

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață sau suspendarea autorizațiilor de punere pe piață, după caz, în funcție de indicațiile aprobate pentru fiecare produs

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele care conțin dihidroergotoxină (vezi Anexa I)

La 18 ianuarie 2012, Franța a inițiat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru următoarele medicamente care conțin derivați de ergot: dihidroergocriptină/cafeină, dihidroergocristină, dihidroergotamină, dihidroergotoxină și nicergolină. În urma unei evaluări naționale de farmacovigilență desfășurată în 2011, noi notificări spontane raportate pentru unele dintre aceste produse au identificat cazuri grave de fibroză și ergotism, iar Franța a considerat că dovezile de eficacitate limitate nu prevalează asupra acestui motiv de îngrijorare privind siguranța. Prin urmare, s-a solicitat CHMP să emită un aviz prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care conțin derivați de ergot trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase în ceea ce privește indicațiile menționate mai jos:

- tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență);
- tratamentul auxiliar al claudicației intermitente în boala arterială periferică ocluzivă (BAPO stadiul II) simptomatică;
- tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud;
- tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară;
- retinopatii acute de origine vasculară;
- profilaxia migrenei;
- hipotensiune arterială ortostatică;
- tratamentul simptomatic al insuficienței veno-limfatice.

Mesilatul de dihidroergotoxină este un alcaloid din ergot, cunoscut și sub denumirea de mesilat de codergocrină și mesilat de ergoloid, fiind alcătuit din părți egale de mesilat de dihidroergocornină, dihidroergocristină și dihidroergocriptină. În prezent, mecanismul principal de acțiune al dihidroergotoxinei și al altor ergoloizi este incert. Dihidroergotoxina acționează ca agonist la nivelul receptorilor dopaminergici și serotoninergici și ca antagonist la nivelul alfa-adrenoreceptorilor. Aceasta mediază nivelurile neurotransmițătorilor sinaptici și mărește fluxul sanguin către creier; la un moment dat, se credea că acest din urmă mecanism era modul principal de acțiune prin care dihidroergotoxina își exercită efectele clinice.

Dintre indicațiile aprobate ale medicamentelor care conțin dihidroergotoxină, cele care sunt incluse în domeniul de aplicare al acestei proceduri de sesizare și sunt aprobate în cel puțin un stat membru sunt următoarele (formularea specifică a indicației poate varia de la un produs la altul):

- tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență);
- tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud;
- tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară;

- profilaxia migrenei;
- tratamentul simptomatic al insuficienței veno-limfatice.

Demența și indicațiile terapeutice legate de demență, precum și tratamentul în faza acută a migrenei, nu au fost incluse în domeniul de aplicare al acestei proceduri de sesizare.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat toate datele de eficacitate disponibile din studii clinice și din studii observaționale, inclusiv datele care au devenit disponibile de la acordarea autorizației inițiale de punere pe piață. De asemenea, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au depus propriile lor prezentări generale și rezumate critice ale tuturor raportărilor spontane de reacții fibrotice (cardiace, cu sau fără hipertensiune arterială pulmonară, pulmonare, pleurale, peritoneale, retroperitoneale etc.) și ergotism asociate cu medicamentele acestora care conțin derivați de ergot. Atunci când a fost posibil, a fost furnizată o evaluare a tuturor celorlalte date disponibile (adică, date din literatura de specialitate, date preclinice și alte date clinice, inclusiv studii epidemiologice) care erau relevante pentru evaluarea riscului de fibroză.

CHMP a analizat totalitatea datelor disponibile privind siguranța și eficacitatea dihidroergotoxinei.

Eficacitate clinică

Din punct de vedere al eficacității, pentru indicația „*tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență)*”, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date în funcție de sub-domeniile bolilor funcției cognitive: insuficiență cerebrovasculară asociată cu arterioscleroză, insuficiență cerebrovasculară și accident vascular cerebral și alte cauze ale ramolismului cerebral/ale senilității, insuficiență primară sau nespecificată în alt mod și sindrom cerebral organic. Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat un număr de lucrări cu studii clinice privind eficacitatea, 2 evaluări (scrisoarea medicală, 1974, Mc Donald, 1979) și o evaluare Cochrane (2009). Evaluarea Cochrane nu este relevantă pentru a fi analizată, deoarece pune accentul pe demență și simptomele asociate demenței.

