

II pielikums

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

Zinātniskie secinājumi

Dihidroergotoksīnu saturošu zāļu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

2012. gada 18. janvārī saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu Francija ierosināja pārskatīšanu šādām melnā rudzu grauda atvasinājumiem saturošām zālēm: dihidroergokriptīnam/kofeīnam, dihidroergokristīnam, dihidroergotamīnam, dihidroergotoksīnam un nicergolīnam. Pēc 2011. gadā veiktās farmakovigilances pārskatīšanas valsts līmenī jaunos spontānos ziņojumos saistībā ar dažu šo zāļu lietošanu ietverta informācija par nopietnas fibrozes un ergotisma gadījumiem, un Francija uzskatīja, ka šīs bažas par drošumu neatsver ierobežotie pierādījumi par iedarbīgumu. Tādēļ CHMP tika lūgts 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 Alzheimeru slimību un citas demences);
- mijklibošanas papildterapija simptomātiskas perifēro artēriju okluzīvas slimības (II stadijas PAOS) gadījumā;
- papildterapija Reino sindroma gadījumā;
- papildterapija iespējami vaskulāras izcelsmes redzes asuma samazināšanās un redzes lauka defektu gadījumā;
- akūtas vaskulāras izcelsmes retinopātijas;
- migrēnas galvassāpju profilakse;
- ortostatiska hipotensija;
- venozas un limfātiskas nepietiekamības simptomātiska ārstēšana.

Dihidroergotoksīna mesilāts ir melno rudzu graudu alkaloīds, pazīstams arī kā kodergokrīna mesilāts un ergoloīda mesilāts, kas sastāv no dihidroergokornīna, dihidroergokristīna un dihidroergokriptīna mesilāta vienādās daļās. Dihidroergotoksīna un citu ergoloīdu primārais darbības mehānisms šobrīd ir neskaidrs. Tas darbojas kā dopamīnerģisku un serotonīnerģisku receptoru agonists un alfa adrenoreceptoru antagonists. Dihidroergotoksīns modulē sinaptisko neiromediatoru līmeni un palielina asins plūsmu galvas smadzenēs. Agrāk uzskatīja, ka pēdējais minētais mehānisms bija galvenais darbības veids dihidroergotoksīna klīnisko efektu sasniegšanai.

No apstiprinātajām dihidroergotoksīnu saturošo zāļu indikācijām tās, ko ietver šī pārskatīšanas procedūra un kas ir apstiprinātas vismaz vienā dalībvalstī, ir šādas (konkrētais indikācijas formulējums dažādām zālēm var atšķirties):

- hronisku patoloģisku kognitīvu un neirosensoru traucējumu simptomātiska ārstēšana gados vecākiem cilvēkiem (izņemot Alzheimeru slimību un citas demences);
- papildterapija Reino sindroma gadījumā;
- papildterapija iespējami vaskulāras izcelsmes redzes asuma samazināšanās un redzes lauka defektu gadījumā;
- migrēnas galvassāpju profilakse;

- venozas un limfātiskas nepietiekamības simptomātiska ārstēšana.

Šī pārskatīšanas procedūra neietver demenci un ar demenci saistītās indikācijas, kā arī akūtu migrēnas ārstēšanu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieki iesniedza visus no klīniskajiem pētījumiem un novērojumiem pieejamos iedarbīguma datus, tostarp datus, kas kļuvuši pieejami kopš sākotnējās reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Reģistrācijas apliecības īpašnieki iesniedza arī pašu sagatavotus pārskatus un kritiskos kopsavilkumus par visiem spontāniem ziņojumiem, kuros minētas fibrotiskas reakcijas (sirds fibroze ar pulmonālu arteriālu hipertensiju vai bez tās, plaušu, pleiras, vēderplēves, retroperitoneālā un cita veida fibroze) un ergotisms, lietojot melnā rudzu graudu atvasinājumus saturošas zāles. Gadījumos, kad tas bija iespējams, tika iesniegts pārskats par visiem citiem pieejamiem datiem (t. i., zinātnisko publikāciju datiem, preklīniskajiem datiem un citiem klīniskajiem datiem, ieskaitot epidemioloģiskos pētījumus), kas bija būtiski fibrozes riska novērtēšanai.

