

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas, atsižvelgiant į patvirtintas kiekvieno preparato indikacijas, arba keisti rinkodaros leidimų sąlygas, arba sustabdyti rinkodaros leidimų galiojimą

Mokslinės išvados

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergotamino, (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

2012 m. sausio 18 d. Prancūzija inicijavo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimąsi dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastosios skalsės darinių: dihidroergokriptino ir kofeino derinio, dihidroergokristino, dihidroergotamino, dihidroergotoksino ir nicergolino. Po 2011 m. metais atliktos nacionalinės farmakologinio budrumo peržiūros gautuose naujuose spontaniniuose pranešimuose nurodyta, kad vartojant kai kuriuos iš šių preparatų buvo nustatyti rimti fibrozės ir ergotizmo (apsinuodijimo skalsėmis) atvejai, ir Prancūzija nusprendė, kad šis nerimą keliantis saugumo klausimas yra svarbesnis už negausius veiksmingumo įrodymus. Todėl Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) buvo paprašyta pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti pagal toliau nurodytas indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastosios skalsės darinių, rinkodaros leidimų, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų, ar šiuos leidimus reikėtų palikti:

- simptominis lėtinis patologinis kognityvinis ir neurosensorinis sutrikimas (išskyrus Alzheimerio ligą ir kitų rūšių demenciją) sergančių vyresnio amžiaus pacientų gydymas;
- papildomas simptomine periferinių arterijų okliuzine liga (PAOL II stadija) sergančių pacientų protarpinio šlubumo gydymas;
- papildomas Reino (*Raynaud*) sindromo gydymas;
- papildomas pacientų, kuriems nustatytas sumažėjęs regėjimo aštrumas ir regėjimo lauko sutrikimai, kurie gali būti kraujagyslinės kilmės, gydymas;
- ūmi kraujagyslinės kilmės retinopatija;
- migreninio galvos skausmo profilaktika;
- ortostatinė hipotenzija;
- simptominis venų ir limfos apytakos nepakankamumo gydymas.

Dihidroergotamino mezilatas (dihidroergotaminas, DHE) – tai pusiau sintetinis ergotamino darinys. Dėl vazokonstriktinio poveikio, kuris yra silpnesnis, nei ergotamino, dihidroergotaminas seniai vartojamas gydant migreną. Taikant prevencinį migrenos gydymą, ilgą laiką vartojamas geriamasis dihidroergotaminas. Dėl mažo nepakitusio vaisto biologinio įsisavinamumo jį vartojant per burną, taikant ūmios migrenos stadijos gydymą, šis vaistas vartojamas parenteriniu būdu arba nosies purškalo forma.

Ši kreipimosi procedūra neapima dihidroergotamino veiksmingumo gydant ūmius migrenos priepuolius, todėl nebus aptariamas šiame dokumente. Taip pat ši kreipimosi procedūra neapima po oda, į raumenis arba į veną švirkščiamo ar į nosį purškiamo dihidroergotamino veiksmingumo, todėl šis aspektas taip pat nebus aptariamas šiame dokumente.

Iš vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergotamino, patvirtintų indikacijų su šia kreipimosi procedūra susijusios ir bent vienoje valstybėje narėje patvirtintos šios indikacijos (konkrečios skirtingų preparatų ar skirtingose šalyse patvirtintos indikacijų formuluotės gali skirtis viena nuo kitos):

- migreninio galvos skausmo profilaktika;
- ortostatinė hipotenzija;
- simptominis venų ir limfos apytakos nepakankamumo gydymas.

Rinkodaros leidimo turėtojai pateikė visus turimus klinikinių ir stebimųjų tyrimų metu surinktus veiksmingumo duomenis, įskaitant duomenis, gautus po pirmojo rinkodaros leidimo suteikimo. Taip pat rinkodaros leidimo turėtojai pateikė pačių parengtas visų spontaninių pranešimų apie fibrozinių reakcijų (širdies fibrozės su plaučių arterijų hipertenzija arba be jos, plaučių fibrozės, krūtinplėvės fibrozės, pilvaplėvės fibrozės, retroperitoninės fibrozės ir kt.) ir ergotizmo atvejus, nustatytus vartojant jų platinamus vaistinius preparatus su paprastosios skalsės dariniais, apžvalgas ir esminės informacijos santraukas. Kai buvo įmanoma, pateikta visų kitų turimų duomenų, kurie buvo svarbūs vertinant fibrozės pavojų (t. y. literatūroje skelbiamų duomenų, ikiklinikinių tyrimų duomenų ir kitų klinikinių tyrimų, įskaitant epidemiologinius tyrimus, duomenų), apžvalga.

