

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh
alebo pozastavenia povolení na uvedenie na trh s ohľadom na schválené
indikácie pre každý liek**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich dihydroergotamín (pozri prílohu I)

Dňa 18. januára 2012 Francúzsko iniciovalo postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre tieto lieky obsahujúce ergotové deriváty: dihydroergokryptín/kofeín, dihydroergokristín, dihydroergotamín, dihydroergotoxín a nicergolín. Na základe vnútroštátneho prieskumu v rámci dohľadu nad liekmi, ktorý sa uskutočnil v roku 2011, boli podané nové spontánne hlásenia o závažných prípadoch fibrózy a ergotizmu pri použití niektorých týchto liekov. Francúzsko usúdilo, že túto výhradu týkajúcu sa bezpečnosti neprevyšujú obmedzené dôkazy o účinnosti. Výbor CHMP preto požiadal o vydanie stanoviska k tomu, či sa povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce ergotové deriváty majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť v súvislosti s ďalej uvedenými indikáciami:

- symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie v prípade starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie),
- doplňujúca liečba intermitentnej klaudikácie pri symptomatickom oklúznom ochorení periférnych artérií (PAOD, 2. stupeň),
- doplňujúca liečba Raynaudovho syndrómu,
- doplňujúca liečba zhoršenia zrakovej ostrosti a porúch zorného poľa, pravdepodobne cievneho pôvodu,
- akútne retinopatie cievneho pôvodu.
- prevencia migrenóznej bolesti hlavy,
- ortostatická hypotenzia,
- symptomatická liečba venolymfatickej nedostatočnosti.

Dihydroergotamín mesylát (dihydroergotamín - DHE) je polosyntetický derivát ergotamínu. Dlho sa používa pri liečbe migrény na základe vazokonstriktívneho účinku, ktorý je miernejší ako účinok ergotamínu. Pri preventívnej liečbe migrény sa dihydroergotamín podáva perorálne dlhodobo. Pri akútnej liečbe migrény sa podáva parenterálne alebo vo forme nosovej aerodisperzie vzhľadom na nízku biologickú dostupnosť nezmeneného lieku pri perorálnej ceste podania.

Účinnosť dihydroergotamínu pri akútnej liečbe atakov migrény nie je súčasťou tejto postúpenej veci a nebude predmetom diskusie. Nebude sa diskutovať ani o účinnosti dihydroergotamínu podávaného formou podkožnej, vnútro svalovej alebo vnútrožilovej injekcie alebo pomocou nosovej aerodisperzie, keďže to nie je súčasťou tejto postúpenej veci.

Zo schválených indikácií liekov obsahujúcich dihydroergotamín sa táto postúpená vec týka týchto indikácií, ktoré sú schválené najmenej v jednom členskom štáte (konkrétne znenie indikácie sa môže líšiť v závislosti od lieku):

- prevencia migrenóznej bolesti hlavy,
- ortostatická hypotenzia,
- symptomatická liečba venolymfatickej nedostatočnosti.

Držitelia povolenia na uvedenie na trh predložili všetky dostupné údaje o účinnosti z klinických štúdií a pozorovacích štúdií vrátane údajov, ktoré sú dostupné od vydania pôvodného povolenia na uvedenie na trh. Držitelia povolenia na uvedenie na trh predložili aj vlastné prieskumy a kritické súhrny všetkých spontánnych hlásení o fibrotických reakciách (srdcová fibróza s pľúcnou arteriálnou hypertenziou alebo bez nej, pľúcna, pleurálna, peritoneálna, retroperitoneálna fibróza atď.) a ergotizmu pri používaní liekov obsahujúcich ergotové deriváty. Ak to bolo možné, bol predložený prehľad všetkých ďalších dostupných údajov (t. j. údaje z literatúry, predklinické údaje a ďalšie klinické údaje vrátane epidemiologických štúdií), ktoré súviseli s posudzovaním rizika fibrózy.

Výbor CHMP vzal do úvahy všetky dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti dihydroergotamínu.

Klinická účinnosť

Údaje o účinnosti pre indikáciu „prevencia migrenóznej bolesti hlavy“ sú odvodené z niekoľkých randomizovaných dvojito zaslepených štúdií kontrolovaných placebom alebo dvojito zaslepených štúdií nekontrolovaných placebom a otvorených štúdií, väčšina ktorých sa uskutočnila po vydaní pôvodného povolenia na uvedenie na trh.