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

Klīniskais iedarbīgums

Lai pamatotu iedarbīgumu indikācijai „hronisku patoloģisku kognitīvu un neurosensoru traucējumu simptomātiska ārstēšana gados vecākiem cilvēkiem (izņemot Alzheimeru slimību un citas demences)”, reģistrācijas apliecības īpašnieki iesniedza datus par slimībām, kas izraisa kognitīvus traucējumus: aterosklerozes izraisītie cerebrālos traucējumi, cerebrāla nepietiekamība un insults, kā arī citiem cēloņiem ar seniliem traucējumiem vecāka gadagājuma cilvēkiem, primāriem vai citur neklasificētiem traucējumiem un organisku smadzeņu sindromu. Reģistrācijas apliecības īpašnieki iesniedza vairākus dokumentus, kas pierādīja iedarbīgumu klīniskajos pētījumos, divus pārskatus (*The Medical Letter*, 1974, *Mc Donald*, 1979) un vienu Kokrena (*Cochrane*) pārskatu (2009). Kokrena pārskats nav būtisks novērtēšanai, jo tas veltīts demencei un ar demenci saistītiem simptomiem.

Klīnisko datu publikācijas ir vecas (no 1971. gada līdz 1995. gadam). Lielākā daļa dokumentu nav nozīmīgi (nav iesniegtas publikācijas, klīniskie pētījumi bija atklāti, nebija placebo kontrolēti un/vai dihidroergotamīna mesilāts tika lietots intravenozi).

Pārskatīšanas laikā reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja ierobežot indikāciju līdz „hronisku kognitīvu traucējumu simptomātiska ārstēšana gados vecākiem cilvēkiem (izņemot Alzheimeru slimību un citas demences)”. No 19 klīniskajiem pētījumiem, kas pamatoja šo ierobežoto indikāciju un kuros bija iekļautas neviendabīgas populācijas, dažos nepierādīja dihidroergotoksīna būtisku ietekmi. Dažos citos būtiski uzlabojās tikai atsevišķi punkti iedarbīguma novērtēšanas skalā. Tādi aspekti kā liels pacientu atbirums, neskaidri vai subjektīvi novērtēšanas kritēriji un neliels pacientu skaits arī neļauj izdarīt secinājumus par iedarbīgumu, pamatojoties uz šiem datiem.

Kognitīvu traucējumu diagnostika un izcelsmes noteikšana mūsdienu medicīnā ir sarežģīts uzdevums. Ar pašreizējām pacientu novērtēšanas metodēm vieglus vai vidēji smagus kognitīvus traucējumus ir grūti atšķirt no Alzheimeru slimības agrīnas stadijas vai no citām demencēm. Šādos gadījumos, nosakot dihidroergotoksīna lietošanu, var aizkavēt atbilstošu demences ārstēšanas uzsākšanu.

CHMP norādīja, ka pētījumos iekļautie pacienti bija ar dažādiem simptomiem vai šķietamām diagnozēm, iedarbība galvenokārt tika novērtēta pēc subjektīviem rādītājiem, novērotie simptomi bija ļoti neviendabīgi, rezultāti dažādos pētījumos nebija konsekventi un ilgtermiņa dati neatbalsta dihidroergotoksīna efektivitāti salīdzinājumā ar placebo. CHMP tādēļ uzskata, ka nevar izdarīt secinājumus par dihidroergotoksīna iedarbīgumu pacientiem ar indikāciju „hronisku patoloģisku kognitīvu un neirosensoru traucējumu simptomātiska papildterapija gados vecākiem cilvēkiem (izņemot Alzheimeru slimību un citas demences)” vai arī ar citu indikāciju.

