

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen of schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen, voor zover van toepassing, afhankelijk van de goedgekeurde indicaties voor elk middel

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen die dihydro-ergotamine bevatten (zie bijlage I)

Op 18 januari 2012 heeft Frankrijk een verwijzingsprocedure in gang gezet krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor de volgende geneesmiddelen die moederkorenderivaten bevatten: dihydro-ergocryptine/cafeïne, dihydro-ergocristine, dihydro-ergotamine, dihydro-ergotoxine en nicergoline. Na een in 2011 uitgevoerd nationaal geneesmiddelenbewakingsonderzoek werden in nieuwe spontane meldingen verband houdend met enkele van deze middelen ernstige gevallen van fibrose en ergotisme geïdentificeerd en was Frankrijk van oordeel dat het beperkte bewijsmateriaal van de werkzaamheid niet opwoog tegen dit veiligheidsrisico. Het CHMP werd daarom verzocht om advies uit te brengen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die moederkorenderivaten bevatten, moesten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken voor de hieronder genoemde indicaties:

- Symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen in ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen)
- Aanvullende behandeling van claudicatio intermittens in symptomatische perifere arteriële occlusieve ziekte (PAOD, fase II)
- Aanvullende behandeling van het syndroom van Raynaud
- Aanvullende behandeling van verlies van gezichtsscherpte en stoornissen in het gezichtsveld vermoedelijk van vasculaire oorsprong
- Acute retinopathieën van vasculaire oorsprong
- Profylaxe van migraine
- Orthostatische hypotensie
- Symptomatische behandeling van lymfaticoveneuze insufficiëntie

Dihydro-ergotaminemesilaat (dihydro-ergotamine - DHE) is een semisynthetisch derivaat van ergotamine. Het wordt al lange tijd gebruikt in de behandeling van migraine vanwege zijn vaatvernauwende werking, die geringer is dan die van ergotamine. Dihydro-ergotamine wordt in de preventieve behandeling van migraine langdurig oraal toegediend. In acute behandeling van migraine wordt het parenteraal of in de vorm van een neusspray toegediend, vanwege de lage biologische beschikbaarheid van het ongewijzigde geneesmiddel bij de orale toedieningsweg.

De werkzaamheid van dihydro-ergotamine in de acute behandeling van migraineaanvallen valt niet binnen het toepassingsgebied van deze verwijzing en wordt daarom niet besproken. Evenzo valt de werkzaamheid van dihydro-ergotamine wanneer het via een subcutane, intramusculaire of intraveneuze injectie of een intranasale spray wordt toegediend, niet binnen het toepassingsgebied van deze verwijzing en wordt daarom niet besproken.

Van de goedgekeurde indicaties van de geneesmiddelen die dihydro-ergotamine bevatten, vallen de volgende middelen binnen het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure en zijn in ten minste één lidstaat goedgekeurd (de specifieke formulering van de indicatie kan van middel tot middel verschillen):

- Profylaxe van migraine
- Orthostatische hypotensie
- Symptomatische behandeling van lymfaticoveneuze insufficiëntie

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen (MAH's) overlegden alle beschikbare werkzaamheidsgegevens van klinische proeven en observationele onderzoeken, met inbegrip van gegevens die beschikbaar zijn gekomen nadat de eerste vergunning voor het in de handel brengen werd verleend. De MAH's overlegden ook hun eigen overzichten en kritische samenvattingen van alle spontane meldingen van fibrotische reacties (cardiale met of zonder pulmonale arteriële hypertensie, pulmonale, pleurale, peritoneale, retroperitoneale, enz.) en ergotisme bij gebruik van hun geneesmiddelen die moederkorenderivaten bevatten. Voor zover mogelijk werd een overzicht gegeven van alle andere beschikbare gegevens (d.w.z. gegevens uit de literatuur, preklinische gegevens en andere klinische gegevens, met inbegrip van gegevens van epidemiologische onderzoeken) die relevant waren om het risico op fibrose te beoordelen.

Het CHMP heeft het geheel aan beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van dihydro-ergotamine bestudeerd.

Klinische werkzaamheid

Wat betreft de werkzaamheid voor de indicatie "*profylaxe van migraine*", zijn de gegevens afkomstig van een klein aantal gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken of dubbelblinde, niet-placebogecontroleerde en open-label onderzoeken, waarvan het merendeel werd uitgevoerd nadat de eerste vergunning voor het in de handel brengen werd verleend.

De dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken waren oud en over het algemeen niet uitgevoerd volgens de gangbare hedendaagse methodologie. Het aantal patiënten dat bij de onderzoeken was betrokken, was klein, de behandelingsduur was te kort en de gebruikte parameters voor de klinische werkzaamheid waren niet in overeenstemming met de Europese richtsnoeren inzake klinisch onderzoek van geneesmiddelen voor de behandeling van migraine.

In het enige recente, grote onderzoek met een geschikte opzet (dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek betreffende behandeling van vijf maanden) (PROMISE-onderzoek) dat beschikbaar kwam nadat de eerste vergunning voor het in de handel brengen werd verleend, is geen bewijs van de werkzaamheid van dihydro-ergotamine in de preventie van migraine geleverd, aangezien er geen statistisch significant verschil was tussen dihydro-ergotamine en placebo. In totaal werden 363 personen gedurende 4 maanden met dihydro-ergotamine of placebo behandeld na een run-inperiode van 1 maand placebo. De frequentie van de migraineaanvallen (het primaire werkzaamheidscriterium) verschilde bij de dihydro-ergotaminegroep ($-1,84 \pm 1,55$) statistisch niet significant van die voor de placebogroep ($-1,67 \pm 1,49$) ($p=0,220$). Het verschil in het percentage respondenten (61,1% in de dihydro-ergotaminegroep tegenover 55,9% in de placebogroep) was statistisch niet significant.

Er werd een post-hocanalyse uitgevoerd in de subgroep van patiënten ($n=288$) met een functionele beperking en een afname van de kwaliteit van leven (QOL) (gedefinieerd door Migraine Specific Quality of Life, MSQ<80). Na 4 maanden behandeling was de frequentie van de aanvallen gedaald met $2,0 \pm 1,6$ (-60,0%) bij gebruik van dihydro-ergotamine, vergeleken met $1,7 \pm 1,5$ (-48,8%) bij gebruik van placebo ($p = 0,014$ voor de relatieve verschillen). In de subgroep van patiënten met een ongewijzigde QOL werd geen significante verbetering ten opzichte van placebo waargenomen. De werkzaamheid van dihydro-ergotamine in de preventie van migraine werd in dit onderzoek niet aangetoond, in aanmerking nemend dat er geen statistisch significant verschil was tussen dihydro-ergotamine en placebo voor wat betreft de verlaging van de frequentie van migraineaanvallen (het primaire werkzaamheidscriterium) in de gehele populatie.

De gegevens uit de literatuur wijzen op een mogelijke werkzaamheid van orale dihydro-ergotamine in de profylaxe van migraine, maar het ondubbelzinnige wetenschappelijke bewijs blijft zwak. Er is weinig bewijsmateriaal uit dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische proeven, en uit deze onderzoeken komt geen uniform beeld naar voren van de werkzaamheid van orale ergotamine vergeleken met placebo of andere stoffen in de preventie van migraine, omdat de onderzoeken zowel positieve als negatieve resultaten meldden.

Samengevat: de door de MAH gepresenteerde onderzoeken werden niet uitgevoerd met hedendaagse methodologie. Het aantal deelnemende patiënten was klein en de behandelingsduur was te kort. In het enige recente, grote onderzoek met een geschikte opzet (PROMISE-onderzoek) was er geen statistisch significant verschil tussen dihydro-ergotamine en placebo voor wat betreft de verlaging van de frequentie van migraineaanvallen (het primaire werkzaamheidscriterium) in de gehele populatie.

In december 2012 werd bovendien op verzoek van het CHMP een bijeenkomst van een wetenschappelijke adviesgroep belegd, waarin de deskundigen op basis van hun klinische ervaring bespraken of deze stof een rol speelt in de profylaxe van migraine. Op basis van de klinische ervaring was de groep van oordeel dat er geen speciale populatie bestaat die baat zou kunnen hebben bij behandeling met deze werkzame stof in de profylaxe van migraine. De groep was dan ook van oordeel dat er geen duidelijk omschreven populatie is die niet bevredigend reageert op de standaardbehandeling voor de profylaxe van migraine en waarbij er een therapeutische behoefte is aan deze stof als alternatieve behandeling/laatste behandelingsoptie.