Dvojito zaslepené randomizované štúdie kontrolované placebom boli staré a zvyčajne sa v nich nepoužili moderné metódy. Počet pacientov, ktorí sa zúčastnili týchto štúdií, bol malý, trvanie liečby bolo príliš krátke a použité parametre klinickej účinnosti nie sú v súlade s európskymi usmerneniami ku klinickému výskumu liekov na liečbu migrény.

Len v jednej nedávnej rozsiahlej štúdii s náležitým dizajnom (dvojito zaslepená, 5-mesačná liečebná štúdia kontrolovaná placebom) (štúdia PROMISE), ktorá sa sprístupnila po vydaní pôvodného povolenia na uvedenie na trh, sa nepreukázali dôkazy účinnosti dihydroergotamínu pri prevencii migrény, keďže rozdiel medzi dihydroergotamínom a placebom nebol štatisticky významný. Dihydroergotamín alebo placebo užívalo celkovo 363 jedincov v trvaní 4 mesiace po 1 mesiaci užívania placeba. Frekvencia atakov migrény (kritériá primárnej účinnosti) nebola štatisticky významná (dihydroergotamínová skupina ($-1,84 \pm 1,55$) v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo ($-1,67 \pm 1,49$) ($p=0,220$)). Pokiaľ ide o percento pacientov reagujúcich na liečbu (61,1 % v dihydroergotamínovej skupine v porovnaní s 55,9 % v skupine užívajúcej placebo), rozdiel nebol štatisticky významný.

Jedna analýza post-hoc zahŕňala podskupinu pacientov ($n=288$) s funkčným postihnutím a zníženou kvalitou života (QOL) (definovaná na základe kvality života špecifickej pre migrénu, MSQ<80). Po 4 mesiacoch liečby sa frekvencia atakov migrény znížila o $2,0 \pm 1,6$ ($-60,0$ %) pri užívaní dihydroergotamínu v porovnaní s $1,7 \pm 1,5$ ($-48,8$ %) pri užívaní placeba ($p = 0,014$ pre príslušné odchýlky). V podskupine pacientov, ktorých kvalita života nebola ovplyvnená, sa nepozorovalo významné zlepšenie v porovnaní s placebom. Účinnosť dihydroergotamínu pri prevencii migrény v tejto štúdii sa nepreukázala vzhľadom na to, že medzi dihydroergotamínom a placebom sa nepozoroval štatisticky významný rozdiel v súvislosti so znížením frekvencie atakov migrény (kritérium primárnej účinnosti) v celkovej populácii.

Údaje z literatúry naznačujú možnú účinnosť perorálneho dihydroergotamínu pri prevencii migrény, ale jednoznačný vedecký dôkaz je stále nedostatočný. Dvojito zaslepené klinické skúšania kontrolované placebom poskytujú slabý dôkaz a tieto štúdie nepodávajú jednotný obraz účinnosti perorálneho ergotamínu v porovnaní s placebom alebo inými látkami pri prevencii migrény, keďže štúdie hlásili pozitívne aj negatívne výsledky.

V štúdiách, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, sa nepoužili moderné metódy. Počet pacientov zaradených do štúdií bol nízky a trvanie liečby bolo príliš krátke. Len v jednej rozsiahlej štúdii s náležitým dizajnom (štúdia PROMISE) sa nepozoroval štatisticky významný rozdiel medzi dihydroergotamínom a placebom v súvislosti so znížením frekvencie atakov migrény (kritérium primárnej účinnosti) v celkovej populácii.

V decembri 2012 sa na žiadosť výboru CHMP stretla vedecká poradná skupina (SAG). Na tomto stretnutí experti diskutovali na základe svojich klinických skúseností o tom, či táto látka má úlohu pri prevencii migrenózneho bolesti hlavy. Na základe klinických skúseností skupina usúdila, že nie je k dispozícii konkrétna skupina pacientov, pre ktorú by liečba touto účinnou látkou pri prevencii migrenózneho bolesti hlavy mohla byť prínosom. Vedecká skupina preto dospela k názoru, že neexistuje jasne definovaná skupina pacientov, ktorá by neuspokojivo odpovedala na štandardnú preventívnu liečbu migrény a pre ktorú by táto látka bola terapeuticky potrebná ako alternatívna liečba/liečba poslednej línie.