Publicațiile cu privire la datele clinice sunt vechi (începând din 1971 până în 1995). Majoritatea lucrărilor sunt lipsite de relevanță (publicații care nu au fost prezentate, studii deschise, necontrolate cu placebo și/sau cu utilizare intravenoasă a mesilatului de dihidroergotoxină).

În timpul evaluării, deținătorul autorizației de punere pe piață a sugerat restricționarea indicației la „*tratamentul simptomatic al deficitului cognitiv cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență)*”. Din cele 19 studii clinice despre care se argumentează că susțin această indicație restricționată și care au cuprins populații eterogene de pacienți, unele nu au dovedit efecte semnificative ale dihidroergotoxinei. În altele, doar anumite puncte de pe scala de evaluare a eficacității au fost îmbunătățite în mod semnificativ. De asemenea, problemele precum nivelul ridicat de abandonare a studiului, criteriile de evaluare evazive sau subiective și numărul mic de pacienți, fac imposibilă formularea unei concluzii referitoare la eficacitate pe baza acestor date.

Stabilirea diagnosticului și determinarea originii deficitului cognitiv sunt sarcini dificile pentru medicina modernă. Cu ajutorul instrumentelor actuale de evaluare a pacienților, este dificil de realizat o distincție între deficitul cognitiv ușor sau moderat și stadiul incipient al bolii Alzheimer sau al altor forme de demență. În astfel de cazuri, administrarea dihidroergotoxinei poate să întârzie administrarea unui tratament adecvat pentru demență.

CHMP a remarcat că pacienții incluși în studii au prezentat diverse simptome sau au primit un diagnostic prezumtiv, că efectul medicamentului a fost evaluat în principal pe baza unor scoruri subiective, simptomele observate au fost foarte eterogene și rezultatele nu au avut un caracter unitar pe parcursul studiilor, iar datele obținute pe termen lung nu sunt în favoarea unui efect al dihidroergotoxinei comparativ cu placebo. Prin urmare, CHMP a considerat că nu se putea concluziona asupra eficacității dihidroergotoxinei în indicația „tratamentul simptomatic adjuvant al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență)” sau în altă indicație.

În plus, în decembrie 2012, la cererea CHMP, a fost convocat un grup științific consultativ (GSC), în cadrul căruia experții au discutat, pe baza experienței lor clinice, dacă această substanță joacă un rol în tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență). Grupul a subliniat că indicația revendicată nu se mai utilizează în practica clinică și că, în prezent, nu există dovezi din punct de vedere clinic, că această substanță activă reprezintă o necesitate terapeutică în tratamentul deficitului cognitiv și neurosenzorial la pacienții vârstnici.

Pentru indicația „*tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud*”, CHMP a remarcat că indicația revendicată de deținătorul autorizației de punere pe piață se referă la tratamentul bolii vasculare periferice și că, în unele state membre, administrarea dihidroergotoxinei pentru tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud este aprobată în cadrul acestei indicații mai generale (adică, „boala vasculară periferică”). Cu toate acestea, studiile prezentate au evaluat efectele administrării dihidroergotoxinei pe cale orală în tratamentul bolilor venoase foarte eterogene: insuficiență periferică și cerebrovasculară, eczeme varicoase cronice, abces subcrural (*ulcus cruris*), varice, insuficiență venoasă, leziuni vasculare cerebrale, tromboflebita venelor superficiale, sindrom post-tromboflebitic. Aceste studii au avut o calitate metodologică slabă: studii necontrolate, cu medicație cunoscută și lipsite de un criteriu final primar bine definit de evaluare a eficacității. În consecință, pe baza rezultatelor obținute din aceste studii, a fost imposibil pentru CHMP să formuleze concluzii științifice cu privire la beneficiul dihidroergotoxinei în tratamentul bolii vasculare periferice și, prin urmare, nu au putut fi formulate concluzii privind tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud.

Pentru indicația „*tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară*”, au fost prezentate șapte studii clinice. Toate aceste studii vechi au prezentat deficiențe metodologice. Cinci studii erau necontrolate, cu medicație cunoscută, lipsite de un obiectiv primar bine definit de evaluare a eficacității și au fost efectuate la pacienți cu tulburări oculare eterogene. Cele două studii comparative descrise de deținătorul autorizației de punere pe piață (Orma, 1958, și Vannas, 1958) au avut o calitate metodologică slabă; mai mult, nu este disponibilă nicio

informație referitoare la structura exactă sau randomizarea diferitelor grupuri de pacienți testate. În plus, ambele au cuprins un număr mic de pacienți ($n=48$ și $n=62$), ambele au fost studii de scurtă durată (1-5 luni și, respectiv, 8 luni), durata scurtă a acestora fiind considerată inadecvată pentru evaluarea rezultatului în cazul bolilor cu evoluție lentă. Pe baza documentației generale furnizate, CHMP a concluzionat că aceste studii prezintă deficiențe metodologice substanțiale care nu permit formularea unei concluzii în ceea ce privește eficacitatea produsului.

Pentru indicația „profilaxia migrenei”, două publicații descriu un studiu dublu-orb, cu utilizarea substanței active, necontrolat cu placebo, privind efectul dihidroergocriptinei (dihidroergotoxina conține o treime dihidroergocriptină) comparativ cu efectul propranololului și al flunarizinei. În pofida faptului că utilizarea propranololului și flunarizinei este recunoscută în profilaxia migrenei, absența unui grup placebo nu permite formularea unei concluzii privind eficacitatea dihidroergotoxinei în profilaxia migrenei.

În plus, în decembrie 2012, la cererea CHMP, a fost convocat un grup științific consultativ (GSC), în cadrul căruia experții au discutat, pe baza experienței lor clinice, dacă această substanță joacă un rol în profilaxia migrenei. Pe baza experienței clinice, grupul a considerat că nu există o anumită categorie specifică de pacienți care ar putea să beneficieze de tratamentul cu această substanță activă în profilaxia migrenei. Prin urmare, grupul a considerat că nu există o categorie de pacienți clar definită care să răspundă nesatisfăcător la tratamentul standard de profilaxie a migrenei, în condițiile în care intervine o necesitate terapeutică de administrare a acestei substanțe ca tratament alternativ/de ultimă linie.

Nu au fost prezentate date în susținerea indicației „tratamentul simptomatic al insuficienței veno-limfatice” și, în consecință, CHMP nu a putut să formuleze nicio concluzie privind eficacitatea.

Siguranță clinică

Fibroza asociată derivaților de ergot: majoritatea derivaților de ergot sunt recunoscuți ca având potențial de inducere a fibrozei, în special a fibrozei valvelor cardiace. Legătura dintre fibroză și activarea receptorilor serotoninergici, în special a receptorilor 5-HT_{2B}, de către derivații de ergot este descrisă pe larg în literatura de specialitate. Agonismul față de receptorii 5-HT_{2B} induce un răspuns proliferativ și mitogenitate a celulelor cu expresia acestui receptor, conducând la fibrogeneză. În general, afinitatea variabilă pentru receptorii serotoninergici asociată cu diferiții derivați de ergot și dozele terapeutice utilizate pot explica diferențele observate pentru ratele de raportare a reacțiilor fibrotice. Prin urmare, chiar dacă este extrem de plauzibil din punct de vedere farmacologic ca derivații de ergot care acționează ca agonști ai receptorilor 5-HT_{2B} să inducă o boală valvulară „serotonergică” similară cu cea indusă de tumorile carcinoide sau de leziunile fibrotice ale altor țesuturi, trebuie reținut faptul că unii derivați de ergot nu sunt agonști ai receptorilor 5-HT_{2B}. Prin urmare, nu pot fi excluse alte mecanisme care induc fibroza, ceea ce sugerează o legătură cauzală între fibroză și agonismul receptorilor 5-HT_{2A} și 5-HT_{1B}, precum și un efect plauzibil asupra transportorului de serotonină.

Datele obținute din cazurile raportate de fibroză ($n=9$) sunt limitate și nu permit formularea unor concluzii ferme, însă, capacitatea dihidroergotoxinei de a induce reacții fibrotice, localizate în zona retroperitoneală, pulmonară și a cordului nu poate fi exclusă, în special pe baza absenței oricărei alte etiologii în unele dintre cazurile evaluate și a mecanismului de acțiune a derivaților de ergot. Mai mult, în timpul anchetei de farmacovigilență din Franța, care a fost finalizată în 2011, au fost raportate trei

din nouă cazuri care arată că măsurile de reducere la minim a riscurilor aplicate în prezent nu sunt suficiente pentru a preveni riscul de reacții fibrotice.

În plus, dihidroergotoxina este alcătuită din dihidroergocriptină și dihidroergocristină, despre care se consideră, de asemenea, că sunt asociate cu inducerea reacțiilor fibrotice.

Pe baza acestor date și a plauzibilității farmacologice, se consideră că dihidroergotoxina este asociată cu reacțiile fibrotice. Mai mult, trebuie subliniate gravitatea unor astfel de reacții adverse, evoluția potențial letală a acestora și riscul crescut ca pacientul să dezvolte o tulburare fibrotică în urma utilizării pe termen lung în conformitate cu indicațiile autorizate.

Nu a fost raportat niciun caz de ergotism, însă, CHMP a pus sub semnul întrebării caracterul adecvat al metodei de colectare a datelor (adică, nu este exhaustivă, fiind, prin urmare, neconcludentă). Mai exact, CHMP a precizat că, în afară de „ergotism”, există și alți termeni preferați care sunt, de asemenea, legați de simptomele ergotismului (adică, parestezie, furnicături, acufene, ischemie intestinală/cerebrovasculară/periferică/linguală, angină pectorală, coronaropatie, dureri toracice, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, senzație de frig, tromboză, accident vascular cerebral, gangrenă, necroză, vasoconstricție/vasospasm, cianoză, mialgie, crampe musculare, dureri la nivelul extremităților, vertij, hipoestezie, senzație de amorțeală, dureri de cap, confuzie, halucinații). În plus, în literatura de specialitate au fost raportate cazuri grave ale unor simptome de vasoconstricție periferică.

CHMP a analizat propunerile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață privind măsurile de reducere la minim a riscului. Acestea au inclus modificarea statutului de prescriere, limitarea duratei tratamentului în anumite afecțiuni, contraindicarea produsului la pacienți cu fibroză preexistentă sau în asociere cu alte medicamente, emiterea unei comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC) care să evidențieze riscul, redactarea unei liste de control pentru medicii care prescriu aceste medicamente și realizarea unui studiu farmacologic *in vitro* privind afinitatea față de produs a receptorilor din subclasa 5-HT. Deși unele dintre măsurile propuse ar putea contribui la identificarea pacienților cu fibroză preexistentă, a medicației concomitente relevante și a riscului crescut, comitetul a subliniat că acestea nu sunt suficiente pentru a evita apariția fibrozei și a ergotismului la unii pacienți în timpul tratamentului.

În general, CHMP a considerat că, având în vedere datele foarte limitate referitoare la eficacitate, nicio situație nu ar putea justifica expunerea unui pacient la riscul de fibroză și ergotism.

Raportul beneficiu-risc

Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc al produselor care conțin dihidroergotoxină nu este favorabil, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, pentru tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență), pentru tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud, pentru tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară, pentru profilaxia migrenei și pentru tratamentul simptomatic al insuficienței veno-limfatice.

Procedura de reexaminare

În urma adoptării avizului CHMP din timpul reuniunii CHMP din iunie 2013, a fost primită o cerere de reexaminare de la unul dintre deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, care era implicat în această procedură. Domeniul de aplicabilitate al reexaminării s-a concentrat asupra reevaluării raportului beneficiu-risc al dihidroergotoxinei în indicația restricționată propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață, și anume „*tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv la pacienți vârstnici, excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență*”.

