

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu lub zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, w stosownych przypadkach, z uwzględnieniem zatwierdzonych wskazań do stosowania każdego z produktów

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów leczniczych zawierających dihydroergotaminę (patrz Aneks I)

W dniu 18 stycznia 2012 r. Francja wszczęła procedurę arbitrażową zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, dotyczącą produktów leczniczych zawierających następujące pochodne alkaloidów sporyszu: dihydroergokryptynę/kofeinę, dihydrokrystynę, dihydroergotaminę, dihydroergotoksynę oraz nicergolinę. W następstwie krajowego przeglądu przeprowadzonego w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w 2011 r. pojawiły się nowe spontaniczne zgłoszenia związane z niektórymi z tych produktów, w których zidentyfikowano ciężkie przypadki zwłóknienia i silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem), w związku z czym Francja uznała, że ograniczone dowody potwierdzające skuteczność tych produktów nie przewyższają obaw związanych z bezpieczeństwem ich stosowania. W związku z powyższym zwrócono się do CHMP o wydanie opinii, czy przyznane pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających pochodne alkaloidów sporyszu powinny być utrzymane, zmienione, zawieszone czy wycofane w odniesieniu do niżej wymienionych wskazań:

- leczenie objawowe przewlekłego, patologicznego upośledzenia funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób starszych (z wyjątkiem choroby Alzheimera oraz innych demencji);
- leczenie wspomagające chromania przestankowego w przebiegu objawowej niedrożności tętnic obwodowych (ang. peripheral arterial occlusive disease, PAOD; stadium II);
- leczenie wspomagające zespołu Raynauda;
- leczenie wspomagające pogorszenia ostrości widzenia oraz zaburzeń pola widzenia, prawdopodobnie o podłożu naczyniowym;
- ostre retinopatie o podłożu naczyniowym;
- profilaktyka migrenowego bólu głowy;
- niedociśnienie ortostatyczne;
- leczenie objawowe niewydolności naczyń żylnych i limfatycznych.

Mesylan dihydroergotaminy (dihydroergotamina — DHE) jest półsyntetyczną pochodną ergotaminy. Ze względu na łagodniejsze od ergotaminy działanie zwężające naczynia krwionośne związek ten od dawna stosuje się w leczeniu migreny. Leczenie zapobiegawcze migreny obejmuje długoterminowe, doustne podawanie dihydroergotaminy. W przypadku doraźnego leczenia migreny lek podaje się pozajelitowo bądź w postaci aerozolu donosowego ze względu na niską biodostępność niezmienionego leku podawanego doustnie.

Skuteczność dihydroergotaminy w doraźnym leczeniu napadów migreny nie jest tematem tej procedury arbitrażowej i nie zostanie omówiona. Skuteczność dihydroergotaminy podanej w postaci wstrzyknięcia podskórnego, domięśniowego lub dożylnego bądź w postaci aerozolu donosowego również nie jest tematem tej procedury arbitrażowej i nie zostanie omówiona.

Tematem niniejszej procedury arbitrażowej są następujące spośród zatwierdzonych wskazań do stosowania produktów leczniczych zawierających dihydroergotaminę, które zatwierdzono w co najmniej jednym państwie członkowskim (pomiędzy produktami mogą wystąpić różnice w treści poszczególnych wskazań):

- profilaktyka migrenowego bólu głowy;
- niedociśnienie ortostatyczne;
- leczenie objawowe niewydolności naczyń żylnych i limfatycznych.

Podmioty odpowiedzialne przedłożyły wszystkie dostępne dane dotyczące skuteczności leku, które uzyskano w badaniach klinicznych i obserwacyjnych, w tym dane udostępnione po przyznaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podmioty odpowiedzialne przedłożyły także własne przeglądy i krytyczne podsumowania dotyczące wszystkich spontanicznych zgłoszeń przypadków reakcji zwłóknienia (zwłóknienia mięśnia sercowego z lub bez tętniczego nadciśnienia płucnego, zwłóknienia płuc, opłucnej, otrzewnej, zwłóknienia pozaotrzewnowego itd.) oraz silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem), związanych z produktami leczniczymi zawierającymi pochodne alkaloidów sporyszu. W przypadkach, w których było to możliwe, przedłożono również przegląd wszystkich innych dostępnych danych (tj. danych z piśmiennictwa, danych przedklinicznych oraz innych danych klinicznych, w tym pochodzących z badań epidemiologicznych), które były istotne dla oceny ryzyka wystąpienia zwłóknienia.

