

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom ali začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom, kot je ustrezno, pri čemer so bile upoštevane odobrene indikacije za posamezno zdravilo

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo dihidroergotamin (glejte Prilogo I)

Francija je 18. januarja 2012 sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za naslednja zdravila, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov: dihidroergokriptin/kofein, dihidroergokristin, dihidroergotamin, dihidroergotoksin in nicergolin. Po nacionalnem farmakovigilančnem pregledu leta 2011 so pri nekaterih od teh zdravil poročali o novih spontanah prijavah, pri katerih so ugotovili resne primere fibroze in ergotizma, zato je Francija presodila, da ta varnostna težava ne odtehta omejenih dokazov o učinkovitosti. Odbor CHMP so zato prosili, naj poda svoje mnenje o tem, ali je treba dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov, ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti za spodaj navedene indikacije:

- simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence);
- dodatno zdravljenje intermitentne klavdikacije pri simptomatski periferni arterijski okluzivni bolezni (PAOD stadij II);
- dodatno zdravljenje Raynaudovega sindroma.
- dodatno zdravljenje zmanjšane ostrine vida in motenj vidnega polja, za katere se domneva, da so žilnega izvora;
- akutna retinopatija žilnega izvora;
- preprečevanje migrenskega glavobola.
- ortostatska hipotenzija;
- simptomatsko zdravljenje veno-limfatične insuficience.

Dihidroergotaminijev mesilat (dihidroergotamin – DHE) je polsintetični derivat ergotamina. Že dolgo se uporablja za zdravljenje migrene zaradi svoje vazokonstriktorne dejavnosti, ki je blažja kot pri ergotaminu. Pri preprečevalnem zdravljenju migrene se dihidroergotamin daje peroralno in dolgotrajno. Pri akutnem zdravljenju migrene se daje parenteralno ali v obliki pršila za nos, saj je biološka uporabnost nespremenjenega zdravila, ki se daje peroralno, majhna.

Učinkovitost dihidroergotamina pri akutnem zdravljenju migrenskega napada je zunaj sklopa tega napotitvenega postopka in se ne bo obravnavala. Učinkovitost dihidroergotamina, ki se daje s subkutanim, intramuskularnim ali intravenskim injiciranjem ali pršilom za nos, je prav tako zunaj sklopa tega napotitvenega postopka in se ne bo obravnavala.

Od odobrenih indikacij za zdravila, ki vsebujejo dihidroergotamin, so indikacije, ki spadajo v sklop tega napotitvenega postopka in so odobrene v vsaj eni državi članici, naslednje (natančno besedilo za indikacijo se lahko med zdravili razlikuje):

- preprečevanje migrenskega glavobola;
- ortostatska hipotenzija;
- simptomatsko zdravljenje veno-limfatične insuficience.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili vse razpoložljive podatke o učinkovitosti iz kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, vključno s podatki, ki so bili pridobljeni po odobritvi prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so prav tako predložili svoje preglede in kritične povzetke vseh spontanah poročil o fibrozi (srčnih s pljučno arterijsko hipertenzijo ali brez nje, pljučnih, plevralnih, peritonealnih, retroperitonealnih ipd.) in ergotizmu pri svojih zdravilih, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov. Če je bilo mogoče, so predložili pregled vseh drugih razpoložljivih podatkov (tj. podatkov iz literature, predkliničnih podatkov in drugih kliničnih podatkov, vključno z epidemiološkimi študijami), primernih za oceno tveganja fibroze.

CHPM je upošteval vse razpoložljive podatke glede varnosti in učinkovitosti dihidroergotamina.

Klinična učinkovitost

Za učinkovitost pri indikaciji „preprečevanje migrenskega glavobola“ so bili predloženi podatki iz nekaj randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študij ali dvojno slepih, s placebom nenadzorovanih, odprtih študij, od katerih je bila večina izvedenih po odobritvi prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom.

