

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio o della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio, a seconda dei casi, tenendo conto delle indicazioni approvate per ciascun prodotto

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti diidroergotossina (vedere allegato I)

In data 18 gennaio 2012, la Francia ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i seguenti medicinali contenenti derivati dell'ergot: diidroergocriptina/cafeina, diidroergocristina, diidroergotamina, diidroergotossina e nicergolina. In seguito a una revisione nazionale della farmacovigilanza eseguita nel 2011, nuove segnalazioni spontanee relative ad alcuni di tali prodotti hanno individuato gravi casi di fibrosi ed ergotismo e la Francia ha ritenuto che le limitate prove di efficacia non superassero questo timore per la sicurezza. È stato quindi chiesto al CHMP di esprimere un parere sull'eventuale necessità di mantenere, variare, sospendere o revocare le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti derivati dell'ergot, in relazione alle indicazioni riportate di seguito:

- trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico negli anziani (escluse la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza)
- trattamento secondario della *claudicatio intermittens* nell'arteriopatia obliterante periferica (PAOD stadio II) sintomatica
- trattamento secondario della sindrome di Raynaud
- trattamento secondario della riduzione dell'acuità visiva e dei disturbi del campo visivo di presunta origine vascolare
- retinopatie acute di origine vascolare
- profilassi della cefalea emicranica
- ipotensione ortostatica
- trattamento sintomatico dell'insufficienza veno-linfatica.

La diidroergotossina mesilato è un alcaloide dell'ergot, nota anche come codergocrina mesilato ed ergoloide mesilato, composta da parti uguali di mesilati di diidroergocornina, diidroergocristina e diidroergocriptina. Il meccanismo d'azione primario della diidroergotossina e di altri ergoloidi non è al momento chiaro. Agisce come agonista verso i recettori dopaminergici e serotoninergici e come antagonista per gli alfa-adrenorecettori. La diidroergotossina modula i livelli dei neurotrasmettitori sinaptici e aumenta il flusso sanguigno al cervello; un tempo si riteneva che quest'ultimo meccanismo fosse la modalità d'azione primaria con cui la diidroergotossina esercita i suoi effetti clinici.

Tra le indicazioni approvate dei medicinali contenenti diidroergotossina, quelle che rientrano nella presente procedura di deferimento e che sono approvate in almeno uno Stato membro sono le seguenti (il testo specifico dell'indicazione può variare da prodotto a prodotto):

- trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico negli anziani (escluse la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza)
- trattamento secondario della sindrome di Raynaud
- trattamento secondario della riduzione dell'acuità visiva e dei disturbi del campo visivo di presunta origine vascolare
- profilassi della cefalea emicranica

- trattamento sintomatico dell'insufficienza veno-linfatica.

La demenza e le indicazioni correlate alla demenza, nonché il trattamento acuto dell'emicrania, non rientrano nell'ambito della presente procedura di deferimento.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno presentato tutti i dati disponibili sull'efficacia derivati dalle sperimentazioni cliniche e dagli studi osservazionali, compresi i dati divenuti disponibili dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno presentato inoltre le loro sintesi e i riassunti critici di tutte le segnalazioni spontanee di reazioni fibrotiche (a livello cardiaco con o senza ipertensione arteriosa polmonare, polmonare, pleurico, peritoneale, retroperitoneale, ecc.) e di ergotismo correlate ai rispettivi medicinali contenenti derivati dell'ergot. È stata fornita, ove possibile, una rassegna di tutti gli altri dati disponibili (ad es. dati della letteratura e altri dati clinici, inclusi gli studi epidemiologici), pertinenti ai fini della valutazione del rischio di fibrosi.

Il CHMP ha preso in esame la totalità dei dati disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia della diidroergotossina.

Efficacia clinica

Riguardo all'aspetto dell'efficacia per l'indicazione *“trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico negli anziani (escluse la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza)”*, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato i dati per sottoaree delle patologie della funzione cognitiva: deterioramento cerebrovascolare con arteriosclerosi, insufficienza cerebrovascolare e ictus; e altre cause con deterioramento senile/dell'anziano, deterioramento primario o non altrimenti specificato e sindrome cerebrale organica. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una serie di pubblicazioni con studi clinici di efficacia, 2 rassegne (The Medical Letter, 1974, Mc Donald, 1979) e una rassegna di Cochrane (2009). La rassegna di Cochrane non è pertinente ai fini della valutazione, poiché è incentrata sulla demenza e sui sintomi coerenti con la demenza.

Le pubblicazioni sui dati clinici sono vecchie (dal 1971 fino al 1995). La maggior parte dei documenti non è pertinente (pubblicazioni non presentate, studi in aperto, non controllati verso placebo e/o con uso endovenoso di diidroergotossina mesilato).

Durante la revisione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha suggerito di limitare l'indicazione al *“trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo cronico negli anziani (escluse la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza)”*. Dei 19 studi clinici che sono portati a sostegno di questa indicazione limitata, e che comprendono popolazioni eterogenee, alcuni non hanno dimostrato effetti significativi della diidroergotossina. In altri, vi sono stati miglioramenti significativi solo in certi punti della scala di valutazione dell'efficacia. Anche problemi quali l'elevato livello dei ritiri dagli studi, criteri di valutazione poco chiari o soggettivi e basso numero di pazienti precludono una conclusione sull'efficacia basata su tali dati.

La diagnosi e la determinazione dell'origine del deterioramento cognitivo sono difficoltose per la medicina moderna. Con gli attuali strumenti di valutazione dei pazienti, è difficile operare una distinzione tra deterioramento cognitivo lieve o moderato e fase iniziale dell'Alzheimer o di altre forme di demenza. In tali casi, la somministrazione di diidroergotossina può ritardare l'istituzione di un trattamento appropriato per la demenza.

Il CHMP ha notato che i pazienti inclusi negli studi presentavano vari sintomi o diagnosi presunta, l'effetto era valutato principalmente con punteggi soggettivi, i sintomi osservati erano molto eterogenei e i risultati non erano coerenti tra gli studi, inoltre i dati a lungo termine non risultano a favore di un effetto della diidroergotossina rispetto al placebo. Il CHMP era quindi del parere che non fosse possibile trarre alcuna conclusione in merito all'efficacia della diidroergotossina come "trattamento sintomatico adiuvante del deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico negli anziani (escluse la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza)", o in un'altra indicazione.

Inoltre, nel dicembre 2012, su richiesta del CHMP, è stata convocata la riunione di un gruppo consultivo scientifico (SAG), durante la quale gli esperti, sulla base della loro esperienza clinica, hanno discusso la possibilità che questa sostanza rivesta un ruolo nel trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico negli anziani (escluse la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza). Il gruppo ha evidenziato che l'indicazione dichiarata non è più utilizzata nella pratica clinica e che, da un punto di vista clinico, non vi sono al momento evidenze di una necessità terapeutica di questo principio attivo nel trattamento del deterioramento cognitivo e neurosensoriale negli anziani.

Per l'indicazione "*trattamento secondario della sindrome di Raynaud*", il CHMP ha osservato che l'indicazione rivendicata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è la vasculopatia periferica e che, in alcuni Stati membri, il trattamento secondario della sindrome di Raynaud è approvato per la diidroergotossina nell'ambito di questa indicazione più generale (ossia "vasculopatia periferica"). Tuttavia, gli studi presentati hanno valutato la diidroergotossina orale in malattie venose molto eterogenee: insufficienza periferica e cerebrovascolare, eczema varicoso cronico, *ulcus cruris*, vene varicose, insufficienza venosa, lesioni vascolari cerebrali, tromboflebite delle vene superficiali, sindromi post-tromboflebitiche. La qualità metodologica di questi studi era scadente: disegno non controllato, in aperto e privo di endpoint primario di efficacia ben definito. Di conseguenza, non è stato possibile per il CHMP trarre conclusioni scientifiche riguardo al beneficio della diidroergotossina della vasculopatia periferica sulla base dei risultati di questi studi e, successivamente, non è stato possibile trarre conclusioni per il trattamento secondario della sindrome di Raynaud.