CHMP rozpatrzył całość dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dihydroergotaminy.

Skuteczność kliniczna

W odniesieniu do skuteczności we wskazaniu „profilaktyka migrenowego bólu głowy” dane uzyskano w kilku randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby bez grupy kontrolnej otrzymującej placebo, a także w badaniach otwartych, z których większość przeprowadzono po przyznaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Randomizowane badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo były przestarzałe i zasadniczo przeprowadzone z wykorzystaniem niestosowanej obecnie metodyki. Liczba pacjentów biorących udział w tych badaniach była niewielka, czas trwania leczenia był zbyt krótki, a parametry skuteczności klinicznej nie były zgodne z europejskimi wytycznymi dotyczącymi badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu migreny.

W jedynym nowym, odpowiednio zaprojektowanym badaniu (podwójnie ślepa próba, grupa kontrolna przyjmująca placebo, leczenie trwające 5 miesięcy) (badanie PROMISE), którego wyniki udostępniono po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, nie przedstawiono dowodów potwierdzających skuteczność dihydroergotaminy w zapobieganiu migrenie ze względu na brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy dihydroergotaminą a placebo. Po 1 miesiącu podawania placebo w ramach fazy wstępnej, dihydroergotaminę lub placebo podawano przez okres 4 miesięcy u łącznej liczby 363 pacjentów. Częstość występowania napadów migreny (pierwszorzędowe kryterium skuteczności) nie była statystycznie istotna (grupa otrzymująca dihydroergotaminę ($-1,84 \pm 1,55$) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ($-1,67 \pm 1,49$) ($p=0,220$)). Nie odnotowano również statystycznie istotnej różnicy pod względem odsetka pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (61,1% w grupie otrzymującej dihydroergotaminę w porównaniu z 55,9% w grupie otrzymującej placebo).

Przeprowadzono analizę post-hoc, w której wzięto pod uwagę wyniki podgrupy pacjentów ($n=288$) z upośledzeniem funkcjonalnym oraz obniżeniem jakości życia (ang. quality of life, QOL) (określanym na podstawie swoistego dla migreny kwestionariusza jakości życia, ang. Migraine Specific Quality of Life — MSQ<80). Po 4 miesiącach leczenia częstość występowania napadów migreny uległa obniżeniu o $2,0 \pm 1,6$ (-60,0%) w grupie otrzymującej dihydroergotaminę w porównaniu z $1,7 \pm 1,5$ (-48,8%) w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,014$ w odniesieniu do zmian względnych). W przypadku podgrupy pacjentów o niezmięnionej jakości życia nie zaobserwowano znacznej poprawy w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Biorąc pod uwagę brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy dihydroergotaminą a placebo w odniesieniu do zmniejszenia częstości występowania napadów migreny (pierwszorzędowe kryterium skuteczności) w populacji całkowitej, w badaniu tym nie wykazano skuteczności dihydroergotaminy w zapobieganiu migrenie.

Dane z piśmiennictwa wskazują na możliwość skutecznego stosowania dihydroergotaminy podawanej doustnie w profilaktyce migreny, ale jednoznaczne dowody naukowe potwierdzające tę skuteczność są w dalszym ciągu niedostateczne. Ilość danych uzyskanych w badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo jest niewielka, a ze względu na uzyskiwanie zarówno korzystnych, jak i niekorzystnych wyników tych badań brak jest spójnego obrazu skuteczności doustnej ergotaminy w zapobieganiu migrenie w porównaniu z placebo bądź innymi substancjami.