Pokiaľ ide o indikáciu *ortostatická hypotenzia*, výbor CHMP usúdil, že predložené štúdie majú nízku metodickú kvalitu: boli to zvyčajne nekontrolované skúšania a len 1 štúdia bola dvojito zaslepená, ale počet pacientov bol nízky. Niektoré štúdie hodnotili cestu podania lieku formou injekcie alebo dávky vyššie ako je odporúčaná dávka (až 42 mg denne namiesto 10 mg denne). Populácia pacientov v týchto štúdiách bola heterogénna alebo štúdie zahŕňali pacientov s hypotenziou, ktorú vyvolala liečba psychotropnými liekmi. Zdá sa, že v týchto štúdiách prejavil dihydroergotamín určitú účinnosť len pri podaní formou injekcie alebo pri použití dávok vyšších ako je schválená dávka. Zdá sa, že schválené perorálne dávky majú slabú alebo žiadnu účinnosť vzhľadom na nízku biologickú dostupnosť lieku.

Len jedna štúdia, Thulesius (1986), preukázala významné okamžité zníženie krvného tlaku po zmene polohy v stoji pri použití dávky dihydroergotamínu 10 mg denne v porovnaní s placebom v prípade pacientov s hypotenziou, ktorú vyvolala liečba psychotropnými liekmi. Táto štúdia bola k dispozícii po vydaní pôvodného povolenia na uvedenie na trh. Výbor CHMP považoval rozvrh tejto štúdie za prijateľný (t. j. kontrolovaná randomizovaná dvojito zaslepená štúdia), ale počet pacientov v štúdii bol nízky ($n=58$). Pacienti boli do štúdie zaradení, ak mali zníženie systolického krvného tlaku o viac ako 10 mm Hg, čo nezodpovedá zavedenej definícii ortostatickej hypotenzie (aspoň o 20 mm Hg menej ako vo východiskovom bode). Systolický krvný tlak v skupine užívajúcej placebo a v skupine užívajúcej dihydroergotamín sa líšil už vo východiskovom bode. Účinnosť sa posudzovala na základe porovnania absolútnych meraní krvného tlaku po liečbe a nie na základe porovnania rozdielov v polohe ležmo na

chrpte a v stojí, čo sa nepovažovalo za prijateľné. Výbor CHMP tiež uviedol, že populácia štúdie skladajúca sa len z pacientov s ortostatickou hypotenziou vyvolanou liekmi nie je reprezentatívna na vyvodenie záveru o účinnosti dihydroergotamínu v celkovej populácii pacientov s ortostatickou hypotenziou.

Výbor CHMP vzal tiež na vedomie názor niekoľkých držiteľov povolenia na uvedenie na trh, že nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy na podporu indikácie perorálneho dihydroergotamínu pri ortostatickej hypotenzii.

V decembri 2012 sa na žiadosť výboru CHMP stretla vedecká poradná skupina (SAG). Na tomto stretnutí experti diskutovali na základe svojich klinických skúseností o tom, či táto látka má úlohu pri liečbe ortostatickej hypotenzie. Táto skupina na základe klinických skúseností usúdila, že dihydroergotamín sa používal len zriedka na liečbu ortostatickej hypotenzie bez zjavného prínosu pre pacientov. Navyše sa bola použitá intravenózna zmes, a nie perorálna zmes, ktorej sa týka toto konanie o postúpenej veci. Skupina preto dospela k názoru, že na základe dostupných dôkazov nie je táto látka potrebná, keďže nie je jasne definovaná podskupina pacientov, pre ktorú by táto látka bola prínosom.

Pokiaľ ide o indikáciu *symptomatická liečba venolymfatickej nedostatočnosti*, uskutočnilo sa veľmi málo štúdií. Predmetom otvorenej štúdie (Wenzel-E a kol., 1989), ktorá bola k dispozícii po vydaní pôvodného povolenia na uvedenie na trh, je použitie dihydroergotamínu pri žilovej nedostatočnosti. Dvanásť pacientov trpiacich nedostatočnosťou periférnych žíl bolo liečených vnútrožilovým dihydroergotamínom, a potom sa jeden týždeň podával perorálny dihydroergotamín. Aj keď sa preukázalo významné zníženie žilovej kapacity, kapilárneho prietoku erytrocytov a maximálneho prietoku reaktívnej hyperémie, vzhľadom na veľmi malú skupinu pacientov v štúdiu, nekontrolovaný dizajn a iné metodické nedostatky výbor CHMP nemohol vyvodiť žiadny záver o účinnosti dihydroergotamínu.

