőbetegeknél (68%) fordult elő, hosszú távú (átlagosan 9,1 évig tartó) dihidroergotamin-kezelés után, és a fibrózisos reakció leggyakoribb típusa a retroperitoneális (36%) fibrózis volt, ezt követte a kardiális (30%) és a pleurális (18%) fibrózis.

Szinte minden eset súlyos volt (azon esetek 93%-ánál, ahol a súlyosság szerepelt a jelentésben), a dihidroergotamin-kezelést az esetek (ahol ez az adat rendelkezésre állt) 91%-ánál állították le és ezen esetek 57%-ánál eredményként állapotjavulásról vagy gyógyulásról számoltak be. A CHMP megállapította azonban, hogy ezen betegek többségénél a javulást vagy gyógyulást csak kortikoszteroid kezelés vagy műtét (billentyű-beültetés) után figyelték meg, és a javulást a legtöbb esetben a klinikai tünetek (nem képalkotó vizsgálat) alapján állapították meg.

Következésképp, tekintettel arra, hogy az eseteket egy olyan reakcióval kapcsolatban jelentették, amelyet nehéz korán diagnosztizálni (a tünetek későn jelentkeznek), és amelyet feltehetően a ténylegesnél kisebb számban jelentettek be, valamint figyelembe véve a gyógyszer engedélyezett adagolásban való alkalmazását és kézenfekvő farmakológiai profilját, a dihidroergotaminról megállapítható, hogy alkalmazásához szorosan kapcsolódik a fibrózisos reakciók kockázata. Ezenkívül, mivel a fibrózis súlyos, életveszélyes reakció, amelyet hosszan tartó dihidroergotamin-kezelés után figyeltek meg (a gyógyszert olyan indikációkban alkalmazzák, amelyek hosszú távú kezelést igényelnek), ez befolyásolja a készítmények előny-kockázat profilját.

Emellett a 2011-es francia felmérés során 8 új spontán bejelentett esetet találtak, ami arra utal, hogy a jelenleg alkalmazott kockázatminimalizáló intézkedések nem elégségesek a fibrotikus reakciók kialakulásának megelőzéséhez.

Az ergotizmus kockázata tekintetében a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott esetek áttekintése nem volt kimerítő, és az ergotizmussal összefüggő esetek összegyűjtésének módszere a legtöbb forgalomba hozatali engedély jogosult esetében tisztázatlan volt. Az ergotizmus egyes tünetei összetéveszthetők a migrén tüneteivel, így ezeket nem jelentették gyógyszer-mellékhatásként. Azonban a forgalomba hozatali engedély jogosultjai így is összesen 134 ergotizmusos esetről vagy ergotizmussal potenciálisan összefüggő tünetről számoltak be.

Az ergotizmus súlyos reakció, amely ritka esetekben jelentős szövődményekhez vezet, például amputációt vagy vastagbél-reszekciót követően. Ez a reakció fiatal betegeknél fordult elő (átlagéletkor a bejelentett eseteknél: 41 év), nem sokkal a dihidroergotamin-kezelés megkezdése után (kevesebb mint 2 hónap, átlagosan: 2 nap). A CHMP hangsúlyozta ezen mellékhatások súlyosságát és lehetséges halálos kimenetelét.

Az ergotizmus tünetei szerepelnek minden alkalmazási előírás 4.8 és 4.9 pontjában, a 4.4 pont pedig jelzi, hogy a dihidroergotamin hosszan tartó vagy nagy adagban való alkalmazásának egyik következménye az ergotizmus. A CYP3A inhibitorok dihidroergotaminnal való egyidejű alkalmazása minden készítmény esetében ellenjavallt (4.5 pont), másoknál pedig a vazokonstriktív hatású szer egyidejű alkalmazása is ellenjavallt. A bejelentett ergotizmus eseteknek azonban több mint a felét nem túladagolással vagy ellenjavallt gyógyszerrel való egyidejű alkalmazással összefüggésben írták le. Ráadásul több, ellenjavallt gyógyszerrel való egyidejű alkalmazással összefüggésben jelentett esetben is kiderült, hogy az alkalmazási előírás nem tartalmaz elegendő információt ahhoz, hogy elkerülhető legyen a súlyos ergotizmus kockázata.

Összegzésképp az ergotizmus az ergot-származékok egyik ismert mellékhatása, amelyről jól ismert, hogy túladagolás vagy kölcsönhatás esetén előfordulhat. Azonban a dihidroergotaminnal összefüggésben jelentett, ergotizmus tüneteit mutató esetek száma (még a lehetségesen hiányzó esetek mellett is), a kézenfekvő farmakológiai jelleg és az esetek többségénél megfigyelhető időbeni egybeesés alapján az állapítható meg, hogy a dihidroergotaminnal kezelt betegek nagymértékben ki vannak téve az ergotizmus kockázatának még abban az esetben is, ha a dihidroergotamint a javasolt adagolásban alkalmazzák (nincs túladagolás, nincs ellenjavallt gyógyszer és a kezelés rövid ideig tart). Emellett tekintetbe véve az ergotizmus és következményei (szövődmények, műtét szükségessége, amputáció) súlyosságát, az ergotizmus tüneteit mutató betegek fiatal életkorát és a mellékhatás gyors kialakulását, a dihidroergotamin biztonságossági profilja nagymértékben megkérdőjelezhető.

A CHMP mérlegelte a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt kockázatminimalizáló intézkedéseket. Ezek között szerepelt a terápiás javallatok korlátozása, a betegek szoros monitorozására vonatkozó ajánlás és egy egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató kiadása. Noha a javasolt intézkedések némelyike elősegítheti a fibrózis korai felfedezését, ez már ekkor is túl késő lehet, mert ezek a reakciók esetenként nem visszafordíthatók. A bizottság ezért rámutatott arra, hogy a javasolt intézkedések nem elégségesek ahhoz, hogy elkerülhető legyen a fibrózis és az ergotizmus kialakulása a kezelés során.

A CHMP általánosságban azon a véleményen volt, hogy nincs olyan helyzet, amely indokolná, hogy a betegeket a fibrózis és ergotizmus kockázatának kelljen kitenni, figyelembe véve a hatásossággal kapcsolatos nagyon korlátozott adatokat.

Előny-kockázat profil

A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében a dihidroergotamint tartalmazó, szájon át alkalmazott készítmények előny-kockázat profilja nem kedvező a migrén megelőzése, az ortostatikus hipotónia és a vénás-nyirokkeringési elégtelenség tüneti kezelése indikációkban.

A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének / a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változtatásoknak az indoklása

Tekintettel arra, hogy:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében az ergot-származékokat tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan indított eljárást a szóban forgó indikációkban.
- A bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott összes adatot és a tudományos tanácsadó csoport eredményeit.
- A bizottság úgy vélte, hogy a fibrotikus reakciók vagy az ergotizmus és a szájon át alkalmazott dihidroergotamin közötti esetleges ok-okozati összefüggés nem zárható ki. A rendelkezésre álló adatok valójában ezen ok-okozati összefüggésre utalnak. A bizottság hangsúlyozta ezen mellékhatások súlyosságát és lehetséges halálos kimenetelét.

- A bizottság azon a véleményen van, hogy a szájon át alkalmazott dihidroergotamin klinikailag szignifikáns hatásosságával kapcsolatos bizonyítékok az aktuálisan vizsgált indikációkban nagyon korlátozottak, ezért a fent meghatározott kockázat ezekben az indikációkban meghaladja a betegek számára elérhető potenciális előnyöket.
- A bizottság úgy ítélte meg, hogy a szájon át alkalmazott dihidroergotamint tartalmazó készítmények előny-kockázat profilja:
 - Nem kedvező a migrénes fejfájás megelőzésében.
 - Nem kedvező az ortostatikus hipotónia kezelésében.
 - Nem kedvező a vénás-nyirokkeringési elégtelenség tüneti kezelésében.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke szerint a CHMP javasolja:

- Az I. mellékletben hivatkozott, dihidroergotamint tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyében foglalt feltételek módosítását az alábbi indikációk, valamint – amennyiben a forgalomba hozatali engedélyben egyéb jóváhagyott terápiás javallat szerepel – az ezen indikációkra való hivatkozások termékinformációkból történő törlésével (az indikáció megfogalmazása készítményenként és országonként eltérő lehet):
 - A migrénes fejfájás megelőzése.
 - Ortostatikus hipotónia.
 - A vénás-nyirokkeringési elégtelenség tüneti kezelése.
- Az I. mellékletben hivatkozott, dihidroergotamint tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését, amennyiben a forgalomba hozatali engedélyükben egyéb jóváhagyott terápiás javallat nem szerepel. A felfüggesztés megszüntetéséhez a forgalomba hozatali engedély jogosultjai kötelesek meghatározni azt a konkrét betegcsoportot, amely esetében a készítménnyel összefüggő előnyök meghaladják a kockázatokat.