Per l'indicazione "*trattamento secondario della riduzione dell'acuità visiva e dei disturbi del campo visivo di presunta origine vascolare*" sono stati presentati sette studi clinici. Tutti questi studi di vecchia data presentavano difetti metodologici. Cinque avevano un disegno non controllato, in aperto, senza alcun obiettivo primario di efficacia ben definito ed erano stati condotti in pazienti con patologie dell'occhio eterogenee. I due studi comparativi descritti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Orma, 1958 e Vannas, 1958) erano di qualità metodologica scadente; inoltre, non sono disponibili informazioni sul disegno esatto o sulla randomizzazione nei diversi gruppi in esame. Inoltre,

entrambi includevano un numero limitato di pazienti (n=48 e n=62), erano studi a breve termine (rispettivamente 1-5 mesi e 8 mesi) e la breve durata è ritenuta inadatta a valutare l'esito di malattie a lenta progressione. Sulla base della documentazione generale fornita, il CHMP ha concluso che gli studi presentano sostanziali carenze metodologiche, che precludono qualsiasi conclusione in merito all'efficacia del prodotto.

Per l'indicazione "*profilassi della cefalea emicranica*", due pubblicazioni descrivono uno studio in doppio cieco, con farmaco attivo, non controllato verso placebo, sull'effetto della diidroergocriptina (la diidroergotossina è composta per un terzo di diidroergocriptina), rispetto a propranololo e flunarizina. Nonostante il fatto che propranololo e flunarizina siano riconosciuti nella profilassi dell'emicrania, l'assenza di un gruppo placebo non consente di giungere a conclusioni in merito all'efficacia di diidroergotossina in tale profilassi.

Inoltre, nel dicembre 2012, su richiesta del CHMP, è stata convocata la riunione di un gruppo consultivo scientifico (SAG), durante la quale gli esperti, sulla base della loro esperienza clinica, hanno discusso la possibilità che questa sostanza rivesta un ruolo nella profilassi della cefalea emicranica. Sulla base dell'esperienza clinica, il gruppo ha ritenuto che non vi fosse alcuna popolazione speciale in grado di beneficiare del trattamento con questa sostanza attiva nella profilassi della cefalea emicranica. Pertanto, il gruppo era del parere che non vi fosse una popolazione chiaramente definita, con una risposta insoddisfacente al trattamento standard di profilassi dell'emicrania e in cui vi fosse un'esigenza terapeutica per questa sostanza come trattamento alternativo/di ultima linea.

Non sono stati presentati dati a sostegno dell'indicazione "*trattamento sintomatico dell'insufficienza veno-linfatica*" e, di conseguenza, il CHMP non ha potuto trarre conclusioni in merito all'efficacia.

Sicurezza clinica

È riconosciuta la capacità dei derivati dell'ergot di indurre fibrosi, in particolare delle valvole cardiache. La relazione tra fibrosi e attivazione dei recettori serotoninergici, in particolare dei recettori 5-HT_{2B}, da parte dei derivati dell'ergot è ampiamente descritta in letteratura. L'agonismo verso i recettori 5-HT_{2B} induce una risposta proliferativa e la mitogenicità delle cellule che esprimono questo recettore, con conseguente fibrogenesi. In generale, la diversa affinità per i recettori serotoninergici con i vari derivati dell'ergot e le dosi terapeutiche utilizzate possono spiegare le differenze osservate per i tassi di segnalazione di reazioni fibrotiche. Pertanto, sebbene sia altamente plausibile sotto il profilo farmacologico che i derivati dell'ergot che agiscono come agonisti dei recettori 5-HT_{2B} possano indurre una valvulopatia "serotoninergica" simile a quella indotta dai tumori carcinoidi o da lesioni fibrotiche di altri tessuti, va ricordato che alcuni derivati dell'ergot non sono agonisti dei recettori 5-HT_{2B}. Non si può quindi escludere che altri meccanismi inducano la fibrosi, il che suggerisce un nesso di causalità tra fibrosi e agonismo dei recettori 5-HT_{2A} e 5-HT_{1B}, oltre a un plausibile effetto sul trasportatore della serotonina.