Voor de indicatie "*orthostatische hypotensie*" werden de overgelegde onderzoeken door het CHMP van slechte methodologische kwaliteit geacht: het waren merendeels niet-gecontroleerde proeven en slechts één dubbelblind onderzoek, maar met een gering aantal patiënten. Sommige van de onderzoeken beoordeelden toediening via injectie of hogere doses dan de aanbevolen dosis (tot 42 mg per dag, in plaats van 10 mg per dag). De patiëntenpopulatie was heterogeen of bestond uit patiënten

met hypotensie als gevolg van een behandeling met psychotrope geneesmiddelen. In deze onderzoeken lijkt dihydro-ergotamine alleen enige werkzaamheid te hebben wanneer het wordt geïnjecteerd of bij doses die hoger zijn dan de goedgekeurde dosis. De goedgekeurde orale doses lijken een zwakke of geen werkzaamheid te hebben als gevolg van de lage biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel.

Slechts één onderzoek, Thulesius (1986), toonde een significant kleinere onmiddellijke daling van de bloeddruk na opstaan aan bij 10 mg dihydro-ergotamine per dag vergeleken met placebo, in patiënten met hypotensie als gevolg van een behandeling met psychotrope geneesmiddelen, en dit onderzoek kwam beschikbaar nadat de eerste vergunning voor het in de handel brengen werd verleend. De opzet van dit onderzoek werd door het CHMP aanvaardbaar geacht (d.w.z. gecontroleerd, gerandomiseerd, dubbelblind), maar de omvang van het onderzoek werd klein geacht (n=58). Bovendien werden patiënten in het onderzoek opgenomen als zij een vermindering van de systolische bloeddruk van meer dan 10 mm Hg hadden, wat niet overeenkomt met de vastgestelde definitie van orthostatische hypotensie (ten minste 20 mm Hg onder de uitgangswaarde). De systolische bloeddruk van de placebo- en de dihydro-ergotaminegroepen verschildte al vóór het onderzoek. De werkzaamheid werd beoordeeld door de gemeten absolute bloeddruk na behandeling te vergelijken, in plaats van de verschillen tussen supine en staande positie te vergelijken, hetgeen onaanvaardbaar werd geacht. Het CHMP stelde ook dat de onderzoekspopulatie, die uitsluitend bestond uit patiënten met door een geneesmiddel veroorzaakte orthostatische hypotensie, onvoldoende representatief was om een conclusie te kunnen trekken over de werkzaamheid van dihydro-ergotamine in de totale populatie van patiënten met orthostatische hypotensie.

Het CHMP nam ook nota van het standpunt van meerdere MAH's dat er onvoldoende bewijsmateriaal is om een indicatie van orale dihydro-ergotamine in orthostatische hypotensie te ondersteunen.

In december 2012 werd bovendien op verzoek van het CHMP een bijeenkomst van een wetenschappelijke adviesgroep belegd, waarin de deskundigen op basis van hun klinische ervaring bespraken of deze stof een rol speelt in de behandeling van orthostatische hypotensie. Op basis van de klinische ervaring was de groep van oordeel dat dihydro-ergotamine slechts zelden wordt gebruikt voor de behandeling van orthostatische hypotensie en zonder duidelijk voordeel voor de patiënten. Het was bovendien de intraveneuze formulering van het product die werd gebruikt, en niet de orale formulering die binnen het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure valt. De groep was daarom van oordeel dat er op basis van het beschikbare bewijsmateriaal geen behoefte aan deze stof is, omdat er geen duidelijke subgroep van patiënten is die baat bij de stof zou hebben.

Voor de indicatie "*symptomatische behandeling van lymfaticoveneuze insufficiëntie*" zijn heel weinig onderzoeken uitgevoerd. Het open-label onderzoek (Wenzel-E et al, 1989) dat beschikbaar kwam nadat de eerste vergunning voor het in de handel brengen werd verleend, bespreekt het gebruik van dihydro-ergotamine in veneuze insufficiëntie. Twaalf patiënten die leden aan perifere veneuze insufficiëntie werden eerst behandeld met intraveneus toegediende dihydro-ergotamine, en daarna gedurende één week met oraal toegediende dihydro-ergotamine. Hoewel een significante daling van de veneuze capaciteit, capillaire erythrocytenstroom en maximale bloedstroom bij reactieve hyperemie werden aangetoond, kon het CHMP geen conclusie trekken over de werkzaamheid van dihydro-ergotamine door de zeer kleine onderzoeksgroep, de ongecontroleerde opzet van het onderzoek en andere methodologische beperkingen.