Dvojno slepe, randomizirane, s placebom nadzorovane študije so bile stare in navadno niso vključevale sodobne metodologije. Število vključenih bolnikov je bilo majhno, trajanje zdravljenja prekratko, uporabljeni parametri za klinično učinkovitost pa niso bili skladni z evropskimi smernicami za klinično raziskovanje zdravil za zdravljenje migrene.

V edini nedavni veliki študiji z ustreznim načrtom (dvojno slepi, s placebom nadzorovani, 5-mesečni študiji zdravljenja) (študiji PROMISE), ki je bila objavljena po odobritvi prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom, niso ugotovili dokazov za učinkovitost dihidroergotamina pri preprečevanju migrene, saj ni bilo statistično pomembne razlike med dihidroergotaminom in placebom. Skupno 363 preskušancev so po enomesečnem uvajalnem obdobju s placebom 4 mesece zdravili z dihidroergotaminom ali placebom. Razlika v pogostnosti napadov migrene (primarno merilo za učinkovitost) ni bila statistično pomembna (skupina z dihidroergotaminom ($-1,84 \pm 1,55$) v primerjavi s skupino s placebom ($-1,67 \pm 1,49$) ($p = 0,220$)). Razlika v deležu bolnikov z odzivom ni bila statistično pomembna ($61,1\%$ v skupini z dihidroergotaminom v primerjavi s $55,9\%$ v skupini s placebom).

Pri podskupini bolnikov ($n = 288$) s funkcionalno oviranostjo in poslabšano kakovostjo življenja (opredeljeno z rezultatom MSQ < 80; Migraine Specific Quality of Life – z migreno povezana kakovost življenja). Po 4 mesecih zdravljenja se je pogostnost napadov zmanjšala za $2,0 \pm 1,6$ ($-60,0\%$) v skupini z dihidroergotaminom v primerjavi z $1,7 \pm 1,5$ ($-48,8\%$) v skupini s placebom ($p = 0,014$ za relativne variacije). Pri podskupini bolnikov z normalno kakovostjo življenja niso opazili nobenega pomembnega izboljšanja v primerjavi s placebom. Učinkovitost dihidroergotamina pri preprečevanju migrene se v tej študiji ni pokazala, saj v splošni populaciji ni bilo statistično pomembne razlike med dihidroergotaminom in placebom glede zmanjšanja pogostnosti migrenskih napadov (primarno merilo za učinkovitost).

Podatki iz literature kažejo na morebitno učinkovitost peroralnega dihidroergotamina pri preprečevanju migrene, vendar so potrjeni znanstveni dokazi šibki. Dvojno slepa, s placebom nadzorovana klinična preskušanja so dala malo dokazov. Rezultati teh študij glede učinkovitosti peroralnega dihidroergotamina v primerjavi s placebom ali drugimi učinkovinami pri preprečevanju migrene niso bili dosledni, saj so poročali o pozitivnih in negativnih rezultatih.

Študije, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, niso vključevale sodobne metodologije. Število vključenih bolnikov je bilo majhno, trajanje zdravljenja pa prekratko. V edini nedavni veliki študiji z ustreznim načrtom (študiji PROMISE) ni bilo statistično pomembne razlike med dihidroergotaminom in placebom pri zmanjševanju pogostnosti migrenskih napadov (primarno merilo za učinkovitost) v splošni populaciji.

Znanstveno svetovalna skupina je na pobudo odbora CHMP decembra 2012 sklicala sestanek, na katerem so strokovnjaki na podlagi svojih kliničnih izkušenj razpravljali o tem, ali ima ta učinkovina vlogo pri preprečevanju migrenskega glavobola. Na podlagi kliničnih izkušenj je skupina menila, da ne obstaja nobena posebna populacija, ki bi ji lahko zdravljenje s to učinkovino koristilo pri preprečevanju migrenskega glavobola. Skupina je zato zaključila, da ni jasno opredeljene populacije, ki se nezadostno odzove na standardno preprečevanje migrene, kadar obstaja terapevtska potrebna po uporabi te učinkovine kot alternativnega/zadnjega zdravljenja.