I dati derivati dai casi di fibrosi segnalati (n=9) sono limitati per poter trarre conclusioni sicure; non si può tuttavia escludere la capacità della diidroergotossina di indurre reazioni fibrotiche, localizzate nell'area retroperitoneale, polmonare e cardiaca, in particolare considerati l'assenza di

qualsiasi altra eziologia per alcuni dei casi valutati e il meccanismo d'azione dei derivati dell'ergot. Inoltre, tre dei novi casi erano stati segnalati durante l'indagine della farmacovigilanza francese, condotta nel 2011, che dimostra che le misure di minimizzazione del rischio attualmente in vigore non sono sufficienti a prevenire il rischio di reazioni fibrotiche.

Inoltre, la diidroergotossina è composta da diidroergocriptina e diidroergocristina, anch'esse ritenute associate all'induzione di reazioni fibrotiche.

Sulla base di questi dati e della plausibilità farmacologica, si ritiene che la diidroergotossina sia associata a reazioni fibrotiche. Si deve inoltre sottolineare la gravità di tali effetti avversi, il loro possibile esito letale e l'accresciuto rischio per il paziente di sviluppare una patologia fibrotica con l'uso prolungato secondo le indicazioni autorizzate.

Non sono state indicate segnalazioni di ergotismo; tuttavia, il CHMP ha messo in dubbio l'adeguatezza del metodo di raccolta dei dati (non esaustivo e pertanto non conclusivo). Nello specifico, il CHMP ha affermato che, oltre all'“ergotismo”, anche altri termini preferiti sono correlati ai sintomi di ergotismo (ossia parestesia, formicolio, pizzicore, ischemia intestinale/cerebrovascolare/periferica/linguale, angina pectoris, coronaropatia, dolore toracico, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, sensazione di freddo, trombosi, ictus, gangrena, necrosi, vasocostrizione/vasospasmo, cianosi, mialgia, crampi muscolari, dolore alle estremità, vertigini, ipoestesia, intorpidimento, cefalea, confusione, allucinazioni). Inoltre, diversi casi di sintomi di vasocostrizione periferica sono stati segnalati in letteratura.

Il CHMP ha preso in esame le proposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per le misure di minimizzazione del rischio, comprendenti la modifica dello stato della prescrizione, la limitazione della durata del trattamento in determinate condizioni cliniche, la controindicazione del prodotto nei pazienti con fibrosi preesistente o in associazione con altri farmaci, l'emissione di una nota informativa importante destinata agli operatori sanitari per evidenziare il rischio, una lista di controllo per i prescrittori e uno studio farmacologico *in vitro* sull'affinità dei recettori della sottoclasse 5-HT per il prodotto. Sebbene alcune delle misure proposte possano contribuire a individuare i pazienti con fibrosi preesistente, terapia farmacologica concomitante pertinente e a maggior rischio, il comitato ha sottolineato che esse sono insufficienti a evitare che alcuni pazienti sviluppino fibrosi ed ergotismo durante il trattamento.

Nel complesso, il CHMP era del parere che nessuna situazione potesse giustificare l'esposizione dei pazienti al rischio di fibrosi ed ergotismo, considerata la notevole limitatezza dei dati sull'efficacia.

Rapporto rischi/benefici

Il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti diidroergotossina non è favorevole, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, per il trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico negli anziani (escluse la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza), per il trattamento secondario della sindrome di Raynaud, per il trattamento secondario della riduzione dell'acuità visiva e dei disturbi del campo visivo di presunta

origine vascolare, per la profilassi della cefalea emicranica e per il trattamento sintomatico dell'insufficienza veno-linfatica.

Procedura di riesame

In seguito all'adozione del parere del CHMP durante la riunione del giugno 2013, uno dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio coinvolti nella procedura ha presentato una richiesta di riesame. Il riesame si è concentrato sulla nuova valutazione del rapporto rischi/benefici della diidroergotossina nell'indicazione limitata proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ossia *"trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo negli anziani, escluse malattia di Alzheimer e demenza"*.