Pēc CHMP lūguma 2012. gada decembrī tika sasaukta zinātniskās konsultatīvās grupas (SAG; *Scientific Advisory Group*) sanāksme, kuras laikā, pamatojoties uz savu klīnisko pieredzi, eksperti apsprieda, vai šai vielai ir nozīme hronisku patoloģisku kognitīvu un neirosensoru traucējumu simptomātiskā ārstēšanā gados vecākiem cilvēkiem (izņemot Alzheimeru slimību un citas demences). Grupa uzsvēra, ka ierosinātā indikācija klīniskajā praksē vairs netiek izmantota un ka no klīniskā viedokļa pašlaik nav pierādījumu, ka būtu terapeitiska nepieciešamība pēc šīs aktīvās vielas, ārstējot kognitīvus un neirosensorus traucējumus gados vecākiem cilvēkiem.

Attiecībā uz indikāciju „papildterapija Reino sindroma gadījumā” CHMP atzīmēja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātā indikācija ir perifērisko asinsvadu slimība un ka dažās dalībvalstīs dihidroergotoksīna indikācija papildterapija Reino sindroma gadījumā ir apstiprināta kā vispārīgākas indikācijas (t. i., „perifērisko asinsvadu slimības”) daļa. Tomēr iesniegtos pētījumos par dihidroergotoksīna perorālu lietošanu novērtēja ļoti neviendabīgas vēnu slimības: perifēra un cerebrovaskulāra nepietiekamība, hroniska varikoza ekzēma, trofiskās čūlas, vēnu varikoze, vēnu nepietiekamība, cerebrovaskulāri bojājumi, virspusējo vēnu tromboflebīts, posttromboflebītiskais sindroms. Šiem pētījumiem bija nepietiekama metodoloģiskā kvalitāte: nekontrolēti, atklāti un bez labi definēta iedarbīguma primārā mērķa kritērija. Tādējādi, pamatojoties uz šiem pētījumu rezultātiem, CHMP nevarēja izdarīt zinātniskus secinājumus par dihidroergotoksīna ieguvumu perifērisko asinsvadu slimības gadījumā, tādējādi nebija iespējams izdarīt secinājumus par indikāciju „papildterapija Reino sindroma gadījumā”.

Attiecībā uz indikāciju „papildterapija iespējami vaskulāras izcelsmes redzes asuma samazināšanās un redzes lauka defektu gadījumā” tika iesniegti septiņi klīniskie pētījumi. Visi šie vecie pētījumi bija ar metodoloģiskiem trūkumiem. Pieci pētījumi bija nekontrolēti, atklāti, bez labi definēta primārā iedarbīguma mērķa, un tie tika veikti pacientiem ar neviendabīgām acu slimībām. Divi salīdzinošie pētījumi, kurus aprakstīja reģistrācijas apliecības īpašnieks (*Orma*, 1958 un *Vannas*, 1958), bija ar nepietiekamu metodoloģisko kvalitāti, turklāt nebija pieejama informācija par precīzu plānojumu vai nejaušināšanu dažādās pacientu grupās. Turklāt abi pētījumi ietvēra maz pacientu ($n=48$ un $n=62$), un abi bija īslaicīgi pētījumi (attiecīgi 1-5 mēneši un 8 mēneši); īslaicīgus pētījumus uzskata par nepiemērotiem, lai novērtētu lēni progresējošu slimību iznākumu. Pamatojoties uz visiem iesniegtiem dokumentiem, CHMP secināja, ka pētījumiem ir būtiski metodoloģiski trūkumi, kas neļauj izdarīt secinājumus par zāļu iedarbīgumu.