Odbor CHMP je menil, da je kakovost metodologije pri študijah, predloženih za indikacijo „ortostatska hipotenzija“, slaba: večinoma so bila to nenadzorovana preskušanja s samo 1 dvojno slepo študijo, ki pa je vključevala majhno število bolnikov. Nekatere od njih so ocenjevale injiciranje ali odmerke, večji od priporočenih (do 42 mg na dan namesto 10 mg na dan). Populacija bolnikov je bila heterogena ali pa so imeli bolniki hipotenzijo, ki jo je povzročilo zdravljenje s psihotropnimi zdravili. Videti je, da ima dihidroergotamin v teh študijah nekaj učinkovitosti samo pri injiciranju ali odmerkih, večjih od odobrenega odmerka. Odobreni peroralni odmerki imajo šibek učinek ali ga sploh nimajo, saj je biološka uporabnost zdravila majhna.

Samo ena študija, Thulesius (1986), je pokazala pomembno zmanjšanje nenadnega padca krvnega tlaka po vstajanju ob uporabi 10 mg dihidroergotamina na dan v primerjavi s placebom, in sicer pri bolnikih s hipotenzijo, ki so jo povzročila psihotropna zdravila. Ta študija je bila objavljena po odobritvi prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom. Odbor CHMP je menil, da je načrt te študije sprejemljiv (tj. nadzorovana, randomizirana, dvojno slepa), vendar pa je menil, da je bila velikost študije majhna ($n = 58$). Poleg tega so se vključili bolniki, pri katerih se je sistolični krvni tlak znižal za več kot 10 mmHg, kar ni skladno z uveljavljeno opredelitvijo ortostatske hipotenzije (vsaj 20 mmHg pod izhodiščno vrednostjo). Sistolični krvni tlak v skupinah s placebom in dihidroergotaminom se je razlikoval že v izhodišču. Učinkovitost so ocenili s primerjavo meritev absolutnega krvnega tlaka po zdravljenju in ne s primerjanjem razlike med ležečim ter stoječim položajem, kar ni bilo sprejemljivo.

Odbor CHMP je prav tako navedel, da populacija v študiji, ki vključuje samo bolnike z ortostatsko hipotenzijo, ki so jo povzročila zdravila, ni dovolj reprezentativna, da bi lahko sklepali na učinkovitost dihidroergotamina v celotni populaciji bolnikov z ortostatsko hipotenzijo.

Odbor CHMP je prav tako upošteval stališče mnogih imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, da ni dovolj dokazov, ki bi podprli indikacijo peroralnega dihidroergotamina pri ortostatski hipotenziji.

Znanstveno svetovalna skupina je na pobudo odbora CHMP decembra 2012 sklicala sestanek, na katerem so strokovnjaki na podlagi svojih kliničnih izkušenj razpravljali o tem, ali ima ta učinkovina vlogo pri zdravljenju ortostatske hipotenzije. Na podlagi kliničnih izkušenj je skupina menila, da se je dihidroergotamin le redko uporabljal za zdravljenje ortostatske hipotenzije, pri čemer ni bilo jasnih koristi za bolnike. Poleg tega se je uporabila intravenska formulacija zdravila in ne peroralna, ki jo zajema ta napotitveni postopek. Skupina je zato menila, da glede na razpoložljive dokaze ni potrebe po tej učinkovini, saj ni nobene jasne podskupine bolnikov, ki bi jim koristila.

Za indikacijo „simptomatsko zdravljenе veno-limfatične insuficience“ je bilo opravljenih zelo malo študij. Uporabo dihidroergotamina pri venski insuficienci je obravnavala odprta študija (Wenzel-E in sodelavci 1989), ki je bila objavljena po odobritvi prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom. Dvanajst bolnikov s periferno vensko insuficienco so najprej zdravili z intravenskim dihidroergotaminom, čemur je sledilo enotedensko peroralno dajanje dihidroergotamina. Čeprav so pokazali pomembno zmanjšanje venske kapacitete, kapilarnega pretoka eritrocitov in največjega pretoka pri reaktivni hiperemiji, odbor CHMP ni mogel podati zaključkov glede učinkovitosti dihidroergotamina zaradi zelo majhne skupine v študiji, nenadzorovanega načrta in drugih metodoloških omejitev.