Podsumowując, przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne badań nie przeprowadzono z wykorzystaniem aktualnej metodyki. Liczba pacjentów biorących udział w tych badaniach była zbyt niska, a czas trwania leczenia zbyt krótki. W jedynym nowym, dużym i odpowiednio zaprojektowanym badaniu (badanie PROMISE) nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy dihydroergotaminą a placebo w odniesieniu do zmniejszenia częstości występowania napadów migreny (pierwszorzędowe kryterium skuteczności) w populacji całkowitej.

Ponadto na wniosek CHMP w grudniu 2012 r. odbyło się posiedzenie naukowej grupy doradczej (ang. Scientific Advisory Group, SAG), w trakcie którego w oparciu o własną praktykę kliniczną eksperci omówili kwestię, czy substancja ta odgrywa rolę w profilaktyce migrenowego bólu głowy. W oparciu o praktykę kliniczną członkowie grupy naukowej uznali, że nie istnieje żadna specjalna grupa pacjentów, która mogłaby odnieść korzyści z leczenia z użyciem tej substancji czynnej w profilaktyce migrenowego bólu głowy. W związku z tym grupa była zdania, że nie istnieje ściśle określona populacja pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie w profilaktyce migreny, którzy potrzebują leczenia z zastosowaniem tej substancji jako leczenia alternatywnego/leczenia ostatniego rzutu.

W odniesieniu do wskazania „*niedociśnienie ortostatyczne*” CHMP uznał, że jakość metodyki badań, z których pochodzą przedłożone wyniki, jest niska. Były to głównie badania prowadzone bez udziału grupy kontrolnej i tylko jedno z tych badań przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, choć z udziałem niewielkiej liczby pacjentów. W niektórych z tych badań oceniano lek podawany w postaci wstrzyknięcia lub dawki wyższe od zalecanych (do 42 mg na dobę zamiast 10 mg na dobę). Populacja pacjentów była zróżnicowana lub obejmowała osoby z niedociśnieniem wywołanym przyjmowaniem leków psychotropowych. Wydaje się, że dihydroergotamina była w pewnym stopniu skuteczna w tych badaniach, jednak tylko po wstrzyknięciu lub w dawkach wyższych niż zatwierdzona. Wydaje się też, że ze względu na niską biodostępność zatwierdzone doustne dawki leku wykazują niską skuteczność lub nie wykazują żadnej skuteczności.

Tylko w jednym badaniu (Thulesius, 1986), którego wyniki udostępniono po przyznaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wykazano istotne zmniejszenie występowania nagłego spadku ciśnienia krwi następującego po przyjęciu w pozycji stojącej w przypadku stosowania dihydroergotaminy w dawce wynoszącej 10 mg na dobę w porównaniu z placebo u pacjentów z niedociśnieniem wywołanym przyjmowaniem leków psychotropowych. CHMP uznał projekt tego badania za dopuszczalny (tj. badanie z grupą kontrolną, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby), jednak skalę tego badania uznał za niewielką (n=58). Dodatkowo badaniami objęto pacjentów z obniżeniem skurczowego ciśnienia krwi wynoszącym powyżej 10 mmHg, co nie jest zgodne z przyjętą definicją niedociśnienia ortostatycznego (co najmniej 20 mmHg poniżej wartości wyjściowej). Już w punkcie wyjściowym badania zaobserwowano różnicę w ciśnieniu skurczowym pomiędzy grupą przyjmującą placebo a grupą przyjmującą dihydroergotaminę. Skuteczność oceniono, porównując wyniki bezwzględnych pomiarów ciśnienia krwi po zastosowaniu leczenia, a nie różnice pomiędzy pomiarami w pozycji leżącej i stojącej, co uznano za niedopuszczalne. CHMP oświadczył również, że ponieważ badana grupa obejmuje wyłącznie pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym wywołanym stosowaniem leków, nie jest ona reprezentatywna na tyle, aby stwierdzić, czy dihydroergotamina jest skuteczna w całkowitej populacji pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym.

CHMP zauważył również stanowisko kilku podmiotów odpowiedzialnych, iż nie ma wystarczających dowodów uzasadniających wskazanie do stosowania doustnej dihydroergotaminy w leczeniu niedociśnienia ortostatycznego.