Attiecībā uz indikāciju „*migrēnas galvassāpju profilakse*” divās publikācijās tika aprakstīts dubultakls, aktīvs, placebo nekontrolēts pētījums par dihidroergokriptīna (dihidroergotoksīna sastāvā viena

trešdaļa ir dihidroergokriptīna) efektivitāti, salīdzinot ar propranololu un flunarizīnu. Neraugoties uz to, ka propranolols un flunarizīns ir atzīti migrēnas profilakses līdzekļi, placebo grupas trūkums neļauj izdarīt secinājumus par dihidroergotoksīna iedarbīgumu migrēnas profilaksē.

Turklāt pēc CHMP lūguma 2012. gada decembrī tika sasaukta zinātniskās konsultatīvās grupas (SAG) sanāksme, kuras laikā, pamatojoties uz klīnisko pieredzi, eksperti apsprieda, vai šai vielai ir nozīme migrēnas 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 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.

Dati, kas pamato indikāciju „venozas un limfātiskas nepietiekamības simptomātiska ārstēšana”, netika iesniegti, tādēļ CHMP nevar izdarīt secinājumus par iedarbīgumu.

Klīniskais drošums

Ar melno rudzu grauda atvasinājumiem saistītā fibroze. Tiek uzskatīts, ka lielākā daļa melnā rudzu grauda atvasinājumu spēj izraisīt fibrozi, jo īpaši sirds vārstuļa fibrozi. Saistība starp fibrozi un melnā rudzu grauda atvasinājumu izraisītu serotonīnērgisko receptoru, jo īpaši 5-HT_{2B} receptoru aktivizāciju ir plaši aprakstīta zinātniskajās publikācijās. 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 serotonīnērgiskiem 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 „serotonīnērgisku” 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.

Dati par ziņotajiem fibrozes (n=9) gadījumiem ir pārāk ierobežoti, lai varētu izdarīt viennozīmīgus secinājumus, tomēr nevar izslēgt dihidroergotoksīna spēju izraisīt fibrotiskas reakcijas retroperitoneālā, pulmonālā un kardiālā rajonā, jo īpaši ņemot vērā, ka dažos no novērotajiem gadījumiem nav citu etioloģisku faktoru, kā arī melnā rudzu grauda atvasinājumu darbības mehānismu. Turklāt trīs no deviņiem gadījumiem tika ziņoti Francijas farmakovigilances pārskata laikā, kas tika veikts 2011. gadā, kas liecina, ka pašlaik veiktie riska mazināšanas pasākumi ir nepietiekami, lai novērstu fibrozes risku.

Turklāt dihidroergotoksīns sastāv no dihidroergokriptīna un dihidroergokristīna, un tiek uzskatīts, ka tie arī ir saistīti ar fibrozes ierosināšanu.

Pamatojoties uz šiem un farmakoloģiskās ticamības datiem, tiek uzskatīts, ka dihidroergotoksīns ir saistīts ar fibrozes veidošanās reakciju. Turklāt jāuzsver šādu nevēlamu blakusparādību smagums, to

iespējamais letālais iznākums un paaugstinātais risks, ka pacientiem, ilgstoši lietojot zāles atbilstoši apstiprinātajām indikācijām, varētu veidoties fibroze.

Netika iesniegti ziņojumi par ergotismu. Tomēr *CHMP* apšaubīja datu vākšanas metodes piemērotību (t. i., nepilnīga un tādēļ nepārliedzinoša). Precīzāk, *CHMP* paziņoja, ka neatkarīgi no „ergotisma” arī citi termini ir saistīti ar ergotisma simptomiem (t. i., parestēzija, drebuļi, durstišanas sajūta, zarnu/cerebrovaskulāra/perifēra/mēles išēmija, stenokardija, koronaropātija, sāpes krūšu kurvī, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā, aukstuma sajūta, tromboze, insults, gangrēna, nekroze, vazokonstrikcija/asinsvadu spazmas, cianoze, mialģija, muskuļu krampji, sāpes ekstremitātēs, vertigo, hipostēzija, nejūtīgums, galvassāpes, apjukums, halucinācijas). Turklāt zinātniskajās publikācijās tika ziņots par smagiem perifēriem vazokonstrikcijas simptomiem.

CHMP apsvēra reģistrācijas apliecības īpašnieku riska mazināšanas pasākumu priekšlikumus. Tie ietvēra izrakstīšanas statusa maiņu, ierobežotu terapijas ilgumu noteiktos apstākļos, zāļu lietošanas kontrindikāciju noteikšanu pacientiem ar esošu fibrozi vai saistībā ar citām zālēm, tieša paziņojuma veselības aprūpes speciālistam izplatīšanu, uzsverot risku, zāļu izrakstītājiem paredzētu kontrolsarakstu, kā arī veikt farmakoloģisku *in vitro* pētījumu par 5-HT apakšgrupas receptoru reakciju uz zālēm. Lai gan daži no ierosinātajiem pasākumiem varētu palīdzēt noteikt pacientus ar esošu fibrozi, būtiskus vienlaicīgi lietojamus medikamentus un paaugstinātu risku, Komiteja norādīja, ka tie ir nepietiekami, lai izvairītos no tā, ka atsevišķiem pacientiem ārstēšanas laikā veidojas fibroze un ergotisms.

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

Ieguvumu un riska attiecība

Komiteja secināja, ka saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu dihidroergotoksīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība hronisku patoloģisku kognitīvu un neirosensoru traucējumu simptomātiskai ārstēšanai gados vecākiem cilvēkiem (izņemot Alzheimeru slimību un citas demences), papildterapijai Reino sindroma gadījumā, papildterapijai iespējami vaskulāras izcelsmes redzes asuma samazināšanās un redzes lauka defektu gadījumā, migrēnas galvassāpju profilaksei, venozas un limfātiskas nepietiekamības simptomātiskai ārstēšanai nav labvēlīga.

Atkārtota pārskatīšanas procedūra

Pēc *CHMP* 2013. gada jūnija sēdē pieņemtā atzinuma no viena procedūrā iesaistītā reģistrācijas apliecības īpašnieka tika saņemts lūgums veikt atkārtotu pārskatīšanas procedūru. Reģistrācijas apliecības īpašnieks atkārtotā pārskatīšanas procedūrā lūdza atkārtoti novērtēt dihidroergotoksīna ieguvumu un riska attiecību ierobežotai indikācijai „kognitīvu traucējumu simptomātiska ārstēšana gados vecākiem cilvēkiem, izņemot Alzheimeru slimību un citas demences”.

CHMP izskatīja visus pieejamos datus, kas atbalstīja dihidroergotoksīna ieguvumus un drošumu, un apsvēra reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināto iepriekš minēto ierobežoto indikāciju.

CHMP uzsvēra, ka „hroniski kognitīvi traucējumi, izņemot Alcheimera slimību un citas demences” netiek uzskatīti par vispāratzītu definīciju patoloģiskam stāvoklim, kuram terapija varētu sniegt ieguvumu.

CHMP atkārtoti uzsvēra, ka pētījumiem, kas tika iesniegti, lai pamatotu dihidroergotoksīna iedarbīgumu, bija vairāki ierobežojumi, tie tika publicēti septiņdesmitajos un astoņdesmitajos gados ar izrietošo publikāciju neobjektivitātes risku. Iesniegto pētījumu nevienbīgums patiešām ir tāds, ka nav iespējams izdarīt noteiktus secinājumus. CHMP uzskatīja, ka šie pētījumi nesniedza pārliecinošus pierādījumus, kas pamatotu dihidroergotoksīna iedarbīgumu ieteiktajā mērķa populācijā. Turklāt tas, ka šie pētījumi tika veikti pirms daudziem gadiem, rada metodoloģiskas problēmas, ņemot vērā, ka laika gaitā klīnisko pētījumu metodes ir uzlabojušās un ir mainījušās demences/ predemences stāvokļu definīcijas. Tādējādi paliek neskaidrs, vai pētītā populācija izvēlētajos klīniskajos pētījumos ir raksturīga ieteiktajai indikācijai. Tāpēc saglabājas bažas par pētītās populācijas nevienbīgumu. Turklāt paziņotie pozitīvie rezultāti apstiprina dažādu parametru uzlabošanos skalās, kas paredzētas, lai attēlotu nozīmīgus traucētas izzināšanas spējas aspektus. Izmantotās skalas lielā mērā bija balstītas uz subjektīvu novērtējumu, nevis objektīviem izmeklējumiem. Dažādu komponentu rezultāti šajās novērtēšanas metodēs ievērojami atšķiras starp dažādiem pētījumiem, un nav iespējams izdarīt vispārējus secinājumus ne par iespējamo ietekmi, ne par klīnisko nozīmīgumu.

Ņemot vērā iepriekš minēto, CHMP atzina, ka ar iesniegtajiem pētījumiem nevar pierādīt, ka dihidroergotoksīnam ir klīniski nozīmīga ietekme uz pacientiem ar kognitīviem traucējumiem.

CHMP ņēma vērā, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ziņoto nevēlamu blakusparādību (t. i., retroperitoneāla fibroze, plaušu fibroze, sirds vārstuļu bojājums, ergotisms) sastopamība, lietojot dihidroergotoksīnu, ir neliela. Tomēr CHMP arī atzīmēja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza informāciju tikai par savām zālēm (*Hydergine*) un ir iespējama nepietiekama ziņošana. CHMP uzskatīja, ka, lai gan ar dihidroergotoksīnu saistīts fibrozes un ergotisma risks ir reti sastopams, tas ir noteikts un tās ir smagas blakusparādības ar iespējamu letālu iznākumu.

CHMP iepazinās ar reģistrācijas apliecības īpašnieka ieteiktajiem riska mazināšanas pasākumiem. CHMP atkārtoti uzsvēra, ka Komiteja neuzskata, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ieteiktie riska mazināšanas pasākumi ir pietiekami, lai efektīvi samazinātu fibrozes un ergotisma risku. Fibroze ir saistīta ar ilgstošu melnā rudzu grauda atvasinājumu lietošanu, un, kaut arī ziņošanas biežums par dihidroergotoksīnu ir neliels, risks ir pietiekami nopietns, lai to noraidītu, jo īpaši ņemot vērā iespējamo ilgstošo lietošanu plašā pacientu populācijā.

Turklāt 2013. gada 16. oktobrī CHMP sasauca vēl vienu zinātniskās konsultatīvās grupas (SAG) sanāksmi. SAG vienbalsīgi vienojās, ka nav noteikta klīniskā grupa ar kognitīviem traucējumiem bez demences (*CIND; cognitive impairment no dementia*), diagnostiskie kritēriji un definīcijas laika gaitā ir mainījušās, un šis formulējums neatbilst pašreizējai klīniski definētai grupai. SAG arī uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie pierādījumi ir zemas kvalitātes. Kā uzskata SAG, pamatā nav izslēgts, ka zāles var būt efektīvas atbilstoši pašreizējiem kritērijiem labi definētā pacientu apakšgrupā, bet to nevar noteikt, pamatojoties uz iesniegto informāciju, kas ietver ļoti nevienbīgu pacientu populāciju, un pētījumu rezultātu rādītājus. Vispār zālēm, kas tiek pētītas demences prodromālā stadijā, būtu uzskatāmi jāpierāda kognitīvās funkcijas uzlabošanās un papildus demences

progresēšanas aizkavēšana. SAG nepiekrīta reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātajai indikācijas un mērķa populācijas definīcijai.

