

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételei módosításának vagy adott esetben a forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének indokolása, figyelembe véve az egyes termékek engedélyezett indikációit

Tudományos következtetések

A dihidroergotoxin tartalmú gyógyszerek tudományos értékelésének (lásd I. melléklet) általános összefoglalása

2012. január 18-án Franciaország betérjesztéssel élt a 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján az alábbi, ergotszármazékokat tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatosan: dihidroergokriptin/koffein, dihidroergokrisztin, dihidroergotamin, dihidroergotoxin és nicergolin. Egy 2011-ben végzett nemzeti farmakovigilanciái felülvizsgálatot követően új, spontán bejelentések a fenti termékek közül néhányánál súlyos fibrózis és ergotizmus eseteiről számoltak be, és Franciaország úgy vélte, hogy ezt a biztonságossági aggályt nem haladják meg a hatékonyságot igazoló korlátozott bizonyítékok. Ezért a CHMP-t arra kérték, nyilvánítson véleményt azzal kapcsolatban, hogy az ergotszármazékokat tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeit fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e az alább felsorolt indikációk esetén:

- tüneti kezelés időskori, krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoros zavarban (kivéve Alzheimer-kór és egyéb demenciák),
- kiegészítő kezelés intermittáló klaudikációban szimptomás perifériás artériás okkluzív betegségben (PAOD II. stádium),
- kiegészítő kezelés Raynaud-szindrómában,
- kiegészítő kezelés a látásélesség romlásában és látótérzavarokban vélhetően vaszkuláris eredet esetén,
- vaszkuláris eredetű, akut retinopátiák,
- migrénes fejfájás profilaxisa,
- ortosztatikus hipotenzió,
- tüneti kezelés veno-limfatikus elégtelenségben.

A dihidroergotoxin-mezilát, más néven kodergokrin-mezilát és ergoloid-mezilát, egy olyan ergot alkaloid, amely dihidroergokornin, dihidroergokrisztin és dihidroergokriptin mezilátjait tartalmazza azonos arányban. A dihidroergotoxin és más ergoloidok hatásának elsődleges mechanizmusa jelenleg nem világos. Agonista hatása van a dopaminerg és szerotoninerg receptorokra, és antagonistá hatással az alfa-adrenoreceptorokra. A dihidroergotoxin módosítja a szinaptikus neurotranszmitter szinteket, és növeli az agy vérellátását; korábban úgy hitték, hogy az utóbbi mechanizmus az elsődleges hatásmód, amely által a dihidroergotoxin kiváltja klinikai hatásait.

A dihidroergotoxin tartalmú gyógyszerek engedélyezett indikációi közül azok, amelyekre a jelen betérjesztési eljárás kiterjed, és amelyek legalább egy tagállamban engedélyezettek, a következők (az indikáció speciális szövege különbözhet az egyes termékeknél):

- tüneti kezelés időskori, krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoros zavarban (kivéve Alzheimer-kór és egyéb demenciák),
- kiegészítő kezelés Raynaud-szindrómában,
- kiegészítő kezelés a látásélesség romlásában és látótérzavarokban vélhetően vaszkuláris eredet esetén,
- migrénes fejfájás profilaxisa,

- tüneti kezelés veno-limfatikus elégtelenségben.

A demencia és demenciához kapcsolódó indikációk, valamint a migrén akut kezelése kívül esnek jelen betérjesztési eljárás hatályán.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai benyújtottak minden rendelkezésre álló hatékonysági adatot a klinikai és megfigyelő vizsgálatokból, beleértve azokat az adatokat, amelyek az eredeti forgalomba hozatali engedély kiadása után váltak elérhetővé. A forgalomba hozatali engedély jogosultjai benyújtották saját áttekintéseiket és bíráló összefoglalásaikat az ergotszármazékokat tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatos fibrotikus reakciók (kardiális – pulmonális artériás hipertenzióval vagy anélkül –, pulmonális, pleurális, peritoneális, retroperitoneális stb.) és ergotizmus spontán bejelentéseiről. Ahol lehetőség nyílt rá, minden egyéb rendelkezésre álló olyan adat (vagyis szakirodalmi adatok, preklinikus adatok és egyéb adatok, beleértve az epidemiológiai tanulmányokat is) áttekintését biztosították, amely releváns volt a fibrózis kockázatának értékelésében.