CHMP a evaluat toate datele disponibile pentru susținerea beneficiului și siguranței dihidroergotoxinei și a analizat indicația restricționată sus-menționată, propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață.

CHMP a subliniat că „*deficitul cognitiv cronic, excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență*” nu este o formulare considerată drept definiție general acceptată a afecțiunii patologice vizate să beneficieze de tratament.

CHMP a reamintit că studiile prezentate în susținerea eficacității dihidroergotoxinei au fost publicate în anii '70 și '80, cu riscul logic al influențării rezultatelor datorate publicării, și că au mai multe limitări. Într-adevăr, eterogenitatea studiilor prezentate este de așa natură încât nu pot fi formulate concluzii ferme. CHMP a considerat că aceste studii nu au furnizat dovezi solide care să susțină eficacitatea dihidroergotoxinei la categoria propusă de pacienți vizați. În plus, faptul că aceste studii au fost efectuate în urmă cu mulți ani determină motive de îngrijorare legate de metodologie, date fiind evoluția metodelor de cercetare clinică și modificările definiției afecțiunilor demență/pre-demență de-a lungul timpului. Prin urmare, se menține incertitudinea dacă populația de pacienți evaluată în studiile clinice selectate este reprezentativă pentru indicația propusă. Așadar, motivele de îngrijorare privind eterogenitatea categoriei de pacienți studiate rămân în continuare aceleași. În plus, rezultatele pozitive ale raportărilor pretind îmbunătățirea diversilor parametri, utilizând scale de evaluare cu scopul de a detecta aspectele importante ale deficitului cognitiv. Scalele utilizate s-au bazat în mare măsură pe o evaluare subiectivă în loc de testarea formală. Rezultatele diverselor componente incluse în aceste instrumente de evaluare variază considerabil de la un studiu la altul și nu pot fi stabilite concluzii generale nici cu privire la mărimea posibilelor efecte, nici la relevanța clinică.

Având în vedere cele de mai sus, CHMP a considerat că studiile prezentate nu au putut demonstra că dihidroergotoxina are un efect relevant din punct de vedere clinic pentru pacienții cu deficit cognitiv.

CHMP a remarcat că incidența evenimentelor adverse (adică, fibroză retroperitoneală, fibroză pulmonară, valvulopatie cardiacă, ergotism) raportate de deținătorul autorizației de punere pe piață în asociere cu dihidroergotoxina este redusă. Cu toate acestea, CHMP a remarcat și faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat informații provenite doar din evaluarea produsului său (Hydergine) și că e posibil ca raportarea să fie insuficientă. Deși riscul de incidență a reacțiilor fibrotice și a ergotismului asociate cu dihidroergotoxina este rar, CHMP a considerat că acest risc este stabilit și că acestea sunt evenimente adverse severe cu evoluție potențial letală.

CHMP a luat act de măsurile de reducere la minim a riscurilor propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață. În general, CHMP a reamintit că acest comitet nu consideră măsurile de reducere la

minim a riscurilor propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață ca fiind eficace în reducerea riscurilor de reacții fibrotice și ergotism. Reacțiile fibrotice au fost asociate cu utilizarea cronică a derivaților de ergot și, deși rata raportărilor pentru dihidroergotoxină este scăzută, riscul este suficient de grav ca să nu fie eliminat, în special atunci când se ia în calcul posibilitatea de utilizare în tratamentul pe termen lung al unei categorii largi de pacienți.