Ņemot vērā iepriekš minēto, Komiteja uzskata, ka dihidroergotoksīna terapija ir saistīta ar reti sastopamas, bet smagas fibrozes un ergotisma risku. Komiteja uzskata, ka pierādījumi par dihidroergotoksīna klīniski nozīmīgu iedarbīgumu ieteiktajai indikācijai „kognitīvu traucējumu simptomātiska ārstēšana vecākiem cilvēkiem, izņemot Alcheimera slimību un citas demences” ir ļoti ierobežoti. Tādējādi pierādītais ieguvums pacientiem ar ieteikto indikāciju neatsver iepriekš noteikto risku. Komiteja uzskata, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ieteiktie riska mazināšanas pasākumi plašajai indikācijai efektīvi nesamazina risku divām izceltajām reakcijām (fibroze un ergotisms). Tādēļ Komiteja nolēma, ka ieguvumu un riska attiecība dihidroergotoksīnu saturošām zālēm indikācijai „traucējumu simptomātiska ārstēšana gados vecākiem cilvēkiem, izņemot Alcheimera slimību un citas demences” 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 pamatojumus un zinātniskās konsultatīvās grupas darba rezultātu;
- Komiteja ņēma vērā, ka nevar izslēgt iespējamu cēlonisku saistību starp fibrozi vai ergotismu un dihidroergotoksīnu. Pieejamie dati patiesībā liecina par šādu cēlonisko saistību. Tiek uzsvērta šo nevēlamo blakusparādību nopietnība un iespējamais letālais iznākums;
- Komiteja uzskata, ka pierādījumi par klīniski nozīmīgu dihidroergotoksīna efektivitāti pašlaik novērtēto indikāciju gadījumā, kā arī reģistrācijas apliecības īpašnieku ierosināto indikāciju atkārtotas pārskatīšanas gadījumā, ir ļoti ierobežoti, tādēļ konstatētais risks pārsniedz iespējamo ieguvumu pacientiem šo indikāciju gadījumā;
- Komiteja saglabāja viedokli, ka dihidroergotoksīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība:
 - hronisku patoloģisku kognitīvu un neirosensoru traucējumu simptomātiskai ārstēšanai gados vecākiem cilvēkiem (izņemot Alcheimera slimību un citas demences) un pēdējai minētai ierosinātai indikācijai „*kognitīvu traucējumu simptomātiska ārstēšana gados vecākiem cilvēkiem, izņemot Alcheimera slimību un citas demences*” nav labvēlīga;
 - papildterapijai Reino sindroma gadījumā nav labvēlīga;
 - papildterapijai iespējami vaskulāras izcelsmes redzes asuma samazinājuma un redzes lauka defektu gadījumā nav labvēlīga;
 - migrēnas galvassāpju profilaksei nav labvēlīga;
 - venozas un limfātiskas nepietiekamības simptomātiskai ārstēšanai nav labvēlīga.

Tādēļ CHMP nemaina 2013. gada 27. jūnijā pieņemto atzinumu un saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu CHMP iesaka:

- veikt I pielikumā minēto dihidroergotoksīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas, dzēst turpmāk minētās indikācijas zāļu aprakstā (konkrētais indikācijas formulējums dažādām zālēm dažādās valstīs var būt atšķirīgs), kā arī attiecīgās atsauces uz šīm indikācijām, ja reģistrācijas apliecības ietvaros ir apstiprinātas citas terapeitiskās indikācijas:
 - hronisku patoloģisku kognitīvu un neirosensoru traucējumu simptomātiska ārstēšana gados vecākiem cilvēkiem (izņemot Alcheimera slimību un citas demences);
 - papildterapija Reino sindroma gadījumā;
 - papildterapija iespējami vaskulāras izcelsmes redzes asuma samazināšanās un redzes lauka defektu gadījumā;
 - migrēnas galvassāpju profilakse;
 - venozas un limfātiskas nepietiekamības simptomātiska ārstēšana.
- Apturēt I pielikumā minēto dihidroergotoksīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības, ja šo reģistrācijas apliecību ietvaros nav apstiprinātas citas indikācijas. Lai atceltu apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekiem jānosaka konkrētā pacientu populācija, kurai zāļu ieguvumi pārsniedz to radīto risku.