

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 dihydroergotoxín (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 týmito indikáciami:

- symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u 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.

Dihydroergotoxín mezylát je ergotový alkaloid, známy tiež ako kodergokrín mezylát a ergoloid mezylát, ktorý je zložený z mezylátov dihydroergokornínu, dihydroergokristínu a dihydroergokryptínu v rovnakom pomere. Hlavný mechanizmus účinku dihydroergotoxínu a iných ergoloidov v súčasnosti nie je jasný. Dihydroergotoxín účinkuje ako agonista dopamínergických a sérotonergických receptorov a antagonistu alfa-adrenoreceptorov. Dihydroergotoxín moduluje hladinu synaptických neurotransmiterov a zvyšuje prívod krvi do mozgu; predpokladalo sa, že tento mechanizmus je hlavným mechanizmom účinku, na základe ktorého dihydroergotoxín prejavuje klinické účinky. Spomedzi schválených indikácií liekov obsahujúcich dihydroergotoxín sa toto konanie o predloženej veci týka týchto indikácií, ktoré sú schválené najmenej v jednom členskom štáte (konkrétne znenie indikácie sa môže líšiť v závislosti od lieku):

- symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie),
- doplňujúca liečba Raynaudovho syndrómu,
- doplňujúca liečba zhoršenia zrakovej ostrosti a porúch zorného poľa, pravdepodobne cievneho pôvodu,
- prevencia migrenóznej bolesti hlavy,
- symptomatická liečba venolymfatickej nedostatočnosti.

Toto konanie o predloženej veci sa netýka demencie a indikácií súvisiacich s demenciou, ani akútnej liečby migrény.

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili všetky dostupné údaje o účinnosti z klinických skúšaní a pozorovacích štúdií vrátane údajov dostupných od vydania pôvodného povolenia na uvedenie na trh. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili tiež vlastné prieskumy a kritické súhrny všetkých spontánnych hlásení o fibrotických reakciách (o srdcovej fibróze s pľúcnou arteriálnou hypertenziou alebo bez pľúcnej arteriálnej hypertenzie, pľúcnej, pleurálnej, peritoneálnej, retroperitoneálnej fibróze atď.) a ergotizme pri používaní liekov obsahujúcich ergotové deriváty, ktoré uviedli na trh. Keď 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 dihydroergotoxínu.

Klinická účinnosť

Pokiaľ ide o účinnosť pri indikácii *„symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie)“*, držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil údaje podľa oblastí poruchy kognitívnej funkcie: cerebrovaskulárna porucha s arteriosklerózou, cerebrovaskulárna nedostatočnosť a mŕtvica a ďalšie príčiny porúch starších/senilných osôb, primárna alebo inak nešpecifikovaná porucha a organický mozgový syndróm. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil niekoľko článkov opisujúcich klinické štúdie účinnosti, dva prieskumy (lekársky list, 1974, Mc Donald, 1979) a jeden prieskum Cochrane Review (2009). Cochrane Review sa netýka tohto posudzovania, keďže sa zameriava na demenciu a príznaky zhodné s demenciou.

Publikácie obsahujúce klinické údaje sú staré (od roku 1971 do roku 1995). Väčšina článkov nie je relevantná (publikácie neboli predložené, štúdie boli otvorené, neboli kontrolované placebom a/alebo sa týkali intravenózneho použitia dihydroergotoxín mezylátu).

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh počas tohto prieskumu navrhol obmedzenie indikácie na *„symptomatickú liečbu chronického poškodenia kognitívnej funkcie u starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie)“*. Z 19 klinických štúdií, ktoré údajne majú podporiť túto obmedzenú indikáciu a ktoré zahŕňali rôznorodé skupiny pacientov, niektoré štúdie nepreukázali významné účinky dihydroergotoxínu. V ďalších štúdiách sa významne zlepšili iba určité body na stupnici pre posúdenie účinnosti. Vyvodu záveru o účinnosti na základe týchto údajov bránia tiež také problémy ako je vysoký pomer pacientov, ktorí nedokončili štúdiu, nejasné alebo subjektívne hodnotiace kritériá a nízky počet pacientov.

