

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq jew is-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, kif applikabbli, b'kunsiderazzjoni tal-indikazzjonijiet approvati għal kull prodott

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika tal-prodotti mediċinali li fihom dihydroergotamine (ara Anness I)

Fit-18 ta' Jannar 2012, Franza tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali ġejjin li fihom derivati tal-ergotina: dihydroergocryptine/kafeina, dihydroergocristine, dihydroergotamine, dihydroergotoxine u nicergoline. Wara reviżjoni nazzjonali ta' farmakovigilanza li saret fl-2011, notifikati spontanji godda rrapportati b'uħud minn dawg il-prodotti identifikaw każijiet serji ta' fibrozi u ergotiżmu u Franza ħasset li dan it-tħassib għas-sigurtà mhuwiex megħlub mill-evidenza limitata ta' effikaċja. Għalhekk is-CHMP intalab jagħti l-opinjoni tiegħu dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom derivati tal-ergotina għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew irtirati fir-rigward tal-indikazzjonijiet imsemmija hawn taħt:

- Kura sintomatika ta' indeboliment konjittiv u newrosensorjali patoloġiku kroniku fl-anzjani (minbarra l-marda ta' Alzheimer u tipi oħra ta' dimenzja)
- Kura anċillari ta' klawdikazzjoni intermittenti f'mard okkluziv sintomatiku tal-arterji periferali (PAOD ta' Stadju II)
- Kura anċillari tas-sindromu ta' Raynaud
- Kura anċillari ta' tnaqqis fl-akutezza viżwali u disturbi fil-vista preżumibbilment ta' oriġini vaskulari
- Retinopatiji akuti ta' oriġini vaskulari
- Profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja
- Pressjoni baxxa ortostatika
- Kura sintomatika ta' insuffiċjenza veno-limfatika

Dihydroergotamine mesilate (dihydroergotamine - DHE) huwa derivattiv semi-sintetiku tal-ergotamina. Ilu jintuża fil-kura tal-emigranja abbażi tal-attività vażokostrikttriċi tiegħu, li hija anqas qawwiya minn dik tal-ergotamina. Fil-kura preventiva tal-emigranja, dihydroergotamine jingħata mill-ħalq fuq żmien twil. Fil-kura akuta tal-emigranja, jingħata b'mod parenterali jew fil-forma ta' sprej nażali minħabba l-bijodisponibilità baxxa tal-mediċina mhux mibdula mir-rota orali.

L-effikaċja ta' dihydroergotamine fil-kura akuta ta' attakk tal-emigranja mhijiex fil-kamp ta' applikazzjoni ta' dan ir-riferiment u mhijiex se tiġi diskussa. Bl-istess mod, l-effikaċja ta' dihydroergotamine li jingħata taħt il-ġilda, ġol-muskoli jew ġol-vina jew bħala sprej ġol-imnieher mhijiex fil-kamp ta' applikazzjoni ta' dan ir-riferiment u mhijiex se tiġi diskussa.

Mill-indikazzjonijiet approvati tal-prodotti mediċinali li fihom dihydroergotamine, dawg li huma fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' referenza u li huma approvati f'mill-inqas Stat Membru wieħed huma dawn li ġejjin (il-kliem speċifiku tal-indikazzjoni jista' jvarja minn prodott għall-ieħor):

- Profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja
- Pressjoni baxxa ortostatika
- Kura sintomatika ta' insuffiċjenza veno-limfatika

Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) ippreżentaw id-dejta kollha disponibbli dwar l-effikaċja minn provi kliniċi u studji ta' osservazzjoni, inkluża dejta li saret disponibbli wara l-ġhoti tal-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq. Il-MAHs ippreżentaw ukoll il-perspettivi u s-sommarji kritiċi tagħhom tar-rapporti spontanji kollha ta' reazzjonijiet fibrotiċi (kardijaċi bi jew mingħajr pressjoni għolja tal-arterji pulmonari, pulmonari, plewrali, peritoneali, retroperitoneali, eċċ.) u ergotiżmu bil-prodotti mediċinali tagħhom li fihom derivati tal-ergotina. Fejn kien possibbli kienet ipprovduta reviżjoni tad-dejta l-oħra kollha disponibbli (jiġifieri dejta mil-letteratura, dejta pre-klinika, u dejta klinika oħra fosthom studji epidemjoloġiċi) li kienet rilevanti għall-valutazzjoni tar-riskju ta' fibrozi.