De gepresenteerde onderzoeken zijn oud en methodologisch van slechte kwaliteit: een ongecontroleerde, open opzet met een gering aantal patiënten (n=12 in Wenzel, 1989, het recentste onderzoek). Enkele van de onderzoeken werden uitgevoerd met intraveneuze toediening, die niet binnen het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure voor dihydro-ergotamine valt. De ziekte van de patiënten werd niet duidelijk gedefinieerd, net zo min als de werkzaamheidseindpunten. De relevantie van de klinische eindpunten is twijfelachtig. Het CHMP nam nota van het standpunt van meerdere MAH's dat er onvoldoende bewijsmateriaal is om een indicatie van orale dihydro-ergotamine in de symptomatische behandeling van lymfaticoveneuze insufficiëntie te ondersteunen, en was van mening dat op basis van deze onderzoeksresultaten geen conclusie kan worden getrokken over de werkzaamheid van dihydro-ergotamine.

Klinische veiligheid

Er wordt erkend dat moederkorenderivaten fibrose kunnen veroorzaken, in het bijzonder hartklepfibrose. Het verband tussen fibrose en activering van serotonerge receptoren, in het bijzonder 5-HT_{2B}-receptoren, door moederkorenderivaten is in de literatuur uitgebreid beschreven. Agonisme voor 5-HT_{2B}-receptoren veroorzaakt een proliferatiereactie en mitogeniciteit van de cellen die deze receptor

uitdrukken, wat leidt tot fibrogenesis. Over het algemeen kan de verschillende affiniteit voor serotonerge receptoren bij de verschillende moederkorenderivaten en de gebruikte therapeutische doses de waargenomen verschillen in de kennisgevingspercentages voor fibrotische reacties verklaren. Zelfs als het farmacologisch zeer aannemelijk is dat moederkorenderivaten die als 5-HT_{2B}-receptoragonisten werken, "serotonerge" klepaandoeningen kunnen veroorzaken die vergelijkbaar zijn met de aandoeningen veroorzaakt door carcinoïdtumoren of fibrotische laesies van andere weefsels, mag dus niet worden vergeten dat sommige moederkorenderivaten geen 5-HT_{2B}-receptoragonisten zijn. Andere mechanismen die fibrose veroorzaken, kunnen dus niet worden uitgesloten, wat wijst op een oorzakelijk verband tussen fibrose en agonisme van 5-HT_{2A}- en 5-HT_{1B}-receptoren en ook op een aannemelijk effect op serotoninetransporter.

Wat betreft de gemelde gevallen, merkte het CHMP het probleem van de onderrapportering voor dit middel op, gezien de periode dat het al op de markt is. Onderrapportering kan worden vermoed, aangezien:

- bijwerkingen van een stof die al lange tijd in de handel wordt gebracht, doorgaans minder worden gemeld;
- fibrose in meerdere actuele Europese samenvattingen van productkenmerken (SPC's) wordt genoemd en verwachte bijwerkingen vaak ondergerapporteerd worden;
- fibrose ook een verraderlijke bijwerking is die pas na lange behandeling en dus vaak met vertraagde diagnose optreedt.

De door enkele MAH's verstreekte veiligheidsgegevens zijn bovendien onvolledig (een gat tussen de beoordelingsperiode en de periode waarin het middel in de handel wordt gebracht) en er kan niet worden uitgesloten dat er gevallen die in verband met hun middelen werden gemeld, ontbreken.

In totaal werd van 8 gevallen van fibrotische bijwerkingen uit een in 2011 uitgevoerd Frans onderzoek en van 50 van de 75 gevallen die door de MAH's werden gemeld, geoordeeld dat zij potentieel verband hielden met dihydro-ergotamine, met inbegrip van 24 gevallen zonder interfererende factor. Eén geval werd beïnvloed door een medische voorgeschiedenis, en in 25 gevallen werden ook andere verdachte geneesmiddelen gemeld: benfluorex (4 gevallen), dexfenfuramine (4 gevallen), pergolide (1 geval), bètablokkers (9 gevallen), fenofibraat (2 gevallen) en een moederkorenderivaat bevattend geneesmiddel (8 gevallen). Van deze andere verdachte geneesmiddelen is bekend dat zij fibrose kunnen veroorzaken. Het CHMP merkte echter op dat bètablokkers niet algemeen erkend worden als veroorzakers van fibrose. In sommige gepubliceerde literatuur worden ze als etiologie van retroperitoneale fibrose beschouwd (*P. Meier et al, La fibrose rétro-péritonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 nr. 4 2003, blz. 173-180*).