Ponadto na wniosek CHMP w grudniu 2012 r. odbyło się posiedzenie naukowej grupy doradczej (ang. Scientific Advisory Group, SAG), w trakcie którego w oparciu o własną praktykę kliniczną eksperci omówili kwestię, czy substancja ta odgrywa rolę w leczeniu niedociśnienia ortostatycznego. W oparciu o praktykę kliniczną członkowie grupy naukowej uznali, że w leczeniu niedociśnienia ortostatycznego dihydroergotaminę stosuje się rzadko i bez wyraźnych korzyści dla pacjentów. Ponadto stosowano preparat dożylny produktu, a nie preparat doustny, którego dotyczy niniejsza procedura arbitrażowa. W związku z tym w oparciu o dostępne dane grupa wyraziła opinię, że nie ma potrzeby stosowania tej substancji ze względu na brak wyraźnej podgrupy pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyści z jej stosowania.

W odniesieniu do wskazania „*leczenie objawowe niewydolności naczyń żylnych i limfatycznych*” przeprowadzono jedynie nieliczne badania. Stosowanie dihydroergotaminy w leczeniu niewydolności żylnych było przedmiotem badania prowadzonego metodą próby otwartej (Wenzel-E i wsp., 1989), którego wyniki udostępniono po przyznaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Dwunastu pacjentom cierpiącym na obwodową niewydolność żylną dihydroergotaminę podawano najpierw dożylnie, a następnie doustnie przez okres jednego tygodnia. Choć wykazano znaczne zmniejszenie pojemności żylnych, przepływu włósniczek erytrocytów oraz przepływu szczytowego w przekrwieniu reaktywnym, CHMP nie mógł wyciągnąć żadnych wniosków dotyczących skuteczności dihydroergotaminy ze względu na bardzo niewielką grupę badaną, projekt badania nieuwzględniający grupy kontrolnej, a także inne ograniczenia związane z metodyką badania.

Przedstawione badania są przestarzałe i zostały przeprowadzone według metodyki o niskiej jakości: bez grupy kontrolnej, metodą próby otwartej oraz z udziałem niewielkiej liczby pacjentów (n=12, Wenzel, 1989, najnowsze badanie). W niektórych z tych badań stosowano podanie dożylnie, którego nie obejmuje zakres niniejszej procedury arbitrażowej dotyczącej dihydroergotaminy. Nie zdefiniowano w wystarczającym stopniu choroby pacjentów ani punktów końcowych skuteczności. Przydatność klinicznych punktów końcowych jest wątpliwa. CHMP zauważył stanowisko kilku podmiotów odpowiedzialnych, iż nie ma wystarczających dowodów uzasadniających wskazanie do stosowania doustnej dihydroergotaminy w leczeniu objawowym niewydolności naczyń żylnych i limfatycznych oraz uznał, że na podstawie wyników tych badań nie jest możliwe wyciągnięcie wniosków naukowych dotyczących skuteczności dihydroergotaminy.

Bezpieczeństwo kliniczne stosowania

Uznaje się, iż pochodne alkaloidów sporyszu mogą wywoływać zwłóknienia, w szczególności zwłóknienie zastawek serca. W piśmiennictwie obszernie opisano związek pomiędzy zwłóknieniem a aktywacją receptorów serotoninergicznych, zwłaszcza receptorów 5-HT_{2B}, przez pochodne alkaloidów sporyszu. Działanie agonistyczne w stosunku do receptorów 5-HT_{2B} wywołuje odpowiedź proliferacyjną oraz mitogenność komórek wykazujących ekspresję tego receptora, co prowadzi do zwłóknienia. Podsumowując, obserwowane różnice w zgłaszalności przypadków reakcji zwłóknienia można wyjaśnić odmiennym powinowactwem różnych pochodnych alkaloidów sporyszu podawanych w różnych dawkach leczniczych do receptorów serotoninergicznych. W związku z tym, choć z farmakologicznego punktu widzenia bardzo możliwe jest, że działające jako agoniści receptora 5-HT_{2B} pochodne alkaloidów sporyszu mogą wywoływać „serotoninergiczną” chorobę zastawek podobną do choroby wywoływanej przez rakowiaki lub zmiany zwłóknieniowe innych tkanek, należy pamiętać, że niektóre pochodne alkaloidów sporyszu nie są agonistami receptorów 5-HT_{2B}. W związku z tym nie można wykluczyć innych mechanizmów prowadzących do zwłóknienia, co wskazuje na istnienie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zwłóknieniem a działaniem agonistycznym względem receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT_{1B}, jak również możliwym wpływem na transporter serotoniny.

W odniesieniu do zgłoszonych przypadków, biorąc pod uwagę czas, jaki upłynął od momentu wprowadzenia produktu do obrotu, CHMP odnotował problem zaniżonej liczby zgłaszanych przypadków związanych ze stosowaniem tego produktu. Istnieje prawdopodobieństwo zaniżenia liczby zgłoszeń ze względu na fakt, iż:

- niepożądane działania leku dotyczące substancji, która znajduje się w obrocie od dłuższego czasu, są zasadniczo rzadziej zgłaszane;
- do zwłóknienia nawiązano w kilku charakterystykach produktu leczniczego (ChPL), a liczba zgłoszeń dotyczących działań oczekiwanych jest często zaniżana;
- zwłóknienie jest również działaniem „zdradliwym”, które pojawia się po długim okresie leczenia, a zatem jej rozpoznanie jest opóźnione.

Ponadto przedłożone przez podmioty odpowiedzialne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania są niekompletne (luka pomiędzy okresem, w którym produkt poddawano ocenie, a okresem wprowadzenia produktu do obrotu) i nie można wykluczyć, iż brak jest zgłoszeń przypadków związanych ze stosowaniem ich produktów.

Podsumowując, 8 przypadków niepożądanych działań leku związanych ze zwłóknieniem, pochodzących z badań przeprowadzonych we Francji w 2011 r. oraz 50 spośród 75 przypadków zgłoszonych przez podmioty odpowiedzialne uznano za potencjalnie związane ze stosowaniem dihydroergotaminy, w tym 24 przypadki bez udziału czynnika zakłócającego. Analizę jednego przypadku utrudniał wywiad medyczny, natomiast w 25 przypadkach zgłoszono inne podejrzewane leki: benfluoreks (4 przypadki), deksfenfluraminę (4 przypadki), pergolid (1 przypadek), beta-blokery (9 przypadków), fenofibrat (2 przypadki) oraz lek będący pochodną alkaloidów sporyszu (8 przypadków). Uważa się, iż leki te wywołują zwłóknienia. Jednak CHMP zauważył, że beta-blokerów nie uważa się powszechnie za przyczynę zwłóknień. W niektórych pozycjach opublikowanego piśmiennictwa uznaje się je za przyczynę zwłóknienia pozaotrzewnowego (*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*).

W zgłoszonych przypadkach dihydroergotamina jest wskazana do stosowania głównie w leczeniu migreny lub bólu głowy (30 pacjentów) i jest stosowana w zalecanych dawkach dobowych. Zgodnie z przewidywaniami po długim okresie podawania dihydroergotaminy (średnio 9,1 lat) zwłóknienie wystąpiło głównie u pacjentek (68%), a jego najczęściej występującymi typami były zwłóknienie zaotrzewnowe (36%), zwłóknienie mięśnia sercowego (30%) oraz zwłóknienie opłucnej (18%).

Niemal wszystkie przypadki opisano jako ciężkie (93% przypadków ze zgłoszonym nasileniem), w 91% przypadków, dla których takie informacje są dostępne, przerwano leczenie dihydroergotaminą, natomiast 57% spośród tych przypadków zakończyło się poprawą stanu zdrowia lub wyzdrowieniem. Jednak CHMP zauważył, że u większości pacjentów poprawę stanu zdrowia lub wyzdrowienie zaobserwowano dopiero po leczeniu kortykosteroidami lub po zabiegu chirurgicznym (wymiana zastawki), oraz że w większości przypadków poprawę stanu zdrowia stwierdzono w oparciu o objawy kliniczne (a nie wyniki badań obrazowych).