Is-CHMP ikkunsidra t-totalità tad-dejta disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' dihydroergotamine.

Effikaċja klinika

Fir-rigward tal-effikaċja għall-indikazzjoni "*profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja*" id-dejta ġejja minn ftit studji aleatorji, bi blindaġġ doppju, ikkontrollati bi placebo jew studji bi blindaġġ doppju mhux ikkontrollati bi placebo u b'tikketta miftuħa, li l-maġġoranza tagħhom saru wara l-ġhoti tal-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq.

L-istudji bi blindaġġ doppju, ikkontrollati bi placebo kienu qodma u ġeneralment ma kinux saru bil-metodoloġija attwali aġġornata. L-ġhadd ta' pazjenti li ħadu sehem kien żġhir u t-tul tal-kura kien qasir wisq u l-parametri tal-effikaċja klinika użati mhumie x skont il-Linji Gwida Ewropej dwar l-investigazzjoni klinika ta' prodotti mediċinali għall-kura tal-emigranja.

Fl-uniku studju kbir, reċenti, b'disinn xieraq (studju fuq 5 xhur, bi blindaġġ doppju, ikkontrollat bi placebo, dwar il-kura) (l-istudju PROMISE) li sar disponibbli wara l-ġhoti tal-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq, ma ntwerietx l-evidenza għall-effikaċja ta' dihydroergotamine fil-prevenzjoni tal-emigranja peress li ma kienx hemm differenza statistikament sinifikanti bejn dihydroergotamine u l-placebo. Total ta' 363 individwu rċevew kura b'dihydroergotamine jew placebo għal 4 xhur wara xahar ta' "run-in" bi placebo. Il-frekwenza tal-attakki ta' emigranja (il-kriterju primarju tal-effikaċja) ma kinitx statistikament sinifikanti (il-grupp li ħa dihydroergotamine (-1.84 ± 1.55) kontra l-grupp li ħa l-placebo (-1.67 ± 1.49) ($p=0.220$)). Għall-perċentwal tal-persuni li rrispondew (61.1% fil-grupp li ħa dihydroergotamine kontra 55.9% fil-grupp li ħa l-placebo), id-differenza ma kinitx statistikament sinifikanti.

Saret analiżi post-hoc fis-sottogrupp ta' pazjenti ($n=288$) b'diżabilità funzjonali u tnaqqis fil-kwalità tal-ħajja (QOL) (definit mill-Kwalità tal-ħajja Speċifika għall-Emigranja, MSQ<80). Wara 4 xhur ta' kura, il-frekwenza tal-attakki naqset b' 2.0 ± 1.6 (-60.0%) b'dihydroergotamine kontra 1.7 ± 1.5 (-48.8%) bi placebo ($p = 0.014$ għall-varjazzjonijiet relattivi). Ma kien osservat l-ebda titjib sinifikanti fuq il-placebo fis-sett ta' pazjenti b'QOL li ma kienx affettwat. L-effikaċja ta' dihydroergotamine fil-prevenzjoni tal-emigranja f'dan l-istudju ma ntwerietx meta wieħed jikkunsidra li ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti bejn dihydroergotamine u l-placebo fir-rigward tat-tnaqqis tal-frekwenza tal-attakki tal-emigranja (il-kriterju primarju tal-effikaċja) fil-popolazzjoni ġenerali.

Id-dejta mill-letteratura tindika l-effikaċja possibbli ta' dihydroergotamine orali fil-profilassi tal-emigranja, imma provi xjentifiċi definittivi jibqgħu dgħajfa. Ftit hemm evidenza minn provi kliniċi bi blindaġġ doppju, ikkontrollati bi placebo u minn dawn l-istudji ma toħroġ l-ebda stampa uniformi tal-effikaċja ta' ergotamina orali meta mqabbla ma' placebo jew sustanzi oħra fil-prevenzjoni tal-emigranja, peress li l-istudji rrapportaw riżultati kemm pożittivi kif ukoll negattivi.

Bħala konklużjoni, l-istudji pprovduti mill-MAHs ma kinux saru bil-metodoloġija aġġornata. L-ġhadd ta' pazjenti li ħadu sehem kien żġhir u t-tul tal-kura kien qasir wisq. Fl-uniku studju kbir, riċenti u b'disinn adegwat (l-istudju PROMISE) ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti bejn dihydroergotamine u placebo fir-rigward tat-tnaqqis tal-frekwenza tal-attakki tal-emigranja (il-kriterju primarju tal-effikaċja) fil-popolazzjoni ġenerali.