CHMP apsvarstė visus turimus duomenis apie dihidroergotamino saugumą ir veiksmingumą.

Klinikinis veiksmingumas

Duomenys, susiję su dihidroergotamino veiksmingumu, jį vartojant pagal indikaciją „*migreninio galvos skausmo profilaktika*“, gauti atlikus kelis atsitiktinių imčių, abipusiai aklus, placebo kontroliuojamus tyrimus arba abipusiai aklus, ne placebo kontroliuojamus ir atviro tyrimo modelio tyrimus, dauguma kurių buvo atlikti suteikus pirmąjį rinkodaros leidimą.

Abipusiai akli, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojami tyrimai buvo seni ir iš esmės atlikti taikant nemodernius šiuo metu nebetaikomus metodus. Tyrimuose dalyvavo nedaug pacientų ir jų gydymo trukmė buvo pernelyg trumpa, o taikyti klinikinio veiksmingumo parametrai neatitinka europinių gairių dėl vaistinių preparatų nuo migrenos klinikinio tyrimų reikalavimų.

Atlikus vienintelį naują, didelį, tinkamo tyrimo modelio tyrimą (abipusiai aklas, placebo kontroliuojamas, 5 mėnesių trukmės gydymo tyrimas PROMISE), kurio duomenys gauti po pirmojo rinkodaros leidimo suteikimo, dihidroergotamino profilaktinis poveikis nuo migrenos nebuvo įrodytas, kadangi statistiškai reikšmingo skirtumo tarp dihidroergotamino ir placebo nenustatyta. Po 1 mėnesio trukmės parengiamojo etapo, kuriuo pacientai vartojo placebo, iš viso 363 tiriamieji 4 mėnesius buvo gydomi dihidroergotaminu arba vartojo placebo. Migrenos priepuolių (pirminiai veiksmingumo kriterijai) dažnis nebuvo statistiškai reikšmingas (dihidroergotamino grupė $(-1,84 \pm 1,55)$ plg. su placebo grupe $(-1,67 \pm 1,49)$ ($p=0,220$). Pacientų, kurie teigiamai reagavo į gydymą, procentinės dalies skirtumas tarp dihidroergotamino ir placebo grupių nebuvo statistiškai reikšmingas ($61,1\%$ dihidroergotamino grupėje ir $55,9\%$ – placebo).

Atlikta funkcinę negalią turinčių pacientų ($n=288$), kurių gyvenimo kokybė pablogėjusi (<80 pagal sergančiųjų migrena gyvenimo kokybės vertinimo skalę, angl. *Migraine Specific Quality of Life*, MSQ), pogrupio duomenų *post-hoc* analizė. Po 4 gydymo mėnesių priepuolių dažnis vartojant dihidroergotaminą sumažėjo $2,0 \pm 1,6$ (-60%), o vartojant placebo – $1,7 \pm 1,5$ ($-48,8\%$) (santykinių variacijų $p = 0,014$). Pacientų, kurių gyvenimo kokybė nepablogėjusi, pogrupyje reikšmingo priepuolių dažnio sumažėjimo skirtumo tarp dihidroergotaminą ir placebo vartojančių pacientų nenustatyta. Atliekant šį tyrimą, dihidroergotamino profilaktinis poveikis nuo migrenos nebuvo įrodytas, kadangi statistiškai reikšmingo skirtumo tarp dihidroergotamino ir placebo pagal migrenos priepuolių dažnio (pirminis veiksmingumo kriterijus) sumažėjimą visoje populiacijoje nenustatyta.

Iš literatūroje skelbiamų duomenų matyti, kad geriamasis dihidroergotaminas gali būti veiksmingas taikant migrenos profilaktiką, tačiau neabejotinų mokslinių įrodymų vis dar nepakanka. Abipusiai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų duomenų, kurie patvirtintų geriamojo ergotamino veiksmingumą siekiant išvengti migrenos, jį lyginant su placebo arba kitomis medžiagomis, yra labai nedaug ir bendras vaizdas, kurį galima susidaryti remiantis šiais tyrimais, yra nevienalytis, nes jų metu gauta ir teigiamų, ir neigiamų rezultatų.