In de gemelde gevallen was dihydro-ergotamine voornamelijk geïndiceerd voor migraine of hoofdpijn (30 patiënten) en werd het gebruikt bij de aanbevolen dagelijkse dosering. Zoals verwacht, trad fibrose voornamelijk op in vrouwelijke patiënten (68%) na langdurige behandeling met dihydro-ergotamine (gemiddeld 9,1 jaar), en het vaakst voorkomende type fibrotische reactie dat werd gemeld, was retroperitoneale fibrose (36%), gevolgd door cardiale (30%) en pleurale (18%) fibrose.

Bijna alle gevallen waren ernstig (93% van de gevallen waarin de ernst werd gemeld); in 91% van de gevallen (waarvoor informatie beschikbaar was) werd de behandeling met dihydro-ergotamine stopgezet, en in 57% daarvan werd de uitkomst gemeld als verbeterd of hersteld. Het CHMP merkte echter op dat voor de meeste van deze patiënten de verbetering of het herstel werd waargenomen na behandeling met corticosteroiden of na een operatie (vervanging van klap), en in de meeste gevallen werd de verbetering vastgesteld op basis van klinische symptomen (niet op basis van een scan).

Gezien de gevallen die zijn gemeld vanwege een bijwerking die moeilijk vroeg te diagnosticeren is (vertraagde symptomen) en waarschijnlijk ondergerapporteerd wordt, het gebruik van het middel bij een goedgekeurde dosering, alsmede een aannemelijk farmacologisch profiel, kan concluderend worden gesteld dat dihydro-ergotamine wordt geacht sterk te zijn verbonden met een risico op fibrotische reacties. Omdat fibrose een ernstige levensbedreigende bijwerking is, die pas wordt waargenomen na langdurige behandeling met dihydro-ergotamine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt in indicaties waarin langdurige behandeling vereist is), heeft dit bovendien gevolgen voor de baten/risicoverhouding van de middelen.

Tijdens het in 2011 uitgevoerde Franse onderzoek toonden de 8 nieuwe spontane kennisgevingen aan dat de risicobeperkende maatregelen die momenteel van kracht zijn, onvoldoende zijn om het risico op fibrotische reacties te voorkomen.

Wat betreft het risico op ergotisme, was de beoordeling van de door de MAH's verstrekte gevallen niet uitputtend en was de methodologie die werd gebruikt om gevallen van ergotisme vast te stellen, voor de meeste MAH's onduidelijk. Sommige symptomen die in verband worden gebracht met ergotisme, kunnen worden verward met symptomen van migraine en werden dus mogelijk niet als bijwerking gemeld. De MAH's meldden echter in totaal 134 gevallen van ergotisme of symptomen die mogelijk verband hielden met ergotisme.

Ergotisme is een ernstige bijwerking, die in zeldzame gemelde gevallen leidde tot belangrijke sequelae na bijvoorbeeld een amputatie of een resectie van het colon. Deze bijwerking trad op in jonge patiënten (gemiddelde leeftijd van de gemelde gevallen: 41 jaar), met een korte tijd tussen de aanvang van de behandeling met dihydro-ergotamine en het optreden van de bijwerking (minder dan 2 maanden, gemiddeld: 2 dagen). De ernst van deze bijwerkingen en hun mogelijk fatale uitkomst wordt onderstreept.

De symptomen van ergotisme worden genoemd in de rubrieken 4.8 en 4.9 van alle SPC's, en ergotisme wordt in rubriek 4.4 geïdentificeerd als een gevolg van langdurig gebruik van dihydro-ergotamine of van een hoge dosering. Voor alle middelen is het gelijktijdig gebruik van CYP3A-remmers gecontra-indiceerd bij dihydro-ergotamine (rubriek 4.5) en voor andere is ook het gelijktijdig gebruik van vaatvernauwende middelen gecontra-indiceerd. Meer dan de helft van de gemelde gevallen van ergotisme werd echter beschreven in een context waarin geen sprake was van overdosering of van gebruik van een gecontra-indiceerd geneesmiddel. Het aantal gemelde gevallen waarin sprake was van gelijktijdig gebruik van een gecontra-indiceerd geneesmiddel, laat bovendien zien dat informatie in de SPC onvoldoende is om te vermijden dat de patiënt wordt blootgesteld aan het ernstige risico van ergotisme.