Podsumowując, biorąc pod uwagę przypadki, które zgłoszono w związku z reakcją trudną do rozpoznania na wczesnym etapie (objawy opóźnione) oraz prawdopodobnie zaniżoną częstość ich

zgłaszania, stosowanie tego leku w zatwierdzonych dawkach oraz prawdopodobny profil farmakologiczny, uznaje się, że dihydroergotamina jest ściśle związana z ryzykiem wystąpienia reakcji zwłóknienia. Ponadto fakt, iż zwłóknienie jest poważną reakcją stanowiącą zagrożenie dla życia, obserwowaną po długim okresie stosowania dihydroergotaminy (lek stosowany we wskazaniach wymagających długiego okresu leczenia), ma wpływ na stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych produktów.

Ponadto obecne działania służące zminimalizowaniu ryzyka w niewystarczający sposób zapobiegają ryzyku wystąpienia reakcji zwłóknienia, o czym świadczy pojawienie się 8 nowych spontanicznych zgłoszeń w trakcie badań przeprowadzonych w 2011 r. we Francji.

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem) przedstawiona przez podmioty odpowiedzialne analiza przypadków nie była wyczerpująca, a metodyka stosowana przez większość podmiotów odpowiedzialnych do identyfikacji przypadków silnego zwężenia naczyń była niejasna. Pewne objawy silnego zwężenia naczyń można pomylić z objawami migreny i wówczas nie są one zgłaszane jako niepożądane działanie leku. Jednak podmioty odpowiedzialne zgłosiły łączną liczbę 134 przypadków silnego zwężenia naczyń lub objawów potencjalnie związanych z tą reakcją.

Silne zwężenie naczyń jest reakcją ciężką, która w rzadkich przypadkach prowadzi do poważnych następstw, np. po zabiegu amputacji lub resekcji okrężnicy. Reakcja ta wystąpiła u pacjentów młodych (średni wiek osób wśród zgłoszonych przypadków: 41 lat), przy czym czas do pojawienia się reakcji po rozpoczęciu stosowania dihydroergotaminy był krótki (poniżej 2 miesięcy, średnia: 2 dni). Podkreślono ciężkie nasilenie tego typu działań niepożądanych leku oraz ich możliwy skutek śmiertelny.

Objawy silnego zwężenia naczyń wymieniono w punktach 4.8 i 4.9 wszystkich charakterystyk produktu leczniczego, natomiast w punkcie 4.4 silne zwężenie naczyń opisano jako konsekwencję stosowania dihydroergotaminy przez dłuższy czas lub w wysokich dawkach. Jednoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu CYP3A i dihydroergotaminy (punkt 4.5) jest przeciwwskazane w przypadku wszystkich produktów, a w przypadku niektórych produktów przeciwwskazanie dotyczy również jednoczesnego stosowania środków zwężającego naczynia. Jednak ponad połowę zgłoszonych przypadków silnego zwężenia naczyń opisano bez uwzględnienia przedawkowania lub stosowania przeciwwskazanego leku. Ponadto liczba zgłoszonych przypadków dotyczących jednoczesnego przyjmowania przeciwwskazanego leku świadczy o tym, że informacje zawarte w ChPL nie są wystarczające, aby uniknąć narażenia pacjenta na poważne ryzyko wystąpienia silnego zwężenia naczyń.

Podsumowując, silne zwężenie naczyń (zatrucie sporyszem) jest działaniem niepożądanym leków będących pochodnymi alkaloidów sporyszu, występującym w przypadku przedawkowania lub interakcji z innymi lekami. Jednak z uwagi na liczbę zgłoszonych przypadków związanych ze stosowaniem dihydroergotaminy, w których opisano objawy związane z silnym zwężeniem naczyń (mimo prawdopodobnego braku części przypadków), nawet w przypadku stosowania dihydroergotaminy zgodnie z zaleceniami (wykluczone przedawkowanie, stosowanie leku przeciwwskazanego oraz krótki czas trwania leczenia), wysokie prawdopodobieństwo farmakologiczne oraz, w większości przypadków, chronologię wskazującą na związek z lekiem, uznaje się, iż pacjenci przyjmujący dihydroergotaminę są narażeni na wysokie ryzyko wystąpienia silnego zwężenia naczyń. Ponadto, biorąc pod uwagę stopień ciężkości silnego zwężenia naczyń oraz jego konsekwencje (następstwa, konieczność przeprowadzenia zabiegu, amputacja), młody wiek pacjentów z objawami silnego zwężenia naczyń oraz krótki czas do wystąpienia reakcji, profil bezpieczeństwa dihydroergotaminy budzi poważne wątpliwości.