Taigi, rinkodaros leidimo turėtojų pateikti tyrimai buvo atlikti taikant nemodernius metodus. Tyrimuose dalyvavo nedaug pacientų, o gydymo trukmė buvo pernelyg trumpa. Atlikus vienintelį naują, didelį, tinkamo tyrimo modelio tyrimą (tyrimą PROMISE), statistiškai reikšmingo skirtumo tarp dihidroergotamino ir placebo pagal migrenos priepuolių dažnio sumažėjimą (pirminis veiksmingumo kriterijus) visoje populiacijoje nenustatyta.

Be to, 2012 m. gruodžio mėn. CHMP prašymu buvo sušauktas mokslinių konsultacijų grupės (SAG) posėdis, kurio metu ekspertai, remdamiesi savo klinicine patirtimi, svarstė, ar ši medžiaga yra svarbi taikant migreninio galvos skausmo profilaktiką. Remdamiesi klinicine patirtimi, grupės nariai nusprendė, kad nėra jokios ypatingos populiacijos, kuriai gydymas šia veikliąja medžiaga taikant migreninio galvos skausmo profilaktiką būtų naudingas. Todėl grupė laikėsi nuomonės, kad nėra jokios griežtai apibrėžtos populiacijos, kurios atsakas į gydymą standartinėmis profilaktinėmis priemonėmis nuo migrenos būtų nepatenkinamas ir kurios gydymui reikėtų šios medžiagos kaip pakaitinės ar paskutinės eilės gydymo priemonės.

Kalbant apie indikaciją „*ortostatinė hipotenzija*“, CHMP laikėsi nuomonės, kad pateikti tyrimai yra prastos metodologinės kokybės: tai buvo daugiausia nekontroliuojami tyrimai ir tik 1 abipusiai aklas tyrimas, tačiau jame dalyvavo nedaug pacientų. Kai kuriuose šių tyrimų buvo vertinami švirkščiamieji preparatai arba didesnės, nei rekomenduojama dozės (vietoj 10 mg – iki 42 mg per parą) Pacientų populiacija buvo nevienalytė arba tai buvo pacientai, kuriems diagnozuota gydymo psichotropiniais vaistais sukelta hipotenzija. Atsižvelgiant į šių tyrimų duomenis, atrodo, kad dihidroergotaminas buvo šiek tiek veiksmingas tik tuomet, kai jis buvo vartojamas švirkščiamųjų preparatų forma ar didesnėmis, nei leidžiama dozėmis. Atrodo, kad patvirtintos geriamojo preparato dozės veikia silpnai arba yra neveiksmingos dėl mažo šio vaisto biologinio įsisavinamumo.

Tik vienas tyrimas (*Thulesius, 1986*) patvirtino, kad vartojant iki 10 mg dihidroergotamino per parą, gydymo psichotropiniais vaistais sukelta hipotenzija sergantiems pacientams atsistojus sumažėjantis kraujospūdis sumažėja reikšmingai mažiau, nei vartojant placebo; šio tyrimo duomenys gauti po pirmojo rinkodaros leidimo suteikimo. CHMP laikėsi nuomonės, kad šio tyrimo modelis yra priimtinas (t. y. kontroliuojamas, atsitiktinių imčių, abipusiai aklas tyrimas), tačiau tyrimo dydis pernelyg mažas ($n=58$). Be to, pacientai buvo įtraukiami į tyrimą, jeigu jų sistolinis kraujo spaudimas sumažėdavo daugiau kaip 10 mmHg, o tai neatitinka nustatytos ortostatinės hipotenzijos apibrėžties (kraujospūdis turi sumažėti ne mažiau kaip 20 mmHg). Jau pradedant gydymą, sistolinis kraujo spaudimas placebo ir dihidroergotamino grupėje skyrėsi. Veiksmingumas buvo vertinamas lyginant absoliučiuosius kraujospūdžio rodiklius po gydymo, o ne lyginant kraujo spaudimo atsigulus ir stovint skirtumus, o tai nepriimtina. Taip pat CHMP pareiškė, kad tyrimo populiacija, kurią sudaro tik vaistų sukelta ortostatine hipotenzija sergantys pacientai, neapima visų ortostatine hipotenzija sergančių pacientų, todėl pagal jos tyrimo duomenis negalima daryti išvadų dėl dihidroergotamino veiksmingumo gydant visus ortostatine hipotenzija sergančius pacientus.