În plus, CHMP a convocat o altă reuniune a grupului științific consultativ (GSC), care a avut loc la 16 octombrie 2013. GSC a convenit cu unanimitate de voturi că nu există o entitate clinică distinctă cu deficit cognitiv fără demență, că criteriile de stabilire a diagnosticului și definițiile s-au modificat în decursul timpului și că această formulare nu corespunde cu grupul actual definit din punct de vedere clinic. GSC și-a menținut în continuare opinia că dovezile prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață au fost de calitate slabă. GSC consideră că nu este exclusă *a priori* posibilitatea ca medicamentul să fie eficace pentru un subgrup de pacienți bine definit în conformitate cu criteriile actuale, însă aceasta nu se poate determina pe baza informațiilor furnizate, care cuprind o populație de pacienți și parametri finali ai studiului foarte eterogeni. În general, un medicament investigat în stadiile prodromale ale demenței ar trebui să demonstreze ameliorarea funcției cognitive și, în plus, să întârzie evoluția spre demență. În general, GSC nu a fost de acord cu propunerile deținătorului autorizației de punere pe piață cu privire la definițiile stabilite pentru indicație și pentru categoria de pacienți vizată.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul a considerat că există un risc de reacții fibrotice rare, însă severe, și de ergotism, asociat cu tratamentul cu dihidroergotoxină. Comitetul consideră că dovezile de eficacitate semnificativă din punct de vedere clinic a dihidroergotoxinei în indicația propusă, *„tratamentul simptomatic al deficitului cognitiv la pacienți vârstnici, excluzând boala Alzheimer și demența”*, sunt foarte limitate. Prin urmare, beneficiul demonstrat pentru pacienți în indicația propusă nu este mai mare decât riscul identificat mai sus. Comitetul nu a considerat că măsurile propuse de reducere la minim a riscurilor diminuează în mod eficace riscul de apariție a celor două reacții evidențiate (fibroza și ergotismul) în indicația generală propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață. Așadar, Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin dihidroergotoxină în indicația *„tratamentul simptomatic al deficitului cognitiv la pacienți vârstnici, excluzând boala Alzheimer și demența”* nu este favorabil.

Motive pentru modificarea termenilor / suspendarea autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura inițiată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin derivați de ergot în indicațiile vizate.
- Comitetul a analizat ansamblul de date și dovezi furnizate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și concluziile grupurilor științifice consultative.
- Comitetul a considerat că o potențială asociere cauzală între reacțiile fibrotice sau ergotism și dihidroergotoxină nu poate fi exclusă. Datele disponibile indică în realitate o astfel de relație de cauzalitate. Se subliniază gravitatea acestor reacții adverse și evoluția potențial letală a acestora.

- Comitetul consideră că dovezile pentru eficacitatea semnificativă din punct de vedere clinic a dihidroergotoxinei în indicațiile evaluate în prezent, precum și în indicațiile propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață în cadrul reexaminării, sunt foarte limitate și, prin urmare, riscul identificat mai sus este mai mare decât potențialul beneficiu pentru pacienți în aceste indicații.
- Comitetul și-a menținut opinia conform căreia raportul beneficiu-risc al produselor care conțin dihidroergotoxină:
 - nu este favorabil pentru tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență) și în ultima indicație propusă „*tratamentul simptomatic al deficitului cognitiv la pacienți vârstnici, excluzând boala Alzheimer și demența*”.
 - nu este favorabil pentru tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud.
 - nu este favorabil pentru tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară.
 - nu este favorabil pentru profilaxia migrenei.
 - nu este favorabil pentru tratamentul simptomatic al insuficienței veno-limfatice.

Prin urmare, CHMP și-a menținut avizul de la data de 27 iunie 2013 și, în consecință, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, CHMP recomandă:

- Modificarea termenilor autorizației de punere pe piață, menționată în Anexa 1, pentru medicamentele care conțin dihidroergotoxină, pentru a elimina indicațiile de mai jos din informațiile referitoare la produs (formularea specifică a indicației poate varia de la un produs la altul și de la o țară la alta), precum și orice trimitere relevantă la aceste indicații, în cazul în care există alte indicații terapeutice aprobate în cadrul autorizației de punere pe piață a acestora:
 - tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență);
 - tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud;
 - tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară;
 - profilaxia migrenei;
 - tratamentul simptomatic al insuficienței veno-limfatice.
- Suspendarea autorizației de punere pe piață pentru medicamentele care conțin dihidroergotoxină menționate în Anexa I, în cazul în care nu există alte indicații terapeutice aprobate în cadrul autorizației de punere pe piață a acestora. Pentru ridicarea suspendării, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să identifice o populație specifică de pacienți pentru care beneficiile medicamentului să fie mai mari decât riscurile asociate.