CHMP rozważył zaproponowane przez podmioty odpowiedzialne działania służące zminimalizowaniu ryzyka. Działania te obejmują ograniczenie wskazań do stosowania leków, zalecenie ścisłego monitorowania pacjentów oraz wystosowanie pisma do personelu medycznego (DHPC). Niektóre z proponowanych działań mogłyby okazać się pomocne we wczesnej identyfikacji pacjentów, u których występuje zwłóknienie, jednak ze względu na nieodwracalność tych reakcji w niektórych przypadkach może to być zbyt późno. W związku z tym Komitet uznał, że zaproponowane działania są niewystarczające do uniknięcia wystąpienia zwłóknienia i silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem) u niektórych pacjentów w trakcie leczenia.

Podsumowując, CHMP wyraził opinię, iż biorąc pod uwagę bardzo ograniczone dane dotyczące skuteczności, narażenie pacjenta na ryzyko wystąpienia zwłóknienia i silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem) nie jest uzasadnione w żadnym przypadku.

Stosunek korzyści do ryzyka

Zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania doustnych produktów zawierających dihydroergotaminę w profilaktyce migreny, w leczeniu niedociśnienia ortostatycznego oraz w leczeniu objawowym niewydolności naczyń żylnych i limfatycznych jest niekorzystny.

Podstawy zawieszenia/zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że:

- Komitet rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających pochodne alkaloidów sporyszu;
- Komitet rozważył ogół danych przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne, a także wyniki dyskusji przeprowadzonej przez członków naukowej grupy doradczej;
- Komitet uznał, że nie można wykluczyć potencjalnego związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy wystąpieniem reakcji zwłóknienia lub silnego zwężenia naczyń a doustnym przyjmowaniem dihydroergotaminy. Dostępne dane w istocie wskazują na istnienie takiego związku przyczynowo-skutkowego. Podkreślono poważne nasilenie tego typu działań niepożądanych leku oraz ich możliwego skutku śmiertelnego;
- Komitet jest zdania, iż dowody na klinicznie istotną skuteczność doustnej dihydroergotaminy w obecnie ocenianych wskazaniach są bardzo ograniczone, zatem wspomniane wyżej ryzyko przewyższa potencjalne korzyści u pacjentów, których dotyczą te wskazania.
- Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania doustnych produktów leczniczych zawierających dihydroergotaminę:
 - nie jest korzystny w profilaktyce migrenowego bólu głowy;
 - nie jest korzystny w leczeniu niedociśnienia ortostatycznego;
 - nie jest korzystny w leczeniu objawowym niewydolności naczyń żylnych i limfatycznych.

W związku z tym, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, CHMP zaleca:

- zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających dihydroergotaminę wymienionych w Aneksie I w celu usunięcia poniższych wskazań z informacji o produkcie (treść wskazań może się różnić pomiędzy poszczególnymi produktami i krajami), a także jakichkolwiek zawartych w informacji o produkcie odniesień do tych wskazań, gdy istnieją inne wskazania do stosowania, które zatwierdzono w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
 - profilaktyka migrenowego bólu głowy;
 - niedociśnienie ortostatyczne;
 - leczenie objawowe niewydolności naczyń żylnych i limfatycznych;
- zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających dihydroergotaminę wymienionych w Aneksie I w przypadku niezatwierdzenia innych wskazań w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W celu zniesienia zawieszenia podmioty odpowiedzialne muszą zidentyfikować określoną grupę pacjentów, w przypadku których korzyści ze stosowania produktu przewyższają ryzyko.