Taip pat CHMP atkreipė dėmesį į kelių rinkodaros leidimo turėtojų nuomonę, kad įrodymų geriamojo dihidroergotamino vartojimo sergant ortostatine hipotenzija indikacijai pagrįsti nepakanka.

Be to, 2012 m. gruodžio mėn. CHMP prašymu buvo sušauktas mokslinių konsultacijų grupės (SAG) posėdis, kuriame ekspertai, remdamiesi savo klinicine patirtimi, svarstė, ar ši medžiaga yra svarbi gydant ortostatine hipotenzija. Remdamiesi klinicine patirtimi, grupės nariai nusprendė, jog dihidroergotaminas tik retai vartojamas nuo ortostatinės hipotenzijos ir neturi jokios akivaizdžios naudos pacientams. Be to, buvo vartojamas intraveninis, o ne geriamasis preparatas, kurį apima ši kreipimosi procedūra. Todėl grupė laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į turimus įrodymus, ši medžiaga nereikalinga, nes nėra jokio aiškiai apibrėžto pacientų pogrupio, kuriam ji būtų naudinga.

Su indikacija „*simptominis venų ir limfos apytakos nepakankamumo gydymas*“ susijusių tyrimų atlikta labai nedaug. Atvirame tyrime (*Wenzel-E et al, 1989*), kurio duomenys gauti po pirmojo rinkodaros leidimo suteikimo, buvo vertinamas dihidroergotamino vartojimas sergant venų nepakankamumu. Dvylika pacientų, kuriems nustatytas periferinių venų nepakankamumas, pirma buvo gydomi intraveniniu dihidroergotaminu, o vėliau vieną savaitę geriamuoju dihidroergotaminu. Nors atliekant tyrimą, nustatytas reikšmingas venų talpos, eritrocitų srauto kapiliaruose ir didžiausio kraujo srauto esant reaktyviai hiperemijai sumažėjimas, dėl labai nedidelės tyrimo grupės, nekontroliuojamo tyrimo modelio ir kitų metodologinių trūkumų CHMP negalėjo padaryti jokių išvadų dėl dihidroergotamino veiksmingumo.

Pateikti tyrimai yra seni ir prastos metodologinės kokybės, t. y. nekontroliuojami, atviro tyrimo modelio tyrimai, kuriuose dalyvavo nedaug pacientų ($n=12$, naujausias *Wenzel* tyrimas, 1989). Kai kurie šių tyrimų buvo atliekami naudojant intraveninį preparatą, kuris nesusijęs su šia kreipimosi procedūra dėl dihidroergotamino. Nei pacientų liga, nei veiksmingumo vertinimo kriterijai atskaitos taškai nebuvo gerai apibrėžti. Klinikinių kritinių atskaitos taškų reikšmė abejotina. CHMP atkreipė dėmesį į kelių rinkodaros leidimo turėtojų nuomonę, kad įrodymų geriamojo dihidroergotamino vartojimo taikant simptominių venų ir limfos apytakos nepakankamumo gydymą indikacijai pagrįsti nepakanka ir laikėsi nuomonės, kad remiantis šiais tyrimais negalima padaryti jokios mokslinės išvados dėl dihidroergotamino veiksmingumo.

Klinikinis saugumas

Pripažįstama, kad paprastosios skalsės dariniai gali sukelti fibrozę, visų pirma širdies vožtuvų fibrozę. Literatūroje plačiai aprašoma fibrozės sąsaja su serotoninerginėse receptorių aktyvinimu, būtent paprastosios skalsės darinių poveikiu 5-HT_{2B} receptoriams. Dėl agonistinio poveikio 5-HT_{2B} receptoriams sužadinamas ląstelių su šio receptoriaus išraiška proliferacinis atsakas ir mitogeniškas, o tai paskatina fibrogenę. Apskritai nustatytus fibrozinių reakcijų atvejų dažnio skirtumus galima paaiškinti skirtingu serotoninerginėse receptorių junglumu su skirtingais paprastosios skalsės dariniais ir vartotomis skirtingomis šių preparatų terapinėmis dozėmis. Todėl net tais atvejais, kai farmakologiniu požiūriu tikėtina, kad paprastosios skalsės dariniai, veikdami kaip 5-HT_{2B} receptorių agonistai, gali sukelti vadinamąją serotoninerginę vožtuvų ligą, panašią į tą, kurią sukelia kitų audinių fibrozinių pakitimai ar vėžiniai navikai, svarbu nepamiršti, kad kai kurie paprastosios skalsės dariniai nėra 5-HT_{2B} receptorių agonistai. Todėl negalima atmesti galimybės, kad yra ir kitų fibrozę sukeliančių mechanizmų, o tai leidžia manyti, jog fibrozę gali sukelti ir agonistinis poveikis 5-HT_{2A} ir 5-HT_{1B} receptoriams ir galimas poveikis serotonino pernešėjui.