Predstavljene študije so stare, kakovost njihove metodologije pa je slaba: nenadzorovane, odprtega načrta, z majhnim številom bolnikov ($n = 12$ v najnovejši študiji Wenzel 1989). Nekatere od njih so izvedli z injiciranjem, ki ne spada v sklop tega napotitvenega postopka za dihidroergotamin. Bolezen bolnikov in opazovani dogodki za učinkovitost niso dobro opredeljeni. Pomembnost kliničnih opazovanih dogodkov je vprašljiva. Odbor CHMP je upošteval stališče več imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, da ni zadostnih dokazov, ki bi podprli indikacijo peroralnega dihidroergotamina pri simptomatskem zdravljenju veno-limfatične insuficience, in je menil, da na podlagi teh rezultatov študij ni mogoče sklepati o znanstvenih zaključkih glede učinkovitosti dihidroergotamina.

Klinična varnost

Znano je, da lahko derivati ergot-alkaloidov povzročijo fibrozo, predvsem fibrozo srčne zaklopke. Povezava med fibrozo in aktivacijo serotoninergičnih receptorjev, predvsem receptorjev 5-HT_{2B}, ki jo povzročajo derivati ergot-alkaloidov, je obširno opisana v literaturi. Agonizem za receptorje 5-HT_{2B} sproži proliferativni odziv in mitogenost celic, ki izražajo ta receptor, kar povzroči fibrogenozo. Na splošno lahko spreminjajoča afiniteta za serotoninergične receptorje pri različnih derivatih ergot-alkaloidov in terapevtskih odmerkih razloži razlike, opažene pri poročanih deležih fibrotičnih reakcij. Čeprav je farmakološko zelo verjetno, da lahko derivati ergot-alkaloidov, ki delujejo kot agonisti receptorjev 5-HT_{2B}, povzročijo „serotoninergično“ bolezen zaklopke, podobno tisti, ki jo povzročajo karcinoidni tumorji ali fibrotične lezije v drugih tkivih, je treba izpostaviti, da nekateri derivati ergot-alkaloidov niso agonisti receptorjev 5-HT_{2B}. Zato ni mogoče izključiti drugih mehanizmov, ki povzročajo fibrozo, kar kaže na vzročno povezavo med fibrozo in agonizmom receptorjev 5-HT_{2A} ter 5-HT_{1B} in tudi na verjetni učinek na transitorje serotonina.

Pri poročanih primerih je odbor CHMP opazil težavo s preredkim poročanjem za to zdravilo glede na to, da je že dolgo v prometu. Sum na preredko poročanje je prisoten, saj:

- se o neželenih učinkih pri učinkovini, ki je v prometu dolgo časa, navadno poroča redkeje;
- je fibroza omenjena v mnogih trenutnih evropskih povzetkih glavnih značilnosti zdravila, pričakovane reakcije pa so pogosto preredko poročane;
- je fibroza zahrbtna reakcija, ki se pojavi dolgo časa po zdravljenju, diagnoza pa je zato navadno zapoznela.

Poleg tega so varnostni podatki, ki so jih predložili nekateri imetniki dovoljenj za promet z zdravilom (presledek med obdobjem pregleda zdravila in obdobjem njegovega trženja), nepopolni, zato ni mogoče izključiti, da so primeri, poročani pri njihovih zdravilih, pomanjkljivi.

Na splošno se je 8 primerov fibrotičnih neželenih učinkov iz francoske raziskave, opravljene leta 2011, in 50 od 75 primerov, o katerih so poročali imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, obravnavalo kot morebitno povezanih z dihidroergotaminom, vključno s 24 primeri brez sočasnega dejavnika. Pri enem primeru so si pomagali z zdravstveno anamnezo, pri 25 primerih pa so poročali o sumu učinka sočasnih

zdravil: benfluoreks (4 primeri), deksfenfuramin (4 primeri), pergolid (1 primer), zaviralci betaadrenergičnih receptorjev (9 primerov), fenofibrat (2 primera) in derivati ergot-alkaloidov (8 primerov). Za ta zdravila je znano, da povzročajo fibrozo. Vendar je odbor CHMP izpostavil, da ni splošno priznано, da zaviralci betaadrenergičnih receptorjev povzročajo fibrozo. Nekatera objavljena literatura navaja, da so domnevni vzrok za retroperitonealno fibrozo (*P. Meier in sod., La fibrose rétro-péritonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 n° 4 2003, str. 173–180*).