Diagnostika a určenie pôvodu kognitívnych porúch je náročná úloha pre súčasnú medicínu. Rozlíšenie medzi miernym alebo stredne závažným poškodením kognitívnej funkcie a počiatočným štádiom Alzheimerovej choroby alebo inej demencie pomocou súčasných nástrojov na hodnotenie pacientov je ťažké. V takýchto prípadoch podávanie dihydroergotoxínu môže oddialiť zavedenie vhodnej liečby demencie.

Výbor CHMP poznamenal, že pacienti zaradení do štúdií mali rôzne príznaky alebo domnelú diagnózu, účinok sa zvyčajne hodnotil na základe subjektívnych skóre, pozorované príznaky boli veľmi rôznorodé, výsledky štúdií neboli zhodné a dlhodobé údaje nepodporujú účinok dihydroergotoxínu v porovnaní s placebom. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že sa nemôže vyvodiť žiadny záver o účinnosti dihydroergotoxínu ako „doplňujúcej symptomatickej liečby chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie)“ alebo v inej indikácii.

Okrem toho, na žiadosť výboru CHMP bola v decembri 2012 zvolaná vedecká poradná skupina (SAG), pričom experti diskutovali na základe svojich klinických skúseností, či táto látka hrá úlohu pri symptomatickej liečbe chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie). Skupina zdôraznila, že uvedená indikácia sa už nepoužíva v klinickej praxi a že z klinického hľadiska nie je v súčasnosti k dispozícii žiadny dôkaz, že táto účinná látka je terapeuticky potrebná pri liečbe poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb.

Pokiaľ ide o indikáciu „*doplňujúca liečba Raynaudovho syndrómu*“, výbor CHMP poznamenal, že táto indikácia, ktorú uvádza držiteľ povolenia na uvedenie na trh, je ochorenie periférnych ciev a že v niektorých členských štátoch je dihydroergotoxín schválený na doplňujúcu liečbu Raynaudovho syndrómu v rámci tejto všeobecnejšej indikácie (t. j. „ochorenia periférnych ciev“). Predložené štúdie však hodnotili perorálny dihydroergotoxín pri veľmi rôznorodých ochoreniach žíl, ako je: periférna a cerebrovaskulárna nedostatočnosť, chronický varikózný ekzém, ulcus cruris, varikózne žily, žilová nedostatočnosť, cerebrálne cievne lézie, tromboflebitída povrchových žíl a posttromboflebitický syndróm. Tieto štúdie mali slabú metodickú kvalitu: boli to nekontrolované, otvorené štúdie bez akéhokoľvek náležité definovaného primárneho parametra účinnosti. Výbor CHMP preto nemohol vyvodiť vedecké závery o prínose dihydroergotoxínu pri ochorení periférnych ciev na základe výsledkov týchto štúdií, a preto nemohol vyvodiť žiadne závery ani pre doplňujúcu liečbu Raynaudovho syndrómu.

Pokiaľ ide o „*doplňujúcu liečbu zhoršenia zrakovej ostrosti a porúch zorného poľa, pravdepodobne cievneho pôvodu*“, bolo predložených sedem klinických štúdií. Všetky tieto staré štúdie mali metodické nedostatky. Päť štúdií boli nekontrolované otvorené štúdie bez akéhokoľvek náležité definovaného primárneho cieľa účinnosti, ktoré zahŕňali pacientov s rôznymi očnými poruchami. Dve komparatívne štúdie, ktoré opísal držiteľ povolenia na uvedenie na trh (Orma 1958 a Vannas 1958), mali slabú metodickú kvalitu; okrem toho, nie sú k dispozícii žiadne informácie o presnom rozvrhu alebo randomizácii v rôznych testovaných skupinách. Obidve štúdie zahŕňali malý počet pacientov (n=48 a n=62), obidve štúdie boli krátkodobé (1-5 mesiacov, respektíve 8 mesiacov), pričom krátke trvanie štúdie sa považuje za nevhodné na hodnotenie výsledku ochorení, ktoré sa zhoršujú pomaly. Na základe celkovej predloženej dokumentácie výbor CHMP dospel k záveru, že štúdie majú podstatné metodické nedostatky, ktoré bránia vyvodu akéhokoľvek záveru o účinnosti lieku.