Barra minn hekk, f'Diċembru 2012 fuq talba tas-CHMP tlaqqa' grupp konsultattiv xjentifiku (SAG) li matulu l-esperti ddiskutew, abbażi tal-esperjenza klinika tagħhom, jekk din is-sustanza għandhiex rwol fil-profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja. Abbażi tal-esperjenza klinika, il-grupp ħass li ma teżisti l-ebda popolazzjoni speċjali li tista' tibbenefika mill-kura b'din is-sustanza attiva fil-profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja. Għalhekk, il-grupp kien tal-fehma li ma hemmx popolazzjoni definita b'mod ċar, li ma tirrispondix b'mod sodisfaċenti għall-kura standard għall-profilassi tal-emigranja, fejn ikun hemm ħtieġa terapewtika għal din is-sustanza bħala kura alternattiva/tal-aħħar linja.

Għall-indikazzjoni "*pressjoni baxxa ortostatika*" l-istudji ppreżentati kienu meqjusa mis-CHMP bħala ta' kwalità metodoloġika fqira: dawn kienu prinċipalment provi mhux ikkontrollati, bi studju wieħed biss li kien bi blindaġġ doppju imma b'ġhadd baxx ta' pazjenti. Xi wħud minnhom ivvalutaw mnejn ingħatat l-injezzjoni jew dożi oġħla milli rakkomandat (sa 42mg kuljum, minflok 10mg kuljum). Il-popolazzjoni tal-pazjenti kienet eteroġenja, jew pazjenti bi pressjoni baxxa minħabba kura b'mediċini psikotropiċi. F'dawn l-istudji, jidher li dihydroergotamine kien effikaċi biss meta ngħata permezz ta' injezzjoni jew f'dożi oġħla mid-doża awtorizzata. Id-dożi orali awtorizzati jidhru li għandhom effikaċja dgħajfa jew l-ebda effikaċja minħabba l-bijodisponibilità baxxa tal-mediċina.

Studju wieħed biss, Thulesius (1986), wera tnaqqis sinifikanti ta' tnaqqis immedjat fil-pressjoni tad-demm wara qawmien bil-wieqfa b'10mg kuljum ta' dihydroergotamine meta mqabbel ma' placebo, f'pazjenti bi pressjoni baxxa minħabba kura b'mediċini psikotropiċi u sar disponibbli wara li ngħatat l-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq. Id-disinn ta' dan l-istudju kien meqjus bħala aċċettabbli mis-CHMP (jiġifieri ikkontrollat, aleatorju, bi blindaġġ doppju) imma d-daqs tal-istudju kien meqjus żġhir ($n=58$). Barra minn hekk, il-pazjenti kienu inkluzi jekk urew tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-demm ta' aktar minn 10 mmHg, li mhuwiex konformi mad-definizzjoni stabbilita ta' pressjoni baxxa ortostatika (mill-inqas 20 mm Hg taħt il-linja bażi). Il-pressjoni sistolika tad-demm tal-grupp tal-placebo u ta' dihydroergotamine kienu diġà differenti fil-linja bażi. L-effikaċja kienet ivvalutata permezz ta' tqabbil tal-kejl tal-pressjoni assoluta tad-demm wara l-kura pjuttost milli tqabbil tad-differenzi bejn

pożizzjoni mimduda u bil-wieqfa li ma kienx meqjus aċċettabbli. Is-CHMP iddikjara wkoll li l-popolazzjoni tal-istudju, li kienet magħmula biss minn pazjenti bi pressjoni baxxa ortostatika minhabba l-medicina, mhijiex rappreżentattiva biex wiehed ikun jista' jikkonkludi dwar l-effikaċja ta' dihydroergotamine fil-popolazzjoni ġenerali ta' pazjenti bi pressjoni baxxa ortostatika.

Is-CHMP innota wkoll il-pożizzjoni ta' bosta MAHs li ma hemmx biżżejjed evidenza biex tappoġġa indikazzjoni ta' dihydroergotamine orali fil-pressjoni baxxa ortostatika.