Il CHMP ha riesaminato tutti i dati disponibili a sostegno del beneficio e della sicurezza della diidroergotossina e ha preso in considerazione la succitata indicazione limitata proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il CHMP ha evidenziato che *"deterioramento cognitivo cronico, escluse malattia di Alzheimer e altre forme di demenza"* non è ritenuto una definizione generalmente accettata di una condizione patologica destinata a trarre beneficio dal trattamento.

Il CHMP ha ribadito che gli studi presentati a sostegno dell'efficacia della diidroergotossina sono stati pubblicati negli anni Settanta e Ottanta, con il conseguente rischio di distorsione da pubblicazione selettiva, e presentano diverse limitazioni. L'eterogeneità degli studi presentati è infatti tale da rendere impossibile trarre conclusioni certe. Il CHMP ha ritenuto che questi studi non fornissero prove affidabili a sostegno dell'efficacia della diidroergotossina nella popolazione-bersaglio proposta. Inoltre, il fatto che questi studi siano stati eseguiti molti anni fa desta preoccupazioni metodologiche, dati i progressi compiuti nei metodi di ricerca clinica e i cambiamenti nella definizione di condizioni di demenza/pre-demenza nel corso del tempo. Resta pertanto incerto se la popolazione oggetto degli studi clinici selezionati sia rappresentativa dell'indicazione proposta e permane il dubbio sull'eterogeneità della popolazione studiata. Inoltre, quelli che riferiscono risultati positivi dichiarano un miglioramento di diversi parametri di scale destinate a registrare aspetti importanti del deterioramento cognitivo. Le scale impiegate erano per lo più basate su una valutazione soggettiva, anziché su test formali. L'esito nelle diverse componenti di questi strumenti di valutazione varia notevolmente tra gli studi e non è possibile trarre conclusioni generali né sulle dimensioni dei possibili effetti né sulla rilevanza clinica. In considerazione di quanto sopra, il CHMP era del parere che gli studi presentati non fossero in grado di dimostrare un effetto clinicamente rilevante della diidroergotossina nei pazienti con deterioramento cognitivo.

Il CHMP ha osservato la bassa incidenza di eventi avversi (fibrosi retroperitoneale, fibrosi polmonare, valvulopatia, ergotismo) segnalati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio con la diidroergotossina. Tuttavia, il CHMP ha notato inoltre che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito informazioni solo relativamente al suo prodotto (Hydergine) e che è pertanto probabile una segnalazione incompleta. Il CHMP ha ritenuto che, sebbene raro, il rischio di reazioni fibrotiche e di ergotismo associato alla diidroergotossina è accertato e che si tratta di eventi avversi gravi, con possibile esito letale.

Il CHMP ha preso atto delle misure di minimizzazione del rischio proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Nel complesso, il CHMP ha ribadito di non ritenere che le misure di minimizzazione del rischio proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio siano in grado di ridurre efficacemente il rischio di reazioni fibrotiche ed ergotismo. Reazioni fibrotiche sono state associate all'uso cronico di derivati dell'ergot e, sebbene il tasso di segnalazione per la diidroergotossina sia basso, il rischio è sufficientemente grave da non poter essere ignorato, in particolare se si considera il suo potenziale impiego nel trattamento a lungo termine in un'ampia popolazione di pazienti.

Inoltre, il CHMP ha tenuto un'altra riunione del gruppo consultivo scientifico (SAG), in data 16 ottobre 2013. Il SAG ha convenuto all'unanimità che non vi è un'entità clinica distinta per il deterioramento cognitivo senza demenza (*Cognitive Impairment No Dementia*, CIND), che i criteri diagnostici e le definizioni si sono evoluti nel corso del tempo e che questa espressione non corrisponde a un gruppo clinicamente definito attuale. Il SAG ha ritenuto inoltre che le prove presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fossero di qualità scadente. A parere del SAG, non è escluso a priori che il farmaco possa essere efficace in un sottogruppo di pazienti ben definiti secondo criteri attuali, ma questo gruppo non può essere determinato sulla base delle informazioni fornite, che comprendono una popolazione di pazienti e parametri di esito dello studio altamente eterogenei. In generale, un farmaco studiato nelle fasi prodromiche della demenza dovrebbe dimostrare un miglioramento della funzione cognitiva e, inoltre, un ritardo della progressione a demenza. Nell'insieme, il SAG si è detto in disaccordo con le definizioni dell'indicazione e della popolazione-bersaglio proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ritiene che esista un rischio di rare ma gravi reazioni fibrotiche ed ergotismo associato al trattamento con diidroergotossina. Il comitato è del parere che le prove di un'efficacia clinicamente significativa della diidroergotossina, nell'indicazione proposta "*trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo negli anziani, esclusa malattia di Alzheimer e demenza*", siano molto limitate. Pertanto, il beneficio dimostrato per i pazienti nell'indicazione proposta non supera il rischio sopra identificato. Le misure di minimizzazione del rischio proposte, a parere del comitato, non riducono efficacemente il rischio di comparsa delle due reazioni evidenziate (fibrosi ed ergotismo) nell'indicazione generale proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il comitato ha pertanto concluso che il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti diidroergotossina nel "*trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo negli anziani, esclusa malattia di Alzheimer e demenza*" non è favorevole.

Motivi della sospensione / variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che

- il comitato ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti derivati dell'ergot nelle indicazioni interessate;
- il comitato ha valutato tutti i dati presentati e i motivi forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i risultati dei gruppi consultivi scientifici;

- il comitato ha ritenuto che non si possa escludere una potenziale associazione causale tra reazioni fibrotiche o ergotismo e diidroergotossina. I dati disponibili indicano in effetti una tale relazione di causalità. Si sottolinea la gravità di tali effetti avversi e il loro possibile esito fatale;
- il comitato è del parere che le prove di un'efficacia clinicamente significativa della diidroergotossina, nelle indicazioni oggetto dell'attuale valutazione così come nell'indicazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel riesame, siano molto limitate e che, pertanto, il rischio sopra identificato superi il potenziale beneficio per i pazienti in tali indicazioni;
- il comitato ha confermato il suo parere, secondo cui il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti diidroergotossina:
 - non è favorevole per il trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico negli anziani (escluse la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza) e nell'ultima indicazione proposta *"trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo negli anziani, escluse malattia di Alzheimer e demenza"*;
 - non è favorevole per il trattamento secondario della sindrome di Raynaud;
 - non è favorevole per il trattamento secondario della riduzione dell'acuità visiva e dei disturbi del campo visivo di presunta origine vascolare;
 - non è favorevole per la profilassi della cefalea emicranica;
 - non è favorevole per il trattamento sintomatico dell'insufficienza veno-linfatica.

Il CHMP ha pertanto confermato il parere del 27 giugno 2013 e, in conformità all'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, raccomanda:

- la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali contenenti diidroergotossina di cui all'allegato I, la cancellazione delle indicazioni riportate di seguito dalle informazioni sul prodotto (il testo specifico dell'indicazione può variare da prodotto a prodotto e da paese a paese), nonché di qualsiasi riferimento pertinente a tali indicazioni, qualora vi siano altre indicazioni terapeutiche approvate nell'ambito dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
 - trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico negli anziani (escluse la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza);
 - trattamento secondario della sindrome di Raynaud;
 - trattamento secondario della riduzione dell'acuità visiva e dei disturbi del campo visivo di presunta origine vascolare;
 - profilassi della cefalea emicranica;
 - trattamento sintomatico dell'insufficienza veno-linfatica;
- la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali contenenti diidroergotossina di cui all'allegato I, nel caso in cui non vi siano altre indicazioni approvate

nell'ambito dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Per la revoca della sospensione, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono individuare una popolazione di pazienti specifica per la quale i benefici del medicinale superino il rischio.