Pokiaľ ide o indikáciu „*prevencia migrenózneho bolesti hlavy*“, dve publikácie opisujú jednu dvojito zaslepenú, aktívnu štúdiu nekontrolovanú placebom, skúmajúcu účinok dihydroergokryptínu

(dihydroergotoxín sa skladá z jednej tretiny z dihydroergokryptínu) v porovnaní s propranololom a flunarizínom. Napriek tomu, že propranolol a flunarizín sú uznané na prevenciu migrény, neprítomnosť skupiny užívajúcej placebo neumožňuje vyvodiť záver o účinnosti dihydroergotoxínu pri prevencii migrény.

V decembri 2012 bola na žiadosť výboru CHMP zvolaná aj vedecká poradná skupina (SAG), pričom experti diskutovali na základe svojich klinických skúseností o tom, či táto látka hrá úlohu pri prevencii migrenózne bolesti hlavy. Na základe klinických skúseností skupina usúdila, že nie je k dispozícii žiadna špeciálna skupina pacientov, pre ktorú by liečba touto účinnou látkou mohla byť prínosom pri prevencii migrenózne bolesti hlavy. Skupina preto dospela k názoru, že nie je jasne definovaná skupina pacientov, ktorá neuspokojivo reaguje na štandardnú preventívnu liečbu migrény, pre ktorú je terapeuticky potrebná táto látka ako alternatívna liečba/liečba poslednej línie.

Na podporu indikácie „*symptomatická liečba venolymfatickej nedostatočnosti*“ neboli predložené žiadne údaje a výbor CHMP preto nemohol vyvodiť žiadny záver o účinnosti.

Klinická bezpečnosť

Uznáva sa, že väčšina ergotových derivátov môže 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.

Údaje o hlásených prípadoch fibrózy (n=9) sú obmedzené na vyvodenie pevných záverov; schopnosť dihydroergotoxínu indukovať fibrotické reakcie v retroperitoneálnej, pľúcnej a srdcovej oblasti sa však nemôže vylúčiť najmä na základe neprítomnosti akejkoľvek inej tiológie v niektorých posudzovaných prípadoch a na základe mechanizmu účinku ergotových derivátov. Počas prieskumu, ktorý sa uskutočnil vo Francúzsku v rámci dohľadu nad liekmi v roku 2011, boli navyše hlásené tri z deviatich prípadov, z čoho vyplýva, že opatrenia na minimalizovanie rizika, ktoré sú v súčasnosti zavedené, nie sú dostatočné na zabránenie rizika fibrotických reakcií.

Dihydroergotoxín sa skladá z dihydroergokryptínu a dihydroergokristínu, ktoré zrejme tiež súvisia s indukciou fibrotických reakcií.

Na základe týchto údajov a na základe farmakologickej pravdepodobnosti sa usudzuje, že dihydroergotoxín súvisí s fibrotickými reakciami. Je tiež potrebné zdôrazniť závažnosť takýchto

nežiaducích účinkov, možný následok smrti a zvýšené riziko vzniku fibrotickej poruchy pre pacienta pri dlhodobom užívaní lieku podľa schválených indikácií.

Neboli hlásené žiadne prípady ergotizmu, výbor CHMP však spochybnil vhodnosť metódy zberu údajov (t. j. údaje neboli vyčerpávajúce, a preto boli nepresvedčivé). Výbor CHMP uviedol, že okrem výrazu ergotizmus sú aj ďalšie preferované výrazy spojené s príznakmi ergotizmu (t. j. parestézia, svrbenie, brnenie, črevná/cerebrovaskulárna/periférna ischémia /ischémia jazyka, angína pectoris, koronaropatia, bolesť v hrudníku, nevoľnosť, vracanie, hnačka, abdominálna bolesť, pocit chladu, trombóza, mŕtvica, gangréna, nekróza, vazokonstrikcia/vazospazmus, cyanóza, myalgia, svalové kŕče, bolesť končatín, závraty, hypoestézia, necitlivosť, bolesť hlavy, zmätenosť a halucinácie.) Okrem toho, v literatúre sa tiež uvádzajú závažné prípady periférnych vazokonstriktívnych príznakov.

Výbor CHMP vzal do úvahy návrhy držiteľov povolenia na uvedenie na trh týkajúce sa opatrení na minimalizovanie rizika. Tieto opatrenia zahŕňali zmenu v stave predpisovania lieku, obmedzenie dĺžky liečby pri určitých stavoch, kontraindikovanie lieku v prípade pacientov s existujúcou fibrózou alebo v súvislosti s inými liekmi, zaslanie priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom zdôrazňujúcim toto riziko, zoznam pre predpisujúce osoby a zistenia farmakologickej štúdie skúmajúcej afinitu receptorov podskupiny 5-HT k lieku *in vitro*. Aj keď by niektoré navrhnuté opatrenia mohli pomôcť identifikovať pacientov s existujúcou fibrózou, príslušnú súbežnú liečbu a zvýšené riziko, výbor poukázal na to, že tieto opatrenia nie sú dostatočné na zabránenie vzniku fibrózy a ergotizmu počas liečby u niektorých pacientov.

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

Pomer prínosu a rizika

Výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce dihydroergotoxín nie je priaznivý podľa článku 116 smernice 2001/83/ES pri symptomatickej liečbe chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie), doplnujúcej liečbe Raynaudovho syndrómu, doplnujúcej liečbe zhoršenia zrakovkej ostrosti a porúch zorného poľa, pravdepodobne cievneho pôvodu, prevencii migrenóznej bolesti hlavy a symptomatickej liečbe venolymfatickej nedostatočnosti.

Postup opätovného preskúmania

Po prijatí stanoviska výboru CHMP na zasadnutí výboru CHMP, ktoré sa konalo v júni 2013, bola od jedného z držiteľov povolenia na uvedenie na trh zúčastneného na konaní prijatá žiadosť o opätovné preskúmanie. Opätovné preskúmanie bolo zamerané na prehodnotenie pomeru prínosu a rizika dihydroergotoxínu v obmedzenej indikácii navrhnutej držiteľom povolenia na uvedenie na trh, ktorá znie „*symptomatická liečba poškodenia kognitívnej funkcie u starších osôb okrem Alzheimerovej choroby a demencie*“.

Výbor CHMP preskúmal všetky dostupné údaje na podporu prínosu a bezpečnosti dihydroergotoxínu a vzal do úvahy uvedenú obmedzenú indikáciu, ktorú navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh.

Výbor CHMP zdôraznil, že „*chronické poškodenie kognitívnej funkcie okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie*“ sa nepovažuje za všeobecne prijímanú definíciu patologického stavu, pre ktorý by liečba mala byť prínosom.