Kalbant apie užregistruotus fibrozės atvejus, atsižvelgdamas į tai, kiek laiko šis preparatas jau yra rinkoje, CHMP atkreipė dėmesį į ne visų užfiksuojamų atvejų problemą. Įtarti, kad tikrovėje būna daugiau fibrozės atvejų, nei apie juos pranešama, galima, atsižvelgiant į tai, kad:

- paprastai apie nepageidaujamas reakcijas į vaistą vartojant medžiagas, kuriomis prekiaujama rinkoje ilgą laiką, pranešama rečiau;
- fibrozė paminėta keliuose šiuo metu patvirtintose europinėse preparato charakteristikų santraukose, o apie numatytas reakcijas dažnai pranešama rečiau, nei jos įvyksta;
- taip pat fibrozė yra užmaskuota reakcija, kuri pasireiškia po ilgo gydymo laikotarpio, todėl dažnai ji diagnozuojama pavėluotai.

Be to, kai kurių rinkodaros leidimo turėtojų pateikti saugumo duomenys neišsamūs (praleistas laikotarpis tarp preparato peržiūros laikotarpio ir laikotarpio, kuriuo juo prekiauta rinkoje), todėl negalima atmesti galimybės, kad buvo pateikti ne visi su jų preparatais susiję užregistruoti atvejai.

Apskritai nuspręsta, kad su dihidroergotaminu gali būti susiję 8 nepageidaujamų fibrozinių reakcijų atvejai, kurie nustatyti 2011 m. atliekant tyrimą Prancūzijoje, ir 50 iš 75 rinkodaros leidimo turėtojų užregistruotų atvejų, iš kurių 24 atvejais nenustatyta jokių iškraipiančių veiksnių. Vienu atveju fibrozinę reakciją tiesiogiai susieti su dihidroergotaminu neleidė paciento ligos istorija, o dar 25 atvejais buvo nurodyti vaistai, kurie taip pat gali būti įtariami sukėlę šią nepageidaujamą reakciją: benfluoreksas (4 atvejai), deksfenfluraminas (4 atvejai), pergolidas (1 atvejis), beta blokatoriai (9 atvejai), fenofibratas (2 atvejai) ir vaistas su paprastosios skalsės dariniu (8 atvejai). Žinoma, kad šie taip pat nepageidaujama reakcija įtariami vaistai sukelia fibrozę. Tačiau CHMP atkreipė dėmesį, kad beta blokatoriai nėra plačiai pripažįstami, kaip fibrozės sukėlėjai. Kai kuriuose bibliografiniuose šaltiniuose laikomasi nuomonės, kad jie sukelia retroperitoninę fibrozę (*P. Meier et al, La fibrose rétro-péritonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie, 24 tomas, Nr. 4, 2003, 173–180 p.*).

Užregistruotais atvejais dihidroergotaminas buvo skiriamas daugiausia pagal migrenos arba galvos skausmo indikaciją (30 pacientų) ir vartotas rekomenduojamomis paros dozėmis. Kaip ir tikėtasi, daugiausia fibrozės atvejų nustatyta moterims (68 %) po ilgalaikio gydymo dihidroergotaminu (po vidutiniškai 9,1 metų) ir dažniausiai buvo užregistruojama retroperitoninė fibrozė (36 %), o antroje ir trečioje vietoje – širdies (30 %) ir krūtinplėvės (18 %) fibrozė.

Beveik visi atvejai buvo sunkūs (93 % atvejų, kai reakcijos sunkumas nurodytas), o gydymas dihidroergotaminu nutrauktas 91 % atvejų (apie kuriuos informacija gauta) ir 57 % iš šių atvejų pranešta, kad pacientų būklė pagerėjo arba jie pasveiko. Tačiau CHMP atkreipė dėmesį, kad daugumos šių pacientų sveikatos būklė pagerėjo arba jie pasveiko po gydymo kortikosteroidais arba operacijos (vožtuvo keitimo operacijos) ir kad dauguma atvejų pagerėjimas nustatytas įvertinus klinikinius simptomus (skenografinis tyrimas neatliktas).

Taigi, atsižvelgiant į užregistruotus reakcijas, kurių sunku anksti diagnozuoti (jos simptomai pasireiškia vėliau) ir apie kurią tikriausiai pranešama rečiau, nei ji pasireiškia, atvejus, vaisto vartojimą patvirtintomis dozėmis bei tikėtinas jo farmakologines charakteristikas, manoma, kad dihidroergotaminas yra stipriai susijęs su fibrozinių reakcijų rizika. Be to, tai, kad fibrozė yra sunki, grėsmę gyvybei kelianti reakcija, kuri pasireiškia po ilgalaikio gydymo dihidroergotaminu (vaistas vartojamas pagal indikacijas, dėl kurių pacientams būtinas ilgalaikis gydymas), turi poveikį dihidroergotamino preparatų naudos ir rizikos santykiui.

Be kita ko, 2011 m. atliekant tyrimą Prancūzijoje, gauti 8 nauji spontaniniai pranešimai, iš kurių matyti, kad šiuo metu taikomų rizikos mažinimo priemonių nepakanka siekiant išvengti fibrozinių reakcijų rizikos.

Kalbant apie ergotizmo riziką, rinkodaros leidimo turėtojų pateikta ergotizmo atvejų peržiūra buvo neišsamė ir dauguma rinkodaros leidimo turėtojų taikė neaiškią metodiką duomenims apie ergotizmo atvejus surinkti. Kai kuriuos su ergotizmu susijusius simptomus galima supainioti su migrenos simptomais, todėl jie gali būti neužfiksuoti kaip nepageidaujama reakcija į vaistą. Tačiau rinkodaros leidimo turėtojai pranešė apie iš viso 134 ergotizmo arba simptomų, kurie gali būti susiję su ergotizmu, atvejus.

Ergotizmas yra sunki reakcija, kuri tais retais atvejais, kai ji buvo užregistruota, pvz., po amputacijos arba gaubtinės žarnos rezekcijos, sukėlė sunkias antrines pasekmes. Ši reakcija pasireiškė jauniems pacientams (vidutinis pacientų amžius užregistruotais atvejais – 41 metai), praėjus nedaug laiko nuo gydymo dihidroergotaminu pradžios (mažiau nei 2 mėnesiai; vidutiniškai – 2 paros). Atkreipiamas dėmesys į tai, kad tokie nepageidaujami reiškiniai yra sunkūs ir gali būti mirtini.

Ergotizmo simptomai išvardyti visų preparato charakteristikų santraukų 4.8 ir 4.9 skyriuose, o 4.4 skyriuje jis nurodytas kaip ilgalaikio dihidroergotamino vartojimo arba jo vartojimo didelėmis dozėmis pasekmė. Visus paprastosios skalsės preparatus su dihidroergotaminu draudžiama vartoti kartu su CYP3A inhibitoriais (4.5 skyrius), o preparatus su kitais paprastosios skalsės dariniais – ir su vazokonstriktoriais. Tačiau daugiau kaip pusė užregistruotų ergotizmo atvejų užfiksuoti neperdozavus vaisto ir nevartojant vaistų, kurių nebuvo galima vartoti. Be to, iš ergotizmo atvejų, kurie buvo užfiksuoti pacientui kartu su paprastosios skalsės preparatu vartojant draudžiamą vaistą, skaičiaus matyti, kad preparato charakteristikų santraukoje pateiktos informacijos nepakanka siekiant išvengti pacientui kylančios rimtos ergotizmo rizikos.

Taigi, ergotizmas yra vaistų su paprastosios skalsės dariniais sukeliama nepageidaujama reakcija, kuri dažnai pasireiškia perdozavus vaisto arba dėl sąveikos. Tačiau, atsižvelgiant į vartojant dihidroergotaminą užregistruotų atvejų skaičių, į tai, kad su ergotizmu susiję simptomai (nepaisant to, kad galimi ergotizmo atvejai nebuvo užfiksuoti) pasireiškia net jei dihidroergotaminas vartojamas taip, kaip rekomenduota (neperdozuojant, nevartojant neleidžiamų vaistų ir gydymą tęsiant neilgai), į didelį farmakologiškai pagrįstą tikėtinumą ir dauguma atvejų matomą įvykių chronologiją, kuri leidžia manyti esant tokią riziką, manoma, kad dihidroergotaminu gydomiems pacientams kyla didelė ergotizmo rizika. Be to, atsižvelgiant į ergotizmo sunkumą ir jo pasekmes (antrines pasekmes, operacijos ar amputacijos poreikį), jauną pacientų, kuriems pasireiškia ergotizmo simptomai, amžių ir trumpą laiką iki reakcijos pasireiškimo, dihidroergotamino saugumo charakteristikos kelia labai daug abejonių.