Barra minn hekk, f'Diċembru 2012 fuq talba tas-CHMP tlaqqa' grupp konsultattiv xjentifiku (SAG) li matulu l-esperti ddiskutew, abbażi tal-esperjenza klinika tagħhom, jekk din is-sustanza għandhiex rwol fil-kura tal-pressjoni baxxa ortostatika. Abbażi tal-esperjenza klinika, il-grupp qies li dihydroergotamine ntuża biss b'mod rari għall-kura tal-pressjoni baxxa ortostatika mingħajr l-ebda benefiċċju ċar għall-pazjenti. Barra minn hekk, kienet intużat il-formulazzjoni IV tal-prodott u mhux il-formulazzjoni orali li hija fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' referenza. Għalhekk, il-grupp kien tal-opinjoni li, abbażi tal-evidenza disponibbli, ma hemm l-ebda hteġġa għal din is-sustanza peress li ma hemmx sett ċar ta' pazjenti li se jibbenefikaw minnha.

Għall-indikazzjoni "*kura sintomatika ta' insuffiċjenza veno-limfatika*" f'tit saru studji. L-istudju b'tikketta miftuħa (Wenzel-E et al, 1989) li sar disponibbli wara l-ghoti tal-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqeghid fis-suq jiddiskuti l-użu ta' dihydroergotamine fl-insuffiċjenza tal-vini. Tnax-il pazjent li kienu qed ibatu minn insuffiċjenza tal-vini periferali l-ewwel ingħataw kura b'dihydroergotamine ġol-vini segwit mill-ghoti ta' dihydroergotamine orali għal ġimgħa. Għalkemm intwera tnaqqis sinifikanti fil-kapaċità venuża, fil-fluss kapillari tal-eritrociti u l-fluss massimu ta' iperimja reattiva, minhabba l-grupp żgħir ħafna tal-istudju, id-disinn mhux ikkontrollat u limitazzjonijiet metodoloġiċi oħra, is-CHMP ma seta' jiġbed l-ebda konkluzjoni dwar l-effikaċja ta' dihydroergotamine.

L-istudji ppreżentati huma qodma u ta' kwalità metodoloġika fqira: mhux ikkontrollati, b'disinn miftuħ, b'għadd baxx ta' pazjenti (n=12 f'Wenzel, 1989, l-aktar studju riċenti). Xi whud minnhom saru bl-ghoti ġol-vini li mhuwiex fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' referenza għal dihydroergotamine. Il-marda tal-pazjenti mhijiex definita sew, u lanqas l-endpoints tal-effikaċja. Ir-rilevanza tal-endpoints kliniċi hija dubjuża. Is-CHMP innota l-pożizzjoni ta' bosta MAHs li ma hemmx biżżejjed evidenza biex tappoġġa indikazzjoni ta' dihydroergotamine orali fil-kura sintomatika ta' insuffiċjenza veno-limfatika u kien tal-fehma li abbażi ta' dawn ir-riżultati tal-istudju ma tista' tingħibed l-ebda konkluzjoni xjentifika dwar l-effikaċja ta' dihydroergotamine.

Sigurtà klinika

Id-derivati tal-ergotina huma rikonoxxuti li kapaċi jinduċu fibrozi, b'mod partikolari fibrozi tal-valvi tal-qalb. Ir-relazzjoni bejn il-fibrozi u l-attivazzjoni tar-riċetturi serotoninergici, b'mod partikolari r-riċetturi ta' 5-HT_{2B} minn derivati tal-ergotina giet deskritta b'mod estensiv fil-letteratura. L-agonizmu għar-riċetturi ta' 5-HT_{2B} jinduċi rispons proliferattiv u mitogeniċità taċ-ċelloli li jesprimu dan riċettur li jwassal għal fibrogenesi. B'mod ġenerali, l-affinità varjabbli għar-riċetturi serotoninergici bid-derivati differenti tal-ergotina u d-dożi terapewtiċi użati jistgħu jispjegaw id-differenzi osservati fir-rati ta' notifika għar-reazzjonijiet fibrotiċi. Għalhekk, anke jekk farmakoloġikament huwa plawżibbli ħafna li d-derivati tal-ergotina li jaġixxu bħala agonisti tar-riċettur ta' 5-HT_{2B} jistgħu jinduċu mard "serotonergiku" tal-valvi simili għal dak ikkawżat minn tumuri karcinojdi jew leżjonijiet fibrotiċi ta' tessuti oħra, wiehed għandu jiftakar li xi derivati tal-ergotina mhumix agonisti tar-riċettur ta' 5-HT_{2B}. Għalhekk, ma jistgħux jiġu esklużi mekkaniżmi oħra li jinduċu l-fibrozi, li jissuggerixxi rabta kawżali bejn il-fibrozi u l-agonizmu tar-riċetturi ta' 5-HT_{2A} u 5-HT_{1B} u anke effett plawżibbli fuq it-trasportatur tas-serotonin.