Výbor zopakoval, že štúdie predložené na podporu účinnosti dihydroergotoxínu boli publikované v sedemdesiatych a osemdesiatych rokoch 20. storočia, pričom boli publikované údaje neskôr skreslené a tieto štúdie majú navyše niekoľko nedostatkov. Rôznorodosť predložených štúdií je skutočne taká, že sa nemôžu vyvodiť žiadne spoľahlivé závery. Výbor CHMP usúdil, že tieto štúdie neposkytujú presvedčivý dôkaz na podporu účinnosti dihydroergotoxínu v navrhutej cieľovej skupine pacientov. Skutočnosť, že tieto štúdie sa uskutočnili pred mnohými rokmi, vyvoláva metodické výhrady vzhľadom na pokrok, ktorý sa dosiahol v klinických výskumných metódach a zmenách definície podmienok demencie/predemencie v priebehu času. Preto stále nie je jasné, či skúmaná skupina pacientov vo vybraných klinických štúdiách je reprezentatívna pre navrhnutú indikáciu. Výhrady týkajúce sa rôznorodosti skúmanej skupiny pacientov preto stále nie sú vyriešené. Okrem toho osoby hlásiace pozitívne výsledky uvádzajú zlepšenie rôznych parametrov na stupniciach určených na zachytenie dôležitých aspektov poškodenia kognitívnej funkcie. Použité stupnice boli zvyčajne založené na subjektívnom hodnotení namiesto formálneho testovania. Výsledok rôznych zložiek v týchto nástrojoch hodnotenia sa v štúdiách značne líši a nemôžu sa vyvodiť žiadne všeobecné závery o veľkosti možných účinkov ani o klinickom význame.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor CHMP dospel k názoru, že predložené štúdie nemôžu preukázať, že dihydroergotoxín má klinicky významný účinok u pacientov s poškodením kognitívnej funkcie.

Výbor CHMP poznamenal, že výskyt nežiaducich udalostí (t. j. retroperitoneálnej fibrózy, pľúcnej fibrózy, srdcovej valvulopatie a ergotizmu), ktoré hlásil držiteľ povolenia na uvedenie na trh pri používaní dihydroergotoxínu, je nízky. Výbor CHMP však tiež poznamenal, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil iba informácie o svojom lieku (Hydergine) a že podávanie hlásení je pravdepodobne nedostatočné. Výbor CHMP usúdil, že aj keď je riziko fibrotických reakcií a ergotizmu súvisiacich s dihydroergotoxínom zriedkavé, toto riziko sa preukázalo a ide o závažné nežiaduce udalosti s možným následkom smrti.

Výbor CHMP vzal na vedomie opatrenia na minimalizovanie rizika, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh. Výbor CHMP zopakoval, že opatrenia na minimalizovanie rizika, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, výbor nepovažuje za účinné na zníženie rizika fibrotických reakcií a ergotizmu. Fibrotické reakcie súvisia s dlhodobým používaním ergotových derivátov a hoci je miera hlásení pre dihydroergotoxín nízka, toto riziko je dostatočne závažné na to, aby nebolo zamietnuté, najmä vzhľadom na potenciálne používanie lieku pri dlhodobej liečbe v širokej skupine pacientov.

Okrem toho, výbor CHMP zvolal ďalšie zasadnutie vedeckej poradnej skupiny (SAG), ktoré sa konalo 16. októbra 2013. Vedecká poradná skupina sa jednomyselne zhodla na tom, že nie je k dispozícii jednoznačná klinická entita pre kognitívnu poruchu nedemencie (CIND), že diagnostické kritériá a definície sa v priebehu času zmenili a toto znenie nezodpovedá aktuálnej klinicky definovanej skupine. Vedecká poradná skupina tiež usúdila, že dôkazy, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, majú nízku kvalitu. Vzhľadom na názor vedeckej poradnej skupiny nie je a priori vylúčené, že liek by mohol byť účinný v podskupine náležite definovaných pacientov podľa aktuálnych kritérií, ale nemôže