A CHMP megvizsgálta az összes rendelkezésre álló adatot a dihidroergotoxin biztonságosságával és hatékonyságával kapcsolatosan.

Klinikai hatékonyság

A „tüneti kezelés időskori, krónikus patológiás kognitív és neuroszensoros zavarban (kivéve Alzheimer-kór és egyéb demenciák)” indikáció esetén a hatékonyságra vonatkozó adatokat a forgalomba hozatali engedély jogosultja a kognitív funkciózavarok altípusai szerint mutatta be: cerebrovaszkuláris zavar arterioszklerózissal, cerebrovaszkuláris elégtelenség és stroke; és egyéb okok időskori/szenilis zavarral, primer vagy másképpen nem meghatározható zavarral és organikus agyi szindrómával. A forgalomba hozatali engedély jogosultja több értekezést nyújtott be klinikai hatékonysági vizsgálatokkal, két áttekintéssel (orvosi levél, 1974, McDonald, 1979) és egy Cochrane-tanulmánnyal. A Cochrane-tanulmány nem releváns az értékelésnél, mivel a demenciára és a demenciával jelentkező tünetekre összpontosít.

A klinikai adatokra vonatkozó publikációk régiek (1971-1995 közöttiek). Az írások többsége nem releváns (nem benyújtott publikációk, a vizsgálatok nyílt elrendezésűek voltak, nem voltak placebo-kontrolláltak és/vagy a dihidroergotoxin-mezilátot intravénásan alkalmazták).

A felülvizsgálat során a forgalomba hozatali engedély jogosultja a „tüneti kezelés időskori, krónikus patológiás kognitív és neuroszensoros zavarban (kivéve Alzheimer-kór és egyéb demenciák)” indikáció korlátozását javasolta. A 19 klinikai vizsgálat közül, amelyek az érvelés szerint alátámasztják ezt a korlátozott indikációt, és amelyek heterogén populációkat öleltek fel, néhány nem mutatott szignifikáns hatást a dihidroergotoxinnál. Másokban csupán a hatékonyság megítélésére szolgáló skála bizonyos pontjai mutattak szignifikáns javulást. Az olyan problémák, mint a magas kiesési arány, a tisztázatlan vagy szubjektív értékelési kritériumok és a betegek alacsony száma, ugyancsak kizárják a hatékonyságra való következtetés lehetőségét az adatok alapján.

A kognitív zavarok diagnosztikája és az eredet meghatározása a modern orvoslás nehéz feladatai. A jelenlegi betegvizsgálati eszközökkel az enyhe-mérsékelt kognitív zavar és a korai stádiumú Alzheimer-

kór vagy egyéb demencia elkülönítése nehézkes. Ezekben az esetekben a dihidroergotoxin használata késleltetheti a demenciának megfelelő kezelés alkalmazását.

A CHMP megállapította, hogy a vizsgálatokba bevont betegek különféle tüneteket vagy vélelmezett diagnózist mutattak, a hatást leginkább szubjektív skálákkal mérték, a megfigyelt tünetek nagyon heterogének voltak, és az eredmények nem voltak következetesek a tanulmányok között, valamint a hosszú távú adatok nem támasztják alá a dihidroergotoxin hatását a placebóval szemben. A CHMP ezért úgy vélte, hogy nem lehet következtetést levonni a dihidroergotoxin hatékonyságáról „időskori, krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoros zavar (kivéve Alzheimer-kór és egyéb demenciák) adjuváns tüneti kezelésében” vagy más indikációnál.