Fir-rigward tal-każijiet irrapportati, is-CHMP innota l-problema ta' nuqqas ta' rapportar għal dan il-prodott meta wiehed iqis il-perjodu li ilu fis-suq. Jista' jkun hemm suspett ta' nuqqas ta' rapportar minhabba li:

- Ġeneralment ir-reazzjonijiet avversi għal medicina b'sustanza li ilha fis-suq għal żmien twil jiġu rrapportati anqas
- Il-fibrozi hija msemija f'bosta Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPCs) Ewropej u ħafna drabi ikun hemm nuqqas ta' rapportar tar-reazzjonijiet mistennija
- Il-fibrozi hija wkoll reazzjoni bil-mod u insidjuża li sseħħ wara perjodu twil ta' kura u għalhekk ħafna drabi d-dijanjożi ddum biex issir.

Barra minn hekk, id-dejta dwar is-sigurtà pprovduta minn xi MAHs mhijiex kompluta (vojt bejn il-perjodu ta' revizzjoni u l-perjodu ta' tqeghid fis-suq tal-prodott) u ma jistax jiġi eskluż li hemm nuqqas ta' każijiet irrapportati bil-prodotti tagħhom.

B'mod globali, 8 każijiet ta' reazzjonijiet avversi fibrotiċi minn s'tharriġ Franciż li sar fl-2011 u 50 każ minn fost il-75 każ irrapportati mill-MAHs kienu meqjusa b'hala potenzjalment relatati ma' dihydroergotamine fosthom 24 bl-ebda fattur li jfixxkel. Każ wieħed kien imfixxkel minn storja medika u f'25 każ kienu rrapportati mediċini ko-suspettati: benfluorex (4 każijiet), dexfenfuramine (4 każijiet), pergolide (każ 1), imblokkaturi beta (9 każijiet), fenofibrate (2 każijiet) u mediċina b'derivattivi tal-ergotina (8 każijiet). Dawn il-mediċini ko-suspettati huma magħrufa li jinduċu l-fibrozi. Madankollu s-CHMP innota li l-imblokkaturi beta mhumex ġeneralment rikonoxxuti b'hala l-kawża ta' fibrozi. F'xi letteratura ppubblikata, huma meqjusa b'hala etjoloġija ta' fibrozi retroperitoneali (*P. Meier et al, La fibrose rétroperitonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 n° 4 2003, pp. 173-180*).

Fil-każijiet irrapportati, dihydroergotamine huwa indikat l-aktar għall-emigranġa jew l-uġiġħ ta' ras (30 pazjent) u ntuża fid-doża rakkomandata ta' kuljum. Kif mistenni, il-fibrozi seħħet l-aktar f'pazjenti nisa (68%) wara żmien twil ta' kura b'dihydroergotamine (medja ta' 9.1 snin) u l-aktar tip frekwenti ta' reazzjoni ta' fibrozi rapportata kien retroperitoneali (36%), segwit minn dik kardijaka (30%) u plewrali (18%).

Kważi l-każijiet kollha kienu serji (93% tal-każijiet fejn il-gravità kienet irrapportata) u l-kura b'dihydroergotamine twaqqfet f'91% tal-każijiet (li għalihom hemm informazzjoni disponibbli) u f'57% ta' dawn il-każijiet, l-eżitu kien irrapportat b'hala li tġieb jew irkupra. Madankollu, is-CHMP innota li għal ħafna minn dawn il-pazjenti kien osservat titjib jew irkupru wara kura kortikosterojdi jew kirurġija (sostituzzjoni tal-valv), u f'ħafna mill-każijiet it-titjib huwa ddikjarat abbażi tas-sintomi kliniċi (mingħajr skan).