Predložené štúdie sú staré a majú nízku metodickú kvalitu: nekontrolované, otvorené štúdie s nízkym počtom pacientov (n=12 v štúdiu Wenzela, 1989, najnovšia štúdia). V niektorých štúdiách sa liek podával vnútrožilovo, čo nie je predmetom tohto konania o postúpenej veci pre dihydroergotamín. Ochorenie pacientov ani sledované parametre účinnosti nie sú primerane definované. Význam klinických parametrov je sporný. Výbor CHMP vzal na vedomie názor niektorých držiteľov povolenia na uvedenie na trh, že nie je k dispozícii dostatočný dôkaz na podporu indikácie perorálneho dihydroergotamínu pri symptomatickej liečbe venolymfatickej nedostatočnosti a dospel k názoru, že na základe výsledkov týchto štúdií sa nedá vyvodiť žiadny vedecký záver o účinnosti dihydroergotamínu.

Klinická bezpečnosť

Je známe, že ergotové deriváty môžu indukovať fibrózu, najmä fibrózu srdcových chlopní. Vzťah medzi fibrózou a aktiváciou sérotonínergických receptorov, najmä receptorov 5-HT_{2B} pomocou ergotových derivátov je podrobne opísaný v literatúre. Agonizmus k receptorom 5-HT_{2B} indukuje proliferatívnu odpoveď a mitogenitu buniek exprimujúcich tento receptor, čo vedie k fibrogenéze. Premenná afinita rôznych ergotových derivátov k sérotonínergickým receptorom a použité terapeutické dávky môžu vysvetliť rozdiely pozorované v hlásených frekvenciách fibrotických reakcií. Teda aj keď je z farmakologického hľadiska veľmi pravdepodobné, že ergotové deriváty pôsobiace ako agonisti receptorov 5-HT_{2B} môžu indukovať sérotonergické ochorenie srdcových chlopní podobné ochoreniu vyvolanému karcinoidnými tumormi alebo fibrotickými léziami iných tkanív, je potrebné pamätať na to, že niektoré ergotové deriváty nie sú agonistami receptorov 5-HT_{2B}. Preto sa nedajú vylúčiť ďalšie mechanizmy indukujúce fibrózu, čo naznačuje príčinný vzťah medzi fibrózou a agonizmom receptorov 5-HT_{2A} a 5-HT_{1B} a tiež pravdepodobný účinok na sérotonínový transportér.

V súvislosti s hlásenými prípadmi výbor CHMP vzal na vedomie problém nedostatočného podávania hlásení pre tento liek vzhľadom na dobu, počas ktorej je liek na trhu. Podozrenie na nedostatočné podávanie hlásení je možné vzhľadom na to, že:

- vo všeobecnosti je hlásených menej nežiaducich účinkov lieku pri použití látky, ktorá je na trhu už dlhý čas,
- fibróza sa uvádza v niektorých aktuálnych európskych súhrnoch charakteristických vlastností lieku a očakávané účinky sú často hlásené v nedostatočnej miere,
- fibróza je zákerný účinok, ktorý sa vyskytuje po dlhodobej liečbe a diagnóza je preto stanovená neskoro.

Údaje o bezpečnosti, ktoré predložili niektorí držiteľia povolenia na uvedenie na trh, sú neúplné (medzera medzi obdobím skúmania a obdobím vydania povolenia na uvedenie na trh) a nedá sa vylúčiť, že podávanie hlásení o prípadoch pri použití týchto liekov je nedostatočné.

Na základe prieskumu, ktorý sa uskutočnil vo Francúzsku v roku 2011, bolo hlásených celkovo 8 prípadov fibrotických nežiaducich účinkov, pričom 50 prípadov zo 75 prípadov, ktoré hlásili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, potenciálne súviselo s dihydroergotamínom vrátane 24 prípadov bez faktora prekrývajúcich príznakov. Jeden prípad bol nejasný v dôsledku lekárskej anamnézy a v 25 prípadoch bolo hlásené podozrenie na súbežné lieky: benfluorex (4 prípady), dexfenfuramín (4 prípady), pergolid (1 prípad), beta-blokátory (9 prípadov), fenofibrát (2 prípady) a liek obsahujúci ergotovú derivát (8 prípadov). Je známe, že tieto podozrivé, súbežne podávané lieky vyvolávajú fibrózu. Výbor CHMP však poznamenal, že beta-blokátory nie sú veľmi známe tým, že spôsobujú fibrózu. V určitej publikovanej literatúre sa tieto lieky považujú za etiológiu retroperitoneálnej fibrózy (P. Meier a kol., *La fibrose rétro-péritonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 n° 4 2003, s. 173-180*).

V hlásených prípadoch bol dihydroergotamín väčšinou indikovaný na migrénu alebo bolesť hlavy (30 pacientov), pričom sa použila odporúčaná denná dávka. Fibróza sa podľa očakávania vyskytla väčšinou u žien (68 %) po dlhodobej liečbe dihydroergotamínom (v priemere 9,1 roka) a najčastejšie hlásený typ fibrózy bola retroperitoneálna fibróza (36 %), potom nasledovala fibróza srdca (30 %) a pleurálna fibróza (18 %).

Takmer všetky prípady boli závažné (závažnosť bola hlásená v 93 % prípadov) a liečba dihydroergotamínom sa prerušila v 91 % prípadov (o ktorých sú k dispozícii informácie) a v 57 % prípadov bol výsledok hlásený ako zlepšenie alebo uzdravenie. Výbor CHMP však poznamenal, že u väčšiny týchto pacientov sa zlepšenie alebo uzdravenie pozorovalo po liečbe kortikosteroidmi alebo po operácii (výmena srdcovej chlopne) a vo väčšine prípadov bolo zlepšenie konštatované na základe klinických príznakov (bez snímok).

Vzhľadom na skutočnosť, že v hlásených prípadoch je ťažké včas diagnostikovať tento účinok (oneskorené príznaky), že tento účinok je pravdepodobne hlásený v nedostatočnej miere a že použitie lieku v schválenom dávkovaní podporuje pravdepodobný farmakologický profil, predpokladá sa, že dihydroergotamín je úzko spojený s rizikom fibrotických reakcií. Profil prínosu a rizika týchto liekov tiež ovplyvňuje skutočnosť, že fibróza je závažná reakcia ohrozujúca život, ktorá sa pozoruje po dlhodobej liečbe dihydroergotamínom (liek, ktorý sa používa pri indikáciách vyžadujúcich dlhodobú liečbu). Počas prieskumu, ktorý sa uskutočnil vo Francúzsku v roku 2011, bolo zaznamenaných 8 nových spontánnych hlásení, z čoho vyplýva, že opatrenia na minimalizovanie rizika, ktoré sú v súčasnosti zavedené, nie sú dostatočné na zabránenie rizika fibrotických reakcií.

Pokiaľ ide o riziko ergotizmu, prieskum prípadov, ktorý uskutočnili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, nebol vyčerpávajúci a metódy použité na identifikáciu prípadov ergotizmu boli nejasné v prípade väčšiny držiteľov povolenia na uvedenie na trh. Niektoré príznaky spojené s ergotizmom môžu byť prekryté príznakmi migrény, a preto neboli hlásené ako nežiaduci účinok lieku. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh však hlásili celkovo 134 prípadov ergotizmu alebo príznakov potenciálne spojených s ergotizmom.

Ergotizmus je závažná reakcia, ktorá má v zriedkavých prípadoch významné následky, napríklad po amputácii alebo po resekcii hrubého čreva. Táto reakcia sa vyskytla u mladých pacientov (priemerný vek v hlásených prípadoch: 41 rokov). Čas do nástupu reakcie po zavedení dihydroergotamínu bol krátky (menej ako 2 mesiace, príemer: 2 dni). Zdôrazňuje sa závažnosť takýchto nežiaducich účinkov a možný následok smrti.

Príznaky ergotizmu sú uvedené v časti 4.8, 4.9 vo všetkých súhrnoch charakteristických vlastností lieku a ergotizmus je uvedený v časti 4.4 ako dôsledok dlhodobého používania dihydroergotamínu alebo vysokých dávok lieku. Pre všetky lieky je súbežné používanie inhibítorov enzýmu CYP3A kontraindikované pri užívaní dihydroergotamínu (časť 4.5) a pre iné lieky je tiež kontraindikované súbežné používanie vazokonstriktívneho lieku. Viac ako polovica hlásených prípadov ergotizmu bola však opísaná mimo kontextu predávkovania alebo bez použitia kontraindikovaného lieku. Počet hlásených prípadov pri súbežnom používaní kontraindikovaného lieku naznačuje, že informácie v súhrne charakteristických vlastností lieku nie sú dostatočné na to, aby pacienti neboli vystavení závažnému riziku ergotizmu.

Teda ergotizmus je nežiaduci účinok liekov obsahujúcich ergotové deriváty, o ktorom je známe, že sa vyskytuje v kontexte predávkovania alebo interakcie. Vzhľadom na počet hlásených prípadov pri užívaní dihydroergotamínu, vzhľadom na príznaky spojené s ergotizmom (napriek pravdepodobne nenahláseným prípadom) aj v prípade, že dihydroergotamín sa používa podľa odporúčania (bez predávkovania, bez kontraindikovaného lieku a krátkodobo) a vzhľadom na vysokú farmakologickú

pravdepodobnosť a podporujúcu chronológiu vo väčšine prípadov sa však usudzuje, že pacienti sú pri liečbe dihydroergotamínom vystavení vysokému riziku ergotizmu. Vzhľadom na závažnosť ergotizmu a jeho následky (potreba operácie, amputácia), vzhľadom na nízky vek pacientov s príznakmi ergotizmu a krátky čas do nástupu tejto reakcie je profil bezpečnosti dihydroergotamínu veľmi sporný.

Výbor CHMP vzal do úvahy návrhy držiteľov povolenia na uvedenie na trh týkajúce sa opatrení na minimalizovanie rizika. K týmto opatreniam patrilo obmedzenie terapeutických indikácií, odporúčanie pozorne monitorovať pacientov a zaslanie priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom. Aj keď by niektoré z navrhnutých opatrení mohli pomôcť pri včasnej identifikácii pacientov s fibrózou, môže byť príliš neskoro, pretože tieto reakcie sú niekedy nezvratné. Výbor preto poukázal na to, že navrhnuté opatrenia nie sú dostatočné na zabránenie vzniku fibrózy a ergotizmu počas liečby v prípade niektorých pacientov.

Výbor CHMP predtým dospel k názoru, že vzhľadom na veľmi obmedzené údaje o účinnosti by žiadna situácia nemala ospravedlňovať vystavenie pacientov riziku fibrózy a ergotizmu.

Pomer prínosu a rizika

Výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce dihydroergotamín na perorálne použitie nie je priaznivý podľa článku 116 smernice 2001/83/ES pri prevencii migrény, ortostatickej hypotenzii a symptomatickej liečbe venolymfatickej nedostatočnosti.

Odôvodnenie pozastavenia/zmeny v povoleniach na uvedenie lieku na trh

Kedže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce ergotové deriváty v príslušných indikáciách,
- výbor vzal do úvahy celkové údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh a výsledok stretnutia vedeckej poradnej skupiny,
- výbor vzal do úvahy, že potenciálna príčinná súvislosť medzi fibrotickými reakciami alebo ergotizmom a perorálnym dihydroergotamínom sa nedá vylúčiť. Z dostupných údajov v skutočnosti vyplýva takýto príčinný vzťah. Zdôrazňuje sa závažnosť takýchto nežiaducich účinkov a možný následok smrti,
- výbor dospel k názoru, že dôkazy o klinicky významnej účinnosti perorálneho dihydroergotamínu v aktuálne posudzovaných indikáciách sú veľmi obmedzené a vyššie uvedené riziko preto prevyšuje potenciálny prínos pre pacientov v týchto indikáciách,
- výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika pre perorálne lieky obsahujúce dihydroergotamín:
 - nie je priaznivý pri prevencii migrenózne bolesti hlavy,
 - nie je priaznivý pri ortostatickej hypotenzii,
 - nie je priaznivý pri symptomatickej liečbe venolymfatickej nedostatočnosti.

Výbor CHMP preto v súlade s článkom 116 smernice 2001/83/ES odporúča:

- Zmenu v povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce dihydroergotamín uvedené v prílohe I na vypustenie ďalej uvedených indikácií z informácií o lieku (konkrétne znenie indikácie sa môže líšiť v závislosti od lieku a krajiny), ako aj akéhokoľvek príslušného odkazu na tieto indikácie v informáciách o lieku, keď sú v rámci povolenia na uvedenie na trh schválené iné terapeutické indikácie:
 - prevencia migrenózne bolesti hlavy,
 - ortostatická hypotenzia,

- symptomatická liečba venolymfatickej nedostatočnosti.
- Pozastavenie povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce dihydroergotamín uvedené v prílohe I v prípade, že v rámci povolenia na uvedenie na trh nie sú schválené žiadne iné indikácie. Na zrušenie pozastavenia musia držitelia povolenia na uvedenie na trh identifikovať konkrétnu skupinu pacientov, v prípade ktorej prínosy lieku prevyšujú zistené riziko.