A CHMP kezdeményezésére összehívtak továbbá 2012 decemberében egy tudományos tanácsadó csoportot, amelyben a szakértők a klinikai tapasztalataik alapján megvitatták, hogy ez a hatóanyag szerepet játszik-e az időskori, krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoros zavarok (kivéve Alzheimer-kór és egyéb demenciák) tüneti kezelésében. A csoport hangsúlyozta, hogy az állított indikációt már nem használják a klinikai gyakorlatban, és klinikai szempontból jelenleg nincs bizonyíték arra, hogy terápiás szükség lenne erre a hatóanyagra az időskori, krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoros zavarok kezelésében.

A *„kiegészítő kezelés Raynaud-szindrómában”* indikációval kapcsolatban a CHMP megállapította, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által állított indikáció a perifériás vaszkuláris betegség, és hogy néhány tagállamban a dihidroergotoxin ezen általánosabb indikáció (vagyis „perifériás vaszkuláris betegség”) részeként engedélyezett a Raynaud-szindróma kiegészítő kezelésére. Ugyanakkor a bemutatott tanulmányok az orális dihidroergotoxint nagyon heterogén vénás betegségeken vizsgálták: perifériás és cerebrovaszkuláris elégtelenség, krónikus varikózus ekcéma, lábszárfekély, varikózus vénák, vénás elégtelenség, cerebrális vaszkuláris elváltozások, felszínes vénák tromboflebitise, poszttrombotikus szindrómák. A tanulmányok metodológiai minősége gyenge volt: nem kontrollált, nyílt elrendezésű és jól meghatározott primer hatékonysági végpont nélküli. Következésképpen a CHMP a vizsgálati eredmények alapján nem tudott tudományos következtetéseket levonni a dihidroergotoxin perifériás vaszkuláris betegségeken mutatott előnyére vonatkozóan, és ezért nem lehetett következtetéseket levonni a Raynaud-szindróma kiegészítő kezelésére vonatkozóan sem.

A *„kiegészítő kezelés a látásélesség romlásában és látótérzavarokban vélhetően vaszkuláris eredet esetén”* indikációval kapcsolatosan hét klinikai vizsgálatot nyújtottak be. E régi vizsgálatok mindegyike metodológiai hibákat tartalmazott. Öt nem kontrollált, nyílt elrendezésű, jól meghatározott primer hatékonysági célok nélküli volt, és azokat heterogén szembetegségeken szenvedő betegeken végezték. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által leírt két összehasonlító vizsgálat (Orma, 1958, és Vannas, 1958) metodológiai minősége gyenge volt; továbbá nem állnak rendelkezésre információk a pontos elrendezésről vagy a különböző vizsgált csoportok randomizációjáról. Ezen felül mindkettőben kis számú beteg vett részt (n=48 és n=62), mindkettő rövid időtartamú vizsgálat volt (1-5 hónap, illetve 8 hónap), amely rövid tartam alkalmatlan a lassan progrediáló betegségek kimenetelének értékelésére. A rendelkezésre bocsátott dokumentáció összessége alapján a CHMP arra

a következtetésre jutott, hogy a vizsgálatokban alapvető metodológiai hiányosságok voltak, amelyek eleve kizárják a termék hatékonyságára vonatkozó következtetés lehetőségét.

A „*migrénes fejfájás profilaxisa*” indikációval kapcsolatban két publikáció egy kettős vak, aktív, nem placebo-kontrollált tanulmányt közölt a dihidroergokriptin hatásával kapcsolatban (a dihidroergotoxin egyharmad arányban dihidroergokriptinből áll), összehasonlítva a propranolollal és a flunarizinnel. Annak ellenére, hogy a propranolol és a flunarizin használatos a migrén profilaxisban, a placebo csoport hiánya nem teszi lehetővé, hogy következtessünk a dihidroergotoxin hatékonyságára a migrén profilaxisában.

A CHMP kezdeményezésére összehívtak továbbá 2012 decemberében egy tudományos tanácsadó csoportot, amelyben a szakértők a klinikai tapasztalataik alapján megvitatták, hogy ez a hatóanyag szerepet játszik-e a migrénes fejfájás profilaxisában. A klinikai tapasztalatok alapján a csoport úgy vélte, hogy nincs olyan speciális populáció, amelynek hasznára válna a kezelés ezzel a hatóanyaggal a migrénes fejfájás profilaxisában. Ezért a csoport véleménye szerint nincs olyan világosan meghatározott populáció, amely elégtelenül reagál a standard migrén profilaxis kezelésre, és amelynél így terápiás szükség lenne erre a hatóanyagra mint alternatív/utolsó vonalbeli kezelésre.

A „*tüneti kezelés veno-limfatikus elégtelenségben*” indikáció kapcsán nem nyújtottak be adatokat, ezért a CHMP nem tudott következtetést levonni a hatékonyságról.

Klinikai biztonság

Az ergotszármazékokról ismeretes, hogy legtöbbjük képes fibrózist kiváltani, főként szívbillentyű-fibrózist. A fibrózis és a szerotoninerg receptorok, különösképpen az 5-HT_{2B} receptorok ergotszármazékok által kiváltott aktivációja közötti összefüggést részletesen tárgyalja a szakirodalom. Az 5-HT_{2B} receptorokra gyakorolt agonista hatás proliferatív reakciót és mitogenitást vált ki azokban a sejtekben, amelyek a receptort expresszálják, hogy az fibrózist idézzon elő. Összességében az ergotszármazékok változó affinitása a szerotoninerg receptorok iránt és az alkalmazott terápiás dózisok magyarázhatják a különbségeket, amelyeket a fibrotikus reakciók bejelentési arányaiban figyeltek meg. Ezért, bár gyógyszeratanilag erősen valószínű, hogy az 5-HT_{2B} receptor agonistaként ható ergotszármazékok „szerotoninerg” billentyűbetegséget válthatnak ki, amely hasonló a karcinoid tumorok vagy más szövetekben jelentkező fibrotikus elváltozások által kiváltotthoz, emlékezni kell arra, hogy néhány ergotszármazék nem 5-HT_{2B} receptor agonista. Ezért nem zárhatók ki egyéb, fibrózist indukáló mechanizmusok sem, ami ok-okozati kapcsolatra utal a fibrózis és az 5-HT_{2A} és 5-HT_{1B} receptorok agonista hatása között, illetve valószínűsíti a szerotonin transzporterre való hatást is.

A fibrózis jelentett eseteiből (n=9) származó adatok korlátozottak ahhoz, hogy határozott következtetéseket lehessen levonni, ugyanakkor a dihidroergotoxin fibrotikus reakciókat kiváltó képessége a retroperitoneális, pulmonális és kardiális régiókban nem zárható ki, nevezetesen néhány vizsgált esetben az egyéb kórok hiánya és az ergotszármazékok hatásmechanizmusa alapján. Továbbá a kilenc esetből hármat a 2011-ben végzett francia farmakovigilanciai vizsgálat során jelentettek, ami azt mutatja, hogy a jelenleg érvényben lévő kockázatminimalizáló intézkedések nem elégségesek a fibrotikus reakciók kockázatának megelőzésére.

A dihidroergotoxin továbbá dihidroergokriptinből és dihidroergokrisztinből áll, amelyekről szintén úgy vélik, hogy összefüggésben állnak a fibrotikus reakciók kialakulásával.

A fenti adatok alapján és a farmakológiai valószínűség szerint a dihidroergotoxin vélhetően összefüggést mutat a fibrotikus reakciókkal. Ezen felül hangsúlyozni kell az ilyen mellékhatások súlyosságát, a lehetséges halálos kimenetelt és a fibrotikus rendellenességek kialakulásának fokozott kockázatát az engedélyezett indikációk szerinti tartós alkalmazás során.

Ergotizmusról nem számoltak be, azonban a CHMP megkérdőjelezte az adatgyűjtési módszer helyességét (nem teljes körű és így nem meggyőző). Konkrétan, a CHMP megjegyezte, hogy az „ergotizmus”-on kívül egyéb, előnyben részesített kifejezések is kapcsolatban állnak az ergotizmus tüneteivel (pl. paresztézia, bizsergés, viszketés, intesztinális/cerebrovaszkuláris/perifériás/nyelv iszkémia, angina pectorisz, koronaropátia, mellkasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, hidegrázás, trombózis, stroke, gangréna, nekrosis, vazokonstrikció/vazospazmus, cianózis, mialgia, izomgörcsök, fájdalom a végtagokban, vertigo, hipoesztézia, zsibbadás, fejfájás, zavartság, hallucinációk). Emellett a szakirodalomban súlyos perifériás vazokonstriktív tünetekről számoltak be.

A CHMP megvizsgálta a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által javasolt kockázatminimalizáló intézkedéseket. Ezek közé tartozott a vénykötelesség megváltoztatása, bizonyos állapotokban a kezelési időtartam korlátozása, a termék ellenjavallata ismert fibrózisban szenvedő betegek vagy más gyógyszerek szedése esetén, a kockázatot hangsúlyozó DHPC kibocsátása, ellenőrző jegyzék a felíró orvosok részére és farmakológiai *in vitro* vizsgálat az 5-HT alosztályú receptorok termék iránt mutatott affinitásáról. Habár a javasolt intézkedések némelyike segíthet azonosítani az ismert fibrózisban szenvedő, releváns kísérő gyógyszerkezelésben részesülő és magasabb kockázattal rendelkező betegeket, a bizottság rámutatott, hogy azok nem elégségesek annak megakadályozására, hogy néhány betegnél fibrózis és ergotizmus alakuljon ki a kezelés során.

Összességében a CHMP azon a véleményen volt, hogy semmilyen körülmény nem indokolja, hogy a beteget fibrózis és ergotizmus kockázatának tegyék ki, tekintettel a hatékonyságra vonatkozó igen korlátozott adatokra.

Előny-kockázat profil

A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a dihidroergotoxin tartalmú termékek előny-kockázat profilja a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében nem kedvező az időskori, krónikus patológiás kognitív és neuroszensoros zavarok (kivéve Alzheimer-kór és egyéb demenciák) tüneti kezelésére, a Raynaud-szindróma kiegészítő kezelésére, a látásélesség-romlás és látótérzavarok kiegészítő kezelésére vélhetően vaszkuláris eredet esetén, migrénes fejfájás profilaxisára és veno-limfatikus elégtelenség tüneti kezelésére.

Felülvizsgálati eljárás

Miután 2013. júniusi ülésen a CHMP elfogadta véleményét, az eljárásban érintett egyik forgalombahozatali engedély-jogosult felülvizsgálat iránti kérelmet nyújtott be. A felülvizsgálat a dihidroergotoxin előny-kockázat profiljának újraértékelésére összpontosított a forgalomba hozatali

engedély jogosultja által javasolt, korlátozott indikációban, amely a „tüneti kezelés időskori kognitív zavarban, kivéve Alzheimer-kór és demencia”.

A CHMP áttekintett minden rendelkezésre álló, a dihidroergotoxin előnyét és biztonságosságát alátámasztó adatot, és mérlegelte a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt fenti, korlátozott indikációt.

A CHMP hangsúlyozta, hogy a „krónikus kognitív zavar, kivéve Alzheimer-kór és egyéb demenciák” nem tekinthető általánosan elfogadott meghatározásnak egy olyan patológiás állapotra, amelyben a terápiából előnyre számítanak.

A CHMP megismételte, hogy a dihidroergotoxin hatékonyságának alátámasztására bemutatott tanulmányokat a 70-es és 80-as években tették közzé, ebből eredően a publikációs elfogultság kockázata áll fenn, és számos korláttal rendelkeznek. A rendelkezésre bocsátott vizsgálatok heterogenitása valóban olyan mértékű, hogy azokból nem lehet határozott következtetéseket levonni. A CHMP úgy ítélte meg, hogy ezek a tanulmányok nem szolgálnak szilárd bizonyítékkal, amely alátámasztaná a dihidroergotoxin hatékonyságát a javasolt célcsoportban. Továbbá a tény, hogy ezeket a vizsgálatokat sok évvel ezelőtt végezték, metodológiai aggályokat vet fel, tekintettel a klinikai kutatási módszerek fejlődésére és a demencia/predemencia állapotok meghatározásának időközbeni változásaira. Ezért továbbra is bizonytalan, hogy a kiválasztott klinikai tanulmányokban vizsgált populációk reprezentatívak-e a javasolt indikációban. Továbbra is fennállnak tehát a vizsgált populáció heterogenitásával kapcsolatos aggályok. A pozitív eredményekről beszámoló vizsgálatok állítása szerint továbbá javulás következett be a károsodott kognitív funkció fontos aspektusait felölelő skálák különböző paramétereiben. Az alkalmazott skálák többségükben szubjektív értékelésen alapultak, semmint formális vizsgálaton. Az értékelő eszközök különböző komponenseinek kimenetele jelentősen eltérő az egyes vizsgálatokban, és nem vonható le általános következtetés sem a lehetséges hatások mértékével, sem a klinikai relevanciával kapcsolatosan.