Pri poročanih primerih je dihidroergotamin večinoma indiciran za migreno ali glavobol (30 bolnikov) in se je uporabljal v priporočenem dnevnem odmerku. Kot je bilo pričakovati, se je fibroza večinoma pojavila pri bolnicah (68 %) po dolgotrajnem zdravljenju z dihidroergotaminom (povprečno 9,1 leta), najpogostejše vrste poročanih fibrotičnih reakcij pa so bile retroperitonealne (36 %), srčne (30 %) in plevralne (18 %).

Skoraj vsi primeri so bili resni (93 % primerov, pri katerih so poročali o resnosti). Zdravljenje z dihidroergotaminom so prekinili pri 91 % primerov (za katere so na voljo podatki), od katerih so pri 57 % poročali o izboljšanju ali okrevanju. Vendar je odbor CHMP ugotovil, da so pri večini teh bolnikov izboljšanje ali okrevanje opazili po zdravljenju s kortikosteroidi ali kirurškem posegu (zamenjavi zaklopke) in da izboljšanje pri večini bolnikov temelji na kliničnih simptomih (brez slikanja).

Glede na to, da so poleg verjetnega farmakološkega profila poročani primeri povezani z reakcijo, ki je težavna za diagnosticiranje (zpoznali simptomi) in verjetno preredko poročana, lahko sklenemo, da je uporaba dihidroergotamina z odobrenim odmerkom povezana s tveganjem fibrotičnih reakcij. Ker je fibroza resna, smrtno nevarna reakcija, ki se pojavi po dolgem času od zdravljenja z dihidroergotaminom (zdravilom, ki se uporablja z indikacijami, ki zahtevajo dolgotrajno zdravljenje), ima to vpliv na razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil.

Poleg tega so v francoski raziskavi, opravljeni leta 2011, odkrili 8 novih, spontano poročanih primerov, kar kaže, da trenutni ukrepi za zmanjševanje tveganja niso zadostni za preprečevanje tveganja fibrotičnih reakcij.

Pri tveganju za ergotizem pregled primerov, ki so jih priložili imetniki dovoljenj za promet, ni bil izčrpen, metodologija, uporabljena za ugotavljanje primerov ergotizma, pa je bila večini imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom nejasna. Nekateri simptomi, povezani z ergotizmom, se lahko zamenjajo s simptomi migrene, zato se niso poročali kot neželeni učinek na zdravilo. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so poročali o skupno 134 primerih ergotizma ali simptomih, morebitno povezanih z ergotizmom.

Ergotizem je resna reakcija, ki v redkih primerih povzroči pomembne posledice, ki med drugim zahtevajo amputacijo ali resekcijo kolona. Ta reakcija se je pojavila pri mladih bolnikih (povprečna starost pri poročanih primerih: 41 let), in sicer kmalu po uvedbi dihidroergotamina (manj kot 2 meseca, povprečje: 2 dneva). Odbor je izpostavil resnost teh neželenih učinkov in njihov morebitni smrtni izid.

Simptomi ergotizma so navedeni v poglavjih 4.8 in 4.9 vseh povzetkov glavnih značilnosti zdravila, ergotizem kot posledica dolgotrajne uporabe ali velikega odmerka dihidroergotamina pa je naveden v poglavju 4.4. Pri vseh zdravilih z dihidroergotaminom je sočasna uporaba z zaviralci CYP3A kontraindicirana (poglavje 4.5), pri nekaterih pa je prav tako kontraindicirana sočasna uporaba z vazokonstriktivnimi učinkovinami. Vendar pa je bila več kot polovica poročanih primerov ergotizma opisana zunaj sklