

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņām vai reģistrācijas apliecības darbības apturēšanai, ja piemērojams, ņemot vērā katrām zālēm apstiprinātās indikācijas

Zinātniskie secinājumi

Dihidroergotamīnu saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

2012. gada 18. janvārī saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu Francija ierosināja pārvērtēšanu šādām melnā rudzu grauda atvasinājumiem saturošām zālēm: dihidroergokriptīnam/kofeīnam, dihidroergokristīnam, dihidroergotamīnam, dihidroergotoksīnam un nicergolīnam. Pēc 2011. gadā veiktās farmakoloģiskās uzraudzības pārskata valsts līmenī jaunos spontānos ziņojumus saistībā ar dažu šo zāļu lietošanu konstatēti nopietni fibrozes gadījumi un ergotisms, un Francija uzskatīja, ka šīs bažas par drošumu neattaisno ierobežotie pierādījumi par iedarbīgumu. Tādēļ CHMP lūdza sniegt atzinumu par to, vai melnā rudzu grauda atvasinājumiem saturošo zāļu reģistrācijas apliecības turpmāk minēto indikāciju gadījumā vajadzētu saglabāt, mainīt, to darbību apturēt uz laiku vai pilnībā:

- hronisku patoloģisku kognitīvu un neirosensoru traucējumu simptomātiska ārstēšana gados vecākiem cilvēkiem (izņemot Alcheimera slimību un citu veidu demences);
- mijklibošanas papildterapija simptomātiskas perifēro artēriju okluzīvas slimības (2. stadijas PAOS) gadījumā;
- papildterapija Reino sindroma gadījumā;
- papildterapija potenciāli vaskulāras izcelsmes redzes asuma samazināšanās un redzes lauka defektu gadījumā;
- vaskulāras izcelsmes akūta retinopātija;
- migrēnas veida galvassāpju profilakse;
- ortostatiska hipotensija;
- venozas un limfātiskas nepietiekamības simptomātiska ārstēšana.

Dihidroergotamīna mesilāts (dihidroergotamīns – DHE) ir pussintētisks ergotamīna atvasinājums. Asinsvadu sašaurinošās darbības dēļ tas ilgi ir lietots migrēnas ārstēšanai. Šo zāļu asinsvadu sašaurinošā iedarbība ir vājāka nekā ergotamīnam. Migrēnas profilaksei dihidroergotamīnu ilgstoši lieto iekšķīgi. Akūtai migrēnas ārstēšanai to ievada parenterāli vai deguna aerosola veidā, jo nemainītu zāļu biopieejamība pēc perorālas lietošanas ir maza.

Dihidroergotamīna efektivitāte akūtas migrēnas lēkmes ārstēšanā nav ietverta šajā pārvērtēšanā un netiks apspriesta. Tāpat šī pārvērtēšana neietver subkutānu, intramuskulāru vai intravenozu injekciju veidā vai ar deguna aerosolu ievadīta dihidroergotamīna efektivitāti, un tā netiks apspriesta.

No apstiprinātajām dihidroergotamīnu saturošo zāļu indikācijām tās, ko ietver šī pārvērtēšanas procedūra un kas ir apstiprinātas vismaz vienā dalībvalstī, ir šādas (specifiskais indikācijas formulējums dažādām zālēm var būt atšķirīgs):

- migrēnas veida galvassāpju profilakse;
- ortostatiska hipotensija;
- venozas un limfātiskas nepietiekamības simptomātiska ārstēšana.

Reģistrācijas apliecības īpašnieki (MAH) iesniedza visus no klīniskiem pētījumiem un novērojumiem pieejamos efektivitātes datus, tostarp datus, kas kļuvuši pieejami kopš sākotnējās reģistrācijas apliecības izsniegšanas. Reģistrācijas apliecības īpašnieki iesniedza arī pašu sagatavotus pārskatus un kritiskus kopsavilkumus par visiem spontāniem ziņojumiem, kuros minētas fibrotiskas reakcijas (sirds fibroze ar pulmonālu arteriālu hipertensiju vai bez tās, plaušu, pleiras, vēderplēves, retroperitoneālā u. c. veida fibroze) un ergotisms, lietojot to melnā rudzu grauda atvasinājumus saturošas zāles. Ja iespējams, iesniedza pārskatu par visiem citiem pieejamiem datiem (t. i., literatūras datiem, preklīniskiem datiem un citiem klīniskiem datiem, kas ietver epidemioloģiskos pētījumus), kas bija nozīmīgi fibrozes riska novērtēšanai.

CHMP ņēma vērā visus par dihidroergotamīna drošumu un iedarbīgumu pieejamos datus.

Klīniskais iedarbīgums

Par iedarbīgumu indikācijas „migrēnas veida galvassāpju profilakse” gadījumā dati ir iegūti no dažiem nejaušinātiem, dubultakliem, placebo kontrolētiem pētījumiem vai dubultakliem, ar placebo nekontrolētiem un atklātiem pētījumiem, kuru lielākā daļa bija veikta pēc sākotnējās reģistrācijas apliecības izsniegšanas.

Dubultmaskētie, nejaušinātie, placebo kontrolētie pētījumi bija veci, un parasti to veikšanai nebija izmantota mūsdienīga metodika. Iekļauto pacientu skaits bija neliels un ārstēšanas ilgums bija pārāk mazs, kā arī izmantotie klīniskā iedarbīguma parametri neatbilst Eiropas vadlīnijām par migrēnas ārstēšanai paredzēto zāļu klīnisko izpēti.

Vienīgajā nesēn veiktajā lielajā atbilstošā plānojuma pētījumā (dubultakls, placebo kontrolēts, piecus mēnešus ilgas terapijas pētījums) (*PROMISE* pētījums), kas kļuva pieejams pēc sākotnējās reģistrācijas apliecības izsniegšanas, pierādījumi par dihidroergotamīna iedarbīgumu migrēnas profilaksē nav iegūti, jo nebija statistiski nozīmīgu atšķirību starp dihidroergotamīnu un placebo. Četrus mēnešus pēc vienu mēnesi ilgā placebo lietošanas ievadperioda ar dihidroergotamīnu vai placebo ārstēja kopumā 363 pētāmās personas. Migrēnas lēkmju biežums (primārais iedarbīguma kritērijs) nebija statistiski nozīmīgs (dihidroergotamīna grupā $-1,84 \pm 1,55$), salīdzinot ar placebo grupu $(-1,67 \pm 1,49)$ ($p = 0,220$). Attiecībā uz pacientu ar atbildes reakciju procentuālo daudzumu (61,1 % dihidroergotamīna grupā, salīdzinot ar 55,9 % placebo grupā) atšķirība nebija statistiski nozīmīga.

Post-hoc analīzi veica pacientu apakšgrupai ($n = 288$) ar funkcionāliem traucējumiem un samazinātu dzīves kvalitāti (*QOL*) (definēta pēc migrēnai specifiskās dzīves kvalitātes rādītāja kā $MSQ < 80$). Pēc četriem ārstēšanas mēnešiem lēkmju biežums samazinājās par $2,0 \pm 1,6$ ($-60,0$ %), lietojot dihidroergotamīnu, salīdzinājumā ar $1,7 \pm 1,5$ ($-48,8$ %), lietojot placebo ($p = 0,014$ relatīvām izmaiņām). Pacienti, kuru dzīves kvalitāte nebija skarta, nozīmīgu uzlabojumu salīdzinājumā ar placebo nekonstatēja. Ņemot vērā, ka nav statistiski nozīmīgu atšķirību starp dihidroergotamīnu un placebo attiecībā uz migrēnas lēkmju biežuma samazināšanos (primārais iedarbīguma kritērijs) kopējā populācijā, dihidroergotamīna iedarbīgums migrēnas profilaksē šajā pētījumā nav pierādīts.

Literatūras dati liecina par iekšķīgi lietota dihidroergotamīna iespējamu iedarbīgumu migrēnas profilaksē, bet konkrēti zinātniskie pierādījumi aizvien ir nepietiekami. Iegūts maz pierādījumu no dubultakliem, placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem un šajos pētījumos nav novērota viendabīga aina attiecībā uz iekšķīgi lietota ergotamīna iedarbīgumu salīdzinājumā ar placebo vai citām migrēnas profilaksei lietotām vielām, jo pētījumos ir iegūti gan pozitīvi, gan negatīvi rezultāti.

Reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtie pētījumi nebija veikti, izmantojot mūsdienīgu metodiku. Iekļauto pacientu skaits bija neliels, un ārstēšanas ilgums bija pārāk mazs. Vienīgajā nesēn veiktajā lielajā atbilstošā plānojuma pētījumā (*PROMISE* pētījums), nebija statistiski nozīmīgu atšķirību starp dihidroergotamīnu un placebo attiecībā uz migrēnas lēkmju biežuma samazināšanos (primārais iedarbīguma kritērijs) kopējā populācijā.

Pēc *CHMP* lūguma 2012. gada decembrī tika sasaukta zinātniskās konsultatīvās grupas (*SAG*) sanāksme, kuras laikā, pamatojoties uz savu klīnisko pieredzi, eksperti apsprieda, vai šai vielai ir nozīme migrēnas veida galvassāpju profilaksē. Pamatojoties uz klīnisko pieredzi, grupas dalībnieki uzskatīja, ka nav īpašas populācijas, kas varētu gūt labumu no ārstēšanas ar šo aktīvo vielu, veicot migrēnas veida galvassāpju profilaksi. Tādēļ grupas dalībnieki uzskatīja, ka nav skaidri definēta populācija, kas nepietiekami reaģē uz standarta migrēnas profilaksi un kurai būtu terapeitiska nepieciešamība pēc šīs vielas kā alternatīva/pēdējās izvēles līdzekļa.

CHMP uzskatīja, ka attiecībā uz indikāciju „ortostatiska hipotensija” iesniegtajiem pētījumiem ir slikta metodiskā kvalitāte: tie bija galvenokārt nekontrolēti pētījumi, no kuriem tikai viens bija dubultakls pētījums, bet tajā bija iekļauts maz pacientu. Dažos no tiem vērtēja zāļu ievadīšanu injekciju veidā vai lielākas devas, nekā ieteikts (līdz 42 mg dienā, nevis 10 mg dienā). Pacientu populācija bija heterogēna vai bija iekļauti pacienti, kuriem bija ārstēšanas ar psihotropām zālēm izraisīta hipotensija. Šķiet, šajos pētījumos dihidroergotamīnam zināms iedarbīgums piemīt vienīgi pēc ievadīšanas injekcijas veidā vai lietojot lielāku devu par reģistrēto. Zāļu nelielās biopieejamības dēļ reģistrēto iekšķīgi lietojamo devu iedarbīgums ir vājš vai tas nepiemīt vispār.

Tikai vienā pētījumā, *Thulesius* (1986), ir pierādīta nozīmīga tūlītējas asinsspiediena pazemināšanās pēc piecelšanās stāvus mazināšanās, lietojot 10 mg dihidroergotamīna dienā, salīdzinot ar placebo, pacientiem, kuriem hipotensiju ir izraisījusi ārstēšana ar psihotropām zālēm, un tas kļuva pieejams pēc sākotnējās reģistrācijas apliecības izsniegšanas. *CHMP* šā pētījuma plānojumu uzskatīja par pieņemamu (t. i., kontrolēts, nejaušināts, dubultakls), bet izmēru par nelielu ($n = 58$). Turklāt pacientus iekļāva pētījumā, ja viņiem konstatēja sistoliskā asinsspiediena pazemināšanos par vairāk nekā 10 mmHg, kas neatbilst apstiprinātai ortostatiskas hipotensijas definīcijai (vismaz 20 mmHg zem sākotnējās vērtības). Sistoliskais asinsspiediens placebo un dihidroergotamīna grupā atšķīrās jau pētījuma sākumā. Iedarbīgumu vērtēja, salīdzinot absolūtos asinsspiediena mērījumus pēc ārstēšanas,

nevis salīdzinot atšķirības starp guļus un stāvus stāvokli, kas nebija pieņemami. CHMP arī norādīja, ka pētījuma populācija, kas ietver tikai pacientus, kuriem ir zāļu izraisīta ortostatiska hipotensija, nav reprezentatīva, lai varētu izdarīt secinājumus par dihidroergotamīna iedarbīgumu ortostatiskas hipotensijas pacientu kopējā populācijā.

CHMP ņēma vērā arī vairāku reģistrācijas apliecības īpašnieku pozīciju, ka nav pietiekami pierādījumu, lai atbalstītu ortostatiskas hipotensijas indikāciju iekšķīgi lietotam dihidroergotamīnam.

Pēc CHMP lūguma 2012. gada decembrī tika sasaukta zinātniskās konsultatīvās grupas (*Scientific advisory group; SAG*) sanāksme, kuras laikā, pamatojoties uz savu klīnisko pieredzi, eksperti apsprieda, vai šai vielai ir nozīme ortostatiskas hipotensijas ārstēšanā. Pamatojoties uz klīnisko pieredzi, grupa uzskatīja, ka dihidroergotamīns ortostatiskas hipotensijas ārstēšanai ir lietots reti, bez pārliecinoša ieguvuma pacientiem. Turklāt tika izmantota zāļu i. v. forma, nevis iekšķīgi lietojamā zāļu forma, kas ir ietverta šajā pārvērtēšanas procedūrā. Tādēļ grupa uzskatīja, ka, pamatojoties uz pieejamiem pierādījumiem, šī viela nav nepieciešama, jo nav skaidri definēta pacientu apakšgrupa, kas gūtu no tās ieguvumu.

Attiecībā uz indikāciju „venozas un limfātiskas nepietiekamības simptomātiska ārstēšana” ir veikts ļoti maz pētījumu. Atklātajā pētījumā (*Wenzel-E et al., 1989*), kas kļuva pieejams pēc sākotnējās reģistrācijas apliecības izsniegšanas, tiek iztirzāta dihidroergotamīna lietošana venozas nepietiekamības gadījumā. Divpadsmit pacientus, kuriem ir perifēra venoza nepietiekamība, vispirms ārstēja, dihidroergotamīnu ievadot intravenozi un pēc tam lietojot to iekšķīgi vienu nedēļu. Lai gan konstatēja nozīmīgu venozās kapacitātes, eritrocītu kapilārās plūsmas un reaktīvas hiperēmijas maksimālo izpausmju samazinājumu, tā kā pētījuma grupa bija ļoti maza, pētījums nebija kontrolēts un bija citi metodoloģiski ierobežojumi, CHMP nevarēja izdarīt secinājumus par dihidroergotamīna iedarbīgumu.

Iesniegtie pētījumi ir veci un ar sliktu metodoloģisko kvalitāti: nekontrolēti, atklāti, ar nelielu iekļauto pacientu skaitu ($n = 12$ *Wenzel* pētījumā, 1989. gads, kas ir jaunākais pētījums). Daži no šiem pētījumiem bija veikti, ievadot zāles intravenozi, kas neatbilst šai dihidroergotamīna pārvērtēšanas procedūrai. Pacientu slimība un iedarbīguma mērķa kritēriji nav labi definēti. Klīnisko mērķa kritēriju nozīme ir apšaubāma. CHMP ņēma vērā vairāku reģistrācijas apliecības īpašnieku nostāju, ka nav pietiekami pierādījumu, lai atbalstītu iekšķīgi lietojama dihidroergotamīna indikāciju venozās un limfātiskās nepietiekamības simptomātiskai ārstēšanai, un uzskatīja, ka, pamatojoties uz šo pētījumu rezultātiem, nav iespējams izdarīt zinātniskos secinājumus par dihidroergotamīna iedarbīgumu.

Klīniskā drošība

Uzskata, ka melnā rudzu grauda atvasinājumi spēj izraisīt fibrozi, jo īpaši sirds vārstuļu fibrozi. Saistība starp fibrozi un melnā rudzu grauda atvasinājumu izraisītu serotonīnerģisko receptoru, jo īpaši 5-HT_{2B} receptoru aktivāciju literatūrā ir plaši aprakstīta. Agonistiska iedarbība uz 5-HT_{2B} receptoriem izraisa proliferatīvu atbildes reakciju un šo receptoru ekspresējošu šūnu mitogenitāti, kā rezultātā sākas fibroģenēze. Kopumā ar dažādiem izmantotiem melnā rudzu grauda atvasinājumiem un dažādām terapeitiskām devām, kam piemīt dažāda afinitāte pret serotonīnerģiskiem receptoriem, var izskaidrot novērotās fibrotisko reakciju ziņošanas biežuma atšķirības. Tādēļ, pat ja farmakoloģiski ir ļoti ticams, ka melnā rudzu grauda atvasinājumi, darbojoties kā 5-HT_{2B} receptoru agonisti, var izraisīt „serotonīnerģisku” vārstuļu slimību, kas ir līdzīga tai, ko izraisa karcinoīdi audzēji vai citu audu fibrotiski bojājumi, jāatceras, ka daži melnā rudzu grauda atvasinājumi nav 5-HT_{2B} receptoru agonisti. Tādēļ nevar izslēgt citus fibrozi izraisošus mehānismus, kas liecina par cēlonisku saistību starp fibrozi un agonismu pret 5-HT_{2A} un 5-HT_{1B} receptoriem, kā arī par ticamu ietekmi uz serotonīna transportvielu.

Attiecībā uz ziņotajiem gadījumiem CHMP ņēma vērā nepietiekamas ziņošanas problēmu šīm zālēm to tirdzniecības ilguma dēļ. Par nepietiekamu ziņošanu var domāt, jo:

- par nevēlamām zāļu blakusparādībām, lietojot tirgū ilgi pieejamu vielu, parasti ziņo retāk;
- fibroze ir minēta vairākos pašlaik Eiropā spēkā esošos zāļu aprakstos (*SmPC*) un par paredzamajām reakcijām nereti tiek ziņots nepietiekami;
- fibroze ir arī nemanāma reakcija, kas rodas pēc ilgstošas ārstēšanas un tādēļ nereti tiek diagnosticēta vēlīni.

Turklāt dažu reģistrācijas apliecības īpašnieku sniegtie drošuma dati ir nepilnīgi (atšķirība starp pārskatīšanas periodu un zāļu tirdzniecības periodu) un nevar izslēgt, ka trūkst ziņojumu par gadījumiem, kas novēroti, lietojot viņu zāles.

Par iespējami saistītiem ar dihidroergotamīnu 2011. gadā Francijā veiktajā pētījumā uzskatīja kopumā astoņus fibrotisku nevēlamu blakusparādību gadījumus un 50 no 75 gadījumiem, par kuriem ziņojuši reģistrācijas apliecības īpašnieki un kas ietver 24 gadījumus bez jāucēfaktoru ietekmes. Vienu gadījumu ietekmēja medicīniskā anamnēze un 25 gadījumus ziņots par aizdomīgām vienlaikus lietotām zālēm: benfluorekss (četri gadījumi), deksfenfuramīns (četri gadījumi), pergolīds (viens gadījums), beta blokatori (deviņi gadījumi), fenofibrāts (divi gadījumi) un melnā rudzu grauda atvasinājumus saturošas zāles (astoņi gadījumi). Zināms, ka šīs vienlaikus lietotās aizdomīgās zāles izraisa fibrozi. Tomēr CHMP ņēma vērā, ka nav plaši atzīts, ka beta blokatori izraisītu fibrozi. Dažās publikācijās tos uzskata par retroperitoneālās fibrozes etioloģisko faktoru (*P. Meier et al., La fibrose rétro-péritonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 n° 4 2003, pp. 173–180*).

Ziņotajos gadījumos dihidroergotamīns galvenokārt ir indicēts migrēnas vai galvassāpju ārstēšanai (30 pacientu) un tiek lietots ieteiktajā dienas devā. Kā paredzēts, fibroze radās galvenokārt pacientēm (68 %) pēc ilgstošas ārstēšanas ar dihidroergotamīnu (vidēji 9,1 gadi), un biežākais ziņotais fibrotiskās reakcijas veids bija retroperitoneāla fibroze (36 %), sirds (30 %) un pleiras (18 %) fibroze.

Gandrīz visi gadījumi bija nopietni (93 % gadījumu, kam norādīta smaguma pakāpe), ārstēšana ar dihidroergotamīnu bija pārtraukta 91 % gadījumu (par ko ir pieejama informācija), un 57 % šo gadījumu iznākums norādīts kā stāvokļa uzlabošanās vai atveseļošanās. CHMP ņēma vērā, ka lielākajai daļai šo pacientu pēc ārstēšanas ar kortikosteroīdiem vai operācijas veikšanas (vārstuļa nomaiņas) novēroja uzlabošanos vai atveseļošanos, un lielākajā daļā gadījumu stāvokļa uzlabošanās ir konstatēta pēc klīniskiem simptomiem (neveicot skenēšanu).

Līdz ar to, ņemot vērā gadījumus, kad ziņots par reakciju, kas grūti agrīni diagnosticējama (vēlīni simptomi) un par kuru, iespējams, tiek ziņots pārāk reti, zāļu lietošanu apstiprinātā devā, kā arī ticamu farmakoloģisko profilu, uzskata, ka dihidroergotamīns pārliecinoši ir saistīts ar fibrotisku reakciju risku. Turklāt, ņemot vērā, ka fibroze ir nopietna dzīvību apdraudoša reakcija, kas novērota pēc ilgstošas ārstēšanas ar dihidroergotamīnu (zālēm, ko izmanto indikācijām, kuru gadījumā nepieciešama ilgstoša ārstēšana), tā ietekmē zāļu ieguvumu un riska attiecību.

Turklāt Francijas 2011. gadā veiktajā pētījumā saņemtie astoņi jauni spontāni ziņojumi liecina, ka pašlaik izmantotie riska mazināšanas pasākumi nav pietiekami, lai novērstu fibrotisku reakciju risku.

Attiecībā uz ergotisma risku reģistrācijas apliecības īpašnieku sniegto gadījumu pārskatīšana nebija pilnīga un metodiska, kas izmantota ergotisma gadījumu apkopošanai, bija neskaidra lielākajai daļai reģistrācijas apliecības īpašnieku. Dažus ar ergotismu saistītos simptomus var sajaukt ar migrēnas simptomiem un līdz ar to par tiem netiek ziņots kā par nevēlamu zāļu blakusparādību. Tomēr reģistrācijas apliecības īpašnieki ziņoja kopumā par 134 ergotisma vai potenciāli ar ergotismu saistītu simptomu gadījumiem.

Ergotisms ir nopietna reakcija, kas retos gadījumos izraisa nozīmīgas sekas, piemēram, amputāciju vai resnās zarnas rezekciju. Šī reakcija radās jauniem pacientiem (vidējais vecums ziņotajos gadījumos: 41 gads) neilgi pēc dihidroergotamīna lietošanas uzsākšanas (mazāk nekā divi mēneši, vidēji: divas dienas). Tiek uzsvērts šo nevēlamo blakusparādību smagums un iespējamais letālais iznākums.

Ergotisma simptomi ir norādīti visu zāļu aprakstu 4.8. un 4.9. apakšpunktā, kā arī ergotisms ir minēts 4.4. apakšpunktā kā ilgstošas dihidroergotamīna vai lielas tā devas lietošanas sekas. Visām zālēm norādīts, ka CYP3A inhibitoru un dihidroergotamīna vienlaikus lietošana ir kontrindicēta (4.5. apakšpunkts), dažām zālēm kontrindicēta ir arī vienlaikus lietošana ar vazokonstriktīviem līdzekļiem. Tomēr vairāk nekā puse ziņoto ergotisma gadījumu ir aprakstīta ārpus pārdozēšanas konteksta vai gadījumos, kad kontrindicētās zāles nav lietotas. Turklāt ziņoto gadījumu skaits, kad vienlaikus lietotas kontrindicētās zāles, liecina, ka informācija zāļu aprakstā nav pietiekama, lai izvairītos no pacienta pakļaušanas nopietnam ergotisma riskam.

Ergotisms ir melnā rudzu grauda atvasinājumus saturošo zāļu nevēlama blakusparādība, par kuras rašanos labi zināms pārdozēšanas vai mijiedarbības kontekstā. Tomēr, ņemot vērā ziņoto gadījumu skaitu saistībā ar dihidroergotamīna lietošanu, kad ar ergotismu saistīti simptomi (neraugoties uz to, ka informācija par visiem gadījumiem var nebūt sniegta), radās pat tad, kad dihidroergotamīnu lietoja atbilstoši ieteikumiem (nav notikusi pārdozēšana, nav lietotas kontrindicētās zāles un ārstēšana bijusi īslaicīga), lielo farmakoloģisko ticamību un apliecinošu hronoloģisko secību vairumā gadījumu, uzskata, ka, veicot ārstēšanu ar dihidroergotamīnu, pacienti ir pakļauti augstam ergotisma riskam. Turklāt, ņemot vērā ergotisma nopietnību un tā sekas (atlieku parādības, operācijas nepieciešamību,

amputāciju), pacientu ar ergotisma simptomiem jaunību un nelielo laiku līdz reakcijas sākumam, dihidroergotamīna drošības profils ir ļoti apšaubāms.

CHMP izskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieku ierosinātos riska mazināšanas pasākumus: tie ietvēra terapeitisko indikāciju ierobežošanu, iesakot stingru pacientu uzraudzību, un vēstules veselības aprūpes speciālistam izplatīšanu. Lai gan daži ierosinātie pasākumi varētu palīdzēt agrīni atklāt pacientus, kuriem ir fibroze, tas var būt par vēlu, jo šīs reakcijas dažkārt ir neatgriezeniskas. Tādēļ Komiteja norādīja, ka ierosinātie pasākumi nav pietiekami, lai izvairītos no fibrozes un ergotisma rašanās ārstēšanas laikā dažiem pacientiem.

Kopumā CHMP uzskatīja, ka nekāda situācija nevar attaisnot pacienta pakļaušanu fibrozes un ergotisma riskam, ņemot vērā ļoti ierobežotos datus par iedarbīgumu.

Ieguvumu un riska attiecība

Komiteja secināja, ka dihidroergotamīnu saturošo iekšķīgi lietojamo zāļu ieguvumu un riska attiecība saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu migrēnas profilaksei, ortostatiskas hipotensijas novēršanai un venozas un limfātiskas nepietiekamības simptomātiskai ārstēšanai nav labvēlīga.

Reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas/nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru melnā rudzu grauda atvasinājumus saturošām zālēm konkrēto indikāciju gadījumā;
- Komiteja ņēma vērā visus reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos datus un zinātniskās konsultatīvās grupas darba rezultātu;
- Komiteja ņēma vērā, ka nevar izslēgt iespējamu cēlonisku saistību starp fibrotiskām reakcijām vai ergotismu un iekšķīgi lietotu dihidroergotamīnu. Pieejamie dati patiesībā liecina par šādu cēlonisku saistību. Tiek akcentēta šo nevēlamo blakusparādību nopietnība un iespējama letālais iznākums;
- Komiteja uzskata, ka pierādījumi par klīniski nozīmīgu iekšķīgi lietota dihidroergotamīna efektivitāti pašlaik novērtēto indikāciju gadījumā ir ļoti ierobežoti un tādēļ konstatētais risks pārsniedz iespējamo ieguvumu pacientiem šo indikāciju gadījumā;
- Komiteja ņēma vērā, ka iekšķīgi lietojamo dihidroergotamīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība:
 - migrēnas veida galvassāpju profilaksei nav labvēlīga,
 - ortostatiskas hipotensijas novēršanai nav labvēlīga,
 - venozas un limfātiskas nepietiekamības simptomātiskai ārstēšanai nav labvēlīga.

Tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu CHMP iesaka:

- I pielikumā minēto dihidroergotamīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas, dzēst turpmāk minētās indikācijas no zāļu apraksta (specifiskais indikācijas formulējums dažādām zālēm dažādās valstīs var būt atšķirīgs), kā arī attiecīgās atsauces uz šīm indikācijām, ja reģistrācijas apliecības ietvaros ir apstiprinātas arī citas terapeitiskās indikācijas:
 - migrēnas veida galvassāpju profilakse,
 - ortostatiska hipotensija,
 - venozas un limfātiskas nepietiekamības simptomātiska ārstēšana;

- apturēt I pielikumā minēto dihidroergotamīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību darbību, ja šo reģistrācijas apliecību ietvaros nav apstiprinātas citas indikācijas. Lai atceltu darbības apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekiem jānosaka specifiska pacientu populācija, kurai zāļu ieguvumi pārsniedz to radīto risku.