A fentiek tükrében a CHMP azon a véleményen volt, hogy a benyújtott tanulmányok nem tudták bizonyítani, hogy a dihidroergotoxin klinikailag releváns hatással bír kognitív zavarban szenvedő betegeknél.

A CHMP megállapította, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a dihidroergotoxinnal kapcsolatban jelentett szövődmények (vagyis retroperitonális fibrózis, pulmonális fibrózis, kardiális billentyű betegség, ergotizmus) incidenciája alacsony. Ugyanakkor a CHMP azt is megállapította, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja csak a saját termékéről (Hydergine) bocsátott rendelkezésre információt, és valószínűsíthető, hogy a ténylegesnél kevesebb esetet jelentettek be. A CHMP úgy vélte, hogy bár a dihidroergotoxinnal kapcsolatban kialakult fibrotikus reakciók és ergotizmus ritka, de megalapozott, és ezek súlyos szövődmények, lehetséges halálos kimenetellel.

A CHMP figyelembe vette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kockázatminimalizáló intézkedéseket. Összességében a CHMP megismételte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kockázatminimalizáló intézkedések a biztonság megítélése szerint nem tekinthetők megfelelőnek a fibrotikus reakciók és az ergotizmus kockázatának hatékony csökkentésére. A fibrotikus reakciókat az ergotszármazékok krónikus alkalmazásával hozták összefüggésbe, és bár a dihidroergotoxin esetében a bejelentési arány alacsony, a kockázat elég komoly ahhoz, hogy ne

hagyjuk figyelmen kívül, különösen, ha tartós kezelésben, széles betegpopulációban történő lehetséges alkalmazását tekintjük.

Ezenkívül a CHMP összehívta a tudományos tanácsadó csoport egy további ülését, amelyet 2013. október 16-án tartottak meg. A tudományos tanácsadó csoport egyhangúlag egyetértett abban, hogy a kognitív zavar, kivéve demencia (CIND) meghatározás nem jelölhet egy meghatározott klinikai entitást: a diagnosztikai kritériumok és definíciók időközben megváltoztak, így ez a kifejezés nem felel meg egy korszerű, klinikailag meghatározott csoportnak. A tudományos tanácsadó csoport továbbá úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által rendelkezésre bocsátott bizonyíték minősége gyenge volt. A tudományos tanácsadó csoport véleménye szerint nem eleve kizárt, hogy a gyógyszer hatékony lehet a betegek egy jól meghatározott alcsoportjában a korszerű kritériumok alapján, de ezt a rendelkezésre bocsátott információk alapján, amelyek között igen heterogén betegpopulációk és vizsgálati kimeneteli paraméterek szerepelnek, nem lehet megállapítani. Általánosságban a demencia kezdeti stádiumaiban vizsgált gyógyszer esetében bizonyítani kell a kognitív funkció javulását, valamint a demencia progressziójának késleltetését. Összességében a tudományos tanácsadó csoport nem értett egyet a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt indikációval és célcsoport-meghatározásokkal.

A fentiekre tekintettel a bizottság úgy ítélte meg, hogy a dihidroergotoxin kezelés során fennáll a ritka, de súlyos fibrotikus reakciók és ergotizmus kockázata. A bizottság azon a véleményen van, hogy a javasolt *„tüneti kezelés időskori kognitív zavarban, kivéve Alzheimer-kór és demencia”* indikációban a dihidroergotoxin klinikailag szignifikáns hatékonyságára vonatkozó bizonyítékok nagyon korlátozottak. Így a kimutatott előny a javasolt indikációban nem haladja meg a fent azonosított kockázatot. A javasolt kockázatminimalizáló intézkedéseket a bizottság nem tekintette megfelelőnek ahhoz, hogy a két kiemelt reakció (fibrózis és ergotizmus) kockázatát hatékonyan csökkentsék a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt széles indikációs körben. Így a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a dihidroergotoxint tartalmazó termékek előny-kockázat profilja a *„tüneti kezelés időskori kognitív zavarban, kivéve Alzheimer-kór és demencia”* indikációban nem kedvező.

A forgalomba hozatali engedély felfüggesztésének / feltételei módosításának indokolása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta az érintett javallatokban az ergotszármazékokat tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A bizottság mérlegelte a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által rendelkezésre bocsátott adatok összességét és az indokolásokat, valamint a tudományos tanácsadó csoportok eredményeit.
- A bizottság úgy vélte, hogy nem lehet kizárni a lehetséges ok-okozati kapcsolatot a fibrotikus reakciók vagy ergotizmus és a dihidroergotoxin között. A rendelkezésre álló adatok tulajdonképpen egy ilyen ok-okozati kapcsolatra utalnak. Kiemelendő az ilyen mellékhatások súlyossága és a lehetséges halálos kimenetel.
- A bizottság véleménye szerint a dihidroergotoxin klinikailag szignifikáns hatékonyságára vonatkozó bizonyítékok a jelenleg vizsgált indikációkban, valamint a forgalomba hozatali engedély jogosultja

által javasolt indikációban nagyon korlátozottak, és ezért ezeknél az indikációknál a fent azonosított kockázat meghaladja a betegeknek elérhető előnyt.

- A bizottság fenntartotta véleményét, amely szerint a dihidroergotoxint tartalmazó termékek előny-kockázat profilja:
 - nem kedvező az időskori, krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoros zavarok (kivéve Alzheimer-kór és egyéb demenciák) tüneti kezelésében, és az utóbbi javasolt *„tüneti kezelés időskori kognitív zavarban, kivéve Alzheimer-kór és demencia”* indikációban;
 - nem kedvező a Raynaud-szindróma kiegészítő kezelésében;
 - nem kedvező a látásélesség-romlás és látótérzavarok kiegészítő kezelésére vélhetően vaszkuláris eredet esetén;
 - nem kedvező a migrénes fejfájás profilaxisában;
 - nem kedvező a veno-limfatikus elégtelenség tüneti kezelésében.

Ezért a CHMP fenntartotta 2013. június 27-i véleményét, és a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében az alábbiakat javasolja:

- Az I. mellékletben felsorolt, dihidroergotoxint tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélye feltételeinek módosítása oly módon, hogy töröljék az alábbi indikációkat a terméktájékoztatóból (az indikáció pontos szövege eltérhet az egyes termékek és országok esetében), valamint minden releváns utalást ezekre az indikációkra, ha a forgalomba hozatali engedély részeként egyéb terápiás indikációk is engedélyezettek:
 - tüneti kezelés időskori, krónikus patológiás kognitív és neuroszenzoros zavarban (kivéve Alzheimer-kór és egyéb demenciák);
 - kiegészítő kezelés Raynaud-szindrómában;
 - kiegészítő kezelés a látásélesség romlásában és látótérzavarokban vélhetően vaszkuláris eredet esetén;
 - migrénes fejfájás profilaxisa;
 - tüneti kezelés veno-limfatikus elégtelenségben.
- Az I. mellékletben felsorolt, dihidroergotoxint tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztése, ha a forgalomba hozatali engedély részeként egyéb indikációk nem engedélyezettek. A felfüggesztés visszavonása érdekében a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak azonosítaniuk kell egy olyan, speciális betegcsoportot, amelynek a gyógyszer előnyei meghaladják a kockázatot.