Tot slot is ergotisme een bijwerking van geneesmiddelen die moederkorenderivaten bevatten, waarvan algemeen bekend is dat deze optreedt in een context van overdosering of interactie. Gezien het aantal gemelde gevallen met dihydro-ergotamine met symptomen die in verband worden gebracht met ergotisme (ondanks waarschijnlijk ontbrekende gevallen), zelfs wanneer dihydro-ergotamine op de aanbevolen wijze wordt gebruikt (geen overdosering, geen gecontra-indiceerd geneesmiddel, en kortdurende behandeling), de hoge farmacologische aannemelijkheid en een suggestieve chronologie in de meeste gevallen, wordt echter geoordeeld dat patiënten worden blootgesteld aan een hoog risico op ergotisme wanneer zij worden behandeld met dihydro-ergotamine. Gezien de ernst van ergotisme en zijn gevolgen (sequelae, noodzaak van operatie, amputatie), de jonge leeftijd van de patiënten met symptomen van ergotisme en de korte tijd tot het optreden van de bijwerking, is bovendien het veiligheidsprofiel van dihydro-ergotamine zeer twijfelachtig.

Het CHMP beoordeelde de voorstellen van de MAH's voor risicobeperkende maatregelen. Deze omvatten beperking van de therapeutische indicaties, de aanbeveling van strikte bewaking van patiënten en het uitbrengen van een brief aan behandelaars en apothekers (DHPC). Hoewel sommige van de voorgestelde maatregelen de vroege identificatie van patiënten met fibrose zouden kunnen bevorderen, kan het te laat zijn, omdat deze bijwerkingen soms onomkeerbaar zijn. Het Comité wees er daarom op dat de voorgestelde maatregelen onvoldoende zijn om te voorkomen dat sommige patiënten tijdens de behandeling fibrose of ergotisme ontwikkelen.

In het algemeen was het CHMP van oordeel dat, gezien de zeer beperkte gegevens over de werkzaamheid, geen enkele situatie kan rechtvaardigen dat een patiënt wordt blootgesteld aan een risico op fibrose en ergotisme.

Baten / risicoverhouding

Het Comité concludeerde dat uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de baten/risicoverhouding van dihydro-ergotamine bevattende middelen voor oraal gebruik niet positief is voor de profylaxe van migraine, voor orthostatische hypotensie en voor de symptomatische behandeling van lymfaticovenieuze insufficiëntie.

Redenen voor de schorsing van / wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het CHMP de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die moederkorenderivaten bevatten, in de betreffende indicaties heeft beoordeeld;

- het Comité het geheel van gegevens heeft bestudeerd dat door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen werd ingediend, alsmede de conclusies van de wetenschappelijke adviesgroep;
- het Comité oordeelde dat een potentieel causaal verband tussen fibrotische reacties of ergotisme en orale dihydro-ergotamine niet kan worden uitgesloten. De beschikbare gegevens wijzen feitelijk op een dergelijk causaal verband. De ernst van deze bijwerkingen en hun mogelijk fatale uitkomst wordt onderstreept;
- het Comité van oordeel is dat het bewijsmateriaal voor de klinisch significante werkzaamheid van orale dihydro-ergotamine in de momenteel beoordeelde indicaties zeer beperkt is, en dat daarom het hierboven geïdentificeerde risico voor patiënten in deze indicaties groter is dan het potentiële voordeel;
- het Comité oordeelde dat de baten/risicoverhouding van orale middelen die dihydro-ergotamine bevatten:
 - niet gunstig is voor profylaxe van migraine;
 - niet gunstig is voor orthostatische hypotensie;
 - niet gunstig is voor symptomatische behandeling van lymfaticoveneuze insufficiëntie,

adviseert het CHMP daarom in overeenstemming met artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG:

- de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van dihydro-ergotamine bevattende geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd, en de schrapping van de onderstaande indicaties uit de productinformatie (de specifieke formulering van de indicatie kan van middel tot middel en van land tot land verschillen), alsmede van elke relevante verwijzing naar deze indicaties in de productinformatie, indien er andere therapeutische indicaties zijn die zijn goedgekeurd als onderdeel van hun vergunning voor het in de handel brengen:
 - profylaxe van migraine;
 - orthostatische hypotensie;
 - symptomatische behandeling van lymfaticoveneuze insufficiëntie.
- de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen voor dihydro-ergotamine bevattende geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd, indien geen andere indicaties zijn goedgekeurd als onderdeel van de daarvoor verleende vergunning voor het in de handel brengen. Om de schorsing op te heffen, moeten de MAH's een specifieke patiëntenpopulatie identificeren waarvoor de baten/risicoverhouding van het middel positief is.