B'hala konklużjoni, minħabba l-każijiet irrapportati għal reazzjoni li diffiċli tiġi dijanjostikata kmieni (sintomi ttardjati) u probabbilment mhux daqshekk irrapportata, l-użu tal-mediċina f'doża approvata, flimkien ma' profil farmakoloġiku plawżibbli, dihydroergotamine huwa meqjus li huwa assoċjat mill-qrib ma' riskju ta' reazzjonijiet fibrotiċi. Barra minn hekk, minħabba li l-fibrozi hija reazzjoni serja ta' periklu għall-ħajja, osservata wara perjodu twil ta' kura b'dihydroergotamine (mediċina li tintuża f'indikazzjonijiet li jeħtieġu perjodu twil ta' kura) dan għandu impatt fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti.

Barra minn hekk, it-8 notifiċi spontanji ġodda li ġew irrapportati matul l-istharriġ Franciż li sar fl-2011 juru li l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju fis-seħħ bħalissa mhumex biżżejjed biex jipprevjenu r-riskju ta' reazzjonijiet fibrotiċi.

Fir-rigward tar-riskju ta' ergotiżmu, ir-reviżjoni tal-każijiet li ġiet ipprovduta mill-MAHs ma kinitx eżawrjenti u l-metodoloġija użata biex jinstabu każijiet ta' ergotiżmu ma kinitx ċara għal ħafna mill-MAHs. Xi sintomi relatati mal-ergotiżmu jistgħu jiġu konfużi ma' sintomi tal-emigranġa u għalhekk ma jiġux irrapportati b'hala reazzjoni avversa għall-mediċina. Madankollu, il-MAHs irrapportaw total ta' 134 każ ta' ergotiżmu jew sintomi potenzjalment relatati mal-ergotiżmu.

L-ergotiżmu huwa reazzjoni serja, li f'każijiet rari rrapportati jwassal għal konsegwenzi negattivi importanti wara pereżempju amputazzjoni jew risezzjoni tal-kolon. Din ir-reazzjoni seħħet f'pazjenti żgħar (età medja fost il-każijiet irrapportati: 41 sena), bi żmien qasir għall-bidu wara li jinbeda dihydroergotamine (anqas minn xahrejn, medja: jumejn). Huma ssottolinjati s-severità ta' dawn l-effetti avversi u l-eżitu fatali possibbli tagħhom.

Is-sintomi tal-ergotiżmu huma elenkati fis-sezzjonijiet 4.8, 4.9 tal-SmPCs kollha u l-ergotiżmu ġie identifikat fis-sezzjoni 4.4 b'hala konsegwenza tal-użu fit-tul ta' dihydroergotamine jew doża għolja. Għall-prodotti kollha, l-użu konkomitanti ta' inibituri ta' CYP3A huwa kontraindikant ma' dihydroergotamine (sezzjoni 4.5) u għal oħrajn, l-użu konkomitanti ta' sustanzi vażokostriġġenti huwa wkoll kontraindikant. Madankollu, aktar minn nofs il-każijiet irrapportati ta' ergotiżmu ġew deskritti barra mill-kuntest ta' doża eċċessiva jew mingħajr l-użu ta' mediċina kontraindikata. Barra minn hekk, l-għadd ta' każijiet irrapportati b'mediċina konkomitanti kontraindikata juri li l-informazzjoni fl-SmPC mhijiex biżżejjed biex tiġi evitata l-espożizzjoni tal-pazjent għar-riskju serju tal-ergotiżmu.

B'hala konklużjoni, l-ergotiżmu huwa reazzjoni avversa ta' mediċini li fihom derivati tal-ergotina, magħruf sew li jseħħ fil-kuntest ta' doża eċċessiva jew interazzjoni. Madankollu, minħabba l-għadd ta' każijiet irrapportati b'dihydroergotamine, b'sintomi relatati mal-ergotiżmu (minkejja l-probabbiltà ta' każijiet nieqsa) anke meta dihydroergotamine jintuża kif rakkomandat (l-ebda doża eċċessiva, l-ebda mediċina kontraindikata, u kura fuq żmien qasir), il-plawżibilità farmakoloġika għolja u kronoloġija suġġestiva fil-maġġoranza tal-każijiet, huwa meqjus li meta jirċievu kura b'dihydroergotamine l-pazjenti jiġu esposti għal riskju għoli ta' ergotiżmu. Barra minn hekk, minħabba s-serjetà tal-ergotiżmu u l-konsegwenzi tiegħu (konsegwenzi negattivi, il-ħtieġa ta' kirurġija, amputazzjoni), l-età żgħira tal-

pazjenti b'sintomi ta' ergotizmu u ż-żmien qasir għall-bidu tar-reazzjoni, il-profil tas-sigurtà ta' dihydroergotamine huwa ferm dubjuż.

Is-CHMP ikkunsidra l-proposti tal-MAHs għal miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskji. Dawn kien jinkludu r-restrizzjoni tal-indikazzjonijiet terapewtiċi, ir-rakkomandazzjoni ta' monitoraġġ mill-qrib tal-pazjenti u l-ħruġ ta' DHPC. Għalkemm xi wħud mill-miżuri proposti jistgħu jgħinu l-identifikazzjoni bikrija ta' pazjenti b'fibrozi, jista' jkun tard wisq peress li xi kultant dawn ir-reazzjonijiet huma irriversibbli. Il-Kumitat innota li l-miżuri proposti mhumex biżżejjed biex jiġi evitat li xi pazjenti jiżviluppaw fibrozi u ergotizmu matul il-kura.

B'mod ġenerali, is-CHMP kien tal-opinjoni li l-ebda sitwazzjoni ma tista' tiġġustifika li pazjent jiġi espost għar-riskju ta' fibrozi u ergotizmu meta wiehed iqis l-informazzjoni limitata ħafna dwar l-effikaċja.

Bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Il-Kumitat ikkonkluda li skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li fihom dihydroergotamine għall-użu orali mhuwiex favorevoli għall-profilassi tal-emigranja, għall-pressjoni baxxa ortostatika u għall-kura sintomatika ta' insuffiċjenza veno-limfatika.

Raġunijiet għas-sospensjoni/varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal prodotti mediċinali li fihom derivati tal-ergotina fl-indikazzjonijiet ikkonċernati.
- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta ġenerali sottomessa pprovduta mill-MAHs u r-riżultat tal-grupp konsultattiv xjentifiku.
- Il-Kumitat ħass li ma tistax tiġi eskluża rabta kawżali potenzjali bejn ir-reazzjonijiet fibrotiċi jew l-ergotizmu u dihydroergotamine orali. Id-dejta disponibbli fil-fatt tindika tali relazzjoni kawżali. Kienu sottolinjati s-serjetà ta' dawn l-effetti avversi u l-eżitu fatali possibbli tagħhom.
- Il-Kumitat huwa tal-fehma li l-evidenza għall-effikaċja klinikament sinifikanti ta' dihydroergotamine orali fl-indikazzjonijiet attwalment ivvalutati hija limitata ħafna, u għalhekk il-benefiċċju potenzjali għall-pazjenti f'dawn l-indikazzjonijiet huwa meġħlub mir-riskju identifikat hawn fuq.
- Il-Kumitat ħass li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li fihom dihydroergotamine orali:
 - Mhuwiex favorevoli għall-profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja.
 - Mhuwiex favorevoli għall-pressjoni baxxa ortostatika.
 - Mhuwiex favorevoli għall-kura sintomatika ta' insuffiċjenza veno-limfatika.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE s-CHMP jirrakkomanda:

- Il-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom dihydroergotamine msemija fl-Anness I, it-tneħħija tal-indikazzjonijiet ta' hawn taht mill-
Informazzjoni dwar il-Prodott (il-kliem speċifiku tal-indikazzjoni jista' jvarja minn prodott għall-ieħor u minn pajjiż għall-ieħor) kif ukoll kwalunkwe referenza rilevanti għal dawn l-indikazzjonijiet fl-
Informazzjoni dwar il-Prodott, meta jkun hemm indikazzjonijiet terapewtiċi oħra approvati bħala parti mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tagħhom:
 - Profilassi tal-uġiġħ ta' ras tal-emigranja.
 - Pressjoni baxxa ortostatika.
 - Kura sintomatika ta' insuffiċjenza veno-limfatika.

- Is-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom dihydroergotamine msemija fl-Anness I fil-każ li ma jkun hemm l-ebda indikazzjoni oħra approvata bħala parti mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tagħhom. Sabiex is-sospensjoni titneħħa, il-MAHs għandhom jidentifikaw popolazzjoni speċifika ta' pazjenti li għalihom il-benefiċċji tal-prodott ikunu akbar mir-riskju.