sa to stanovíť na základe predložených informácií, ktoré zahŕňajú veľmi rôznorodú skupinu pacientov a parametre výsledkov štúdie. Liek skúmaný v prodromálnych štádiách demencie bude musieť preukázať vplyv na zlepšenie kognitívnej funkcie a tiež na oddialenie progresie demencie. Vedecká poradná skupina nesúhlasila s definíciou indikácie a cieľovej skupiny pacientov, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usúdil, že sa preukázalo riziko zriedkavých, ale závažných reakcií a ergotizmu súvisiacich s liečbou dihydroergotoxínom. Výbor dospel k názoru, že dôkazy pre klinicky významnú účinnosť dihydroergotoxínu v navrhnutej indikácii „*symptomatická liečba poškodenia kognitívnej funkcie u starších osôb okrem Alzheimerovej choroby a demencie*“ sú veľmi obmedzené. Teda preukázaný prínos pre pacientov v navrhnutej indikácii neprevyšuje zistené riziká. Navrhnuté opatrenia na minimalizovanie rizika výbor nepovažoval za účinné na zníženie rizika dvoch vyzdvihnutých reakcií (fibrózy a ergotizmu) v širokej indikácii, ktorú navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh. Výbor preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce dihydroergotoxín pri „*symptomatickej liečbe poškodenia kognitívnej funkcie u starších osôb okrem Alzheimerovej choroby a demencie*“ nie je priaznivý.

Odôvodnenie pozastavenia / zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Kedže

- výbor vzal do úvahy konanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce ergotové deriváty v príslušných indikáciách,
- výbor vzal do úvahy celkové predložené údaje a odôvodnenia, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh a výsledok zasadnutia vedeckých poradných skupín,
- výbor usúdil, že potenciálna príčinná súvislosť medzi fibrotickými reakciami alebo ergotizmom a dihydroergotoxínom sa nemôže 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 dihydroergotoxínu v aktuálne posudzovaných indikáciách a tiež v indikácii, ktorú navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh v rámci opätovného preskúmania, sú veľmi obmedzené a zistené riziko prevyšuje potenciálny prínos pre pacientov v týchto indikáciách,
- výbor trvá na svojom stanovisku, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce dihydroergotoxín:
 - nie je priaznivý pri symptomatickej liečbe chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie) a v druhej navrhnutej indikácii „*symptomatická liečba poškodenia kognitívnej funkcie u starších osôb okrem Alzheimerovej choroby a demencie*“,
 - nie je priaznivý pri doplňujúcej liečbe Raynaudovho syndrómu,
 - nie je priaznivý pri doplňujúcej liečbe zhoršenia zrakovkej ostrosti a porúch zorného poľa, pravdepodobne cievneho pôvodu,
 - nie je priaznivý pri prevencii migrenózneho bolesti hlavy,

- nie je priaznivý pri symptomatickej liečbe venolymfatickej nedostatočnosti.

Výbor CHMP preto trvá na svojom stanovisku z 27. júna 2013 a v súlade s článkom 116 smernice 2001/83/ES výbor CHMP odporúča:

- zmenu v povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce dihydroergotoxín 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, keď sú v rámci povolenia na uvedenie na trh schválené iné terapeutické indikácie:
 - symptomatická liečba chronického patologického poškodenia kognitívnej a nervovozmyslovej funkcie u starších osôb (okrem Alzheimerovej choroby a inej demencie),
 - doplňujúca liečba Raynaudovho syndrómu,
 - doplňujúca liečba zhoršenia zrakovej ostrosti a porúch zorného poľa, pravdepodobne cievneho pôvodu,
 - prevencia migrenóznej bolesti hlavy.
 - symptomatická liečba venolymfatickej nedostatočnosti,
- pozastavenie povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce dihydroergotoxín uvedené v prílohe I v prípade, že v rámci povolenia na uvedenie na trh nie sú schválené žiadne iné indikácie. Na zrušenie pozastavenia musia držiteľia povolenia na uvedenie na trh identifikovať konkrétnu skupinu pacientov, v prípade ktorej prínosy lieku prevyšujú zistené riziko.