CHMP apsvaustė rinkodaros leidimo turėtojų pasiūlymus dėl rizikos mažinimo priemonių. Rinkodaros leidimo turėtojai pasiūlė apriboti terapines indikacijas, rekomenduoti atidžiai stebėti pacientus ir išplatinti tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC). Nors taikant kai kurias iš pasiūlytų priemonių, būtų galima anksti nustatyti fibrozė sergančius pacientus, tai gali būti padaryta per vėlai, nes kartais šios reakcijos yra negrįžtamos. Todėl komitetas atkreipė dėmesį, kad pasiūlytų priemonių nepakanka siekiant išvengti, kad taikant gydymą kai kuriems pacientams neišsivystytų fibrozė ir ergotizmas.

Apskritai CHMP laikėsi nuomonės, kad turint omeny negausius duomenis apie nicergolino veiksmingumą, jokiais aplinkybėmis negalima pateisinti pacientui keliamo fibrozės ir ergotizmo pavojaus.

Naudos ir rizikos santykis

Komitetas priėjo prie išvados, kad pagal Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnį geriamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergotamino, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas taikant migrenos profilaktiką, gydant ortostatinę hipotenziją ir taikant simptominių venų ir limfos apytakos nepakankamumo gydymą.

Pagrindas sustabdyti rinkodaros leidimų galiojimą arba keisti jų sąlygas

Kadangi

- komitetas apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl pagal aptariamas indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paprastosios skalsės darinių;
- komitetas apsvaustė visus rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus duomenis ir mokslinių konsultacijų grupės posėdžio rezultatus;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad negalima atmesti galimos priežastinės fibrozinių reakcijų ar ergotizmo sąsajos su geriamuoju dihidroergotaminu galimybes. Turimi duomenys iš esmės patvirtina esant tokį priežastinį ryšį. Komitetas atkreipė dėmesį į tokių nepageidaujamų reiškinių rimtumą ir galimas mirtinas pasekmes;
- komiteto nuomone, įrodymų, kurie patvirtintų kliniškai reikšmingą pagal šios procedūros metu vertintas indikacijas vartojamo geriamojo dihidroergotamino veiksmingumą, yra labai nedaug, todėl galima šios medžiagos nauda pacientams esant šioms indikacijoms yra mažesnė už pirmiau minėtą riziką;

- komitetas laikėsi nuomonės, kad preparatų, kurių sudėtyje yra geriamojo dihidroergotamino, naudos ir rizikos santykis:
 - nėra teigiamas taikant migreninio galvos skausmo profilaktiką;
 - nėra teigiamas gydant ortostatinę hipotenziją;
 - nėra teigiamas taikant simptominių venų ir limfos apytakos nepakankamumo gydymą.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, CHMP rekomenduoja:

- keisti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergotamino, rinkodaros leidimo sąlygas ir iš preparato informacinių dokumentų išbraukti toliau nurodytas indikacijas (konkrečios skirtingose šalyse patvirtintos skirtingų preparatų indikacijos formuluotės gali skirtis viena nuo kitos) ir atitinkami šių indikacijų paminėjimai preparato informaciniuose dokumentuose, kai esama kitų suteikiant jų rinkodaros leidimą patvirtintų terapinių indikacijų:
 - migreninio galvos skausmo profilaktika;
 - ortostatinė hipotenzija;
 - simptominis venų ir limfos apytakos nepakankamumo gydymas.
- sustabdyti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dihidroergotamino, rinkodaros leidimo galiojimą, jei nėra jokių kitų suteikiant rinkodaros leidimą patvirtintų jų indikacijų. Kad sustabdytas rinkodaros leidimo galiojimas būtų atnaujintas, rinkodaros leidimo turėtojai turi nustatyti konkrečią pacientų populiaciją, kurioje preparato nauda būtų didesnė už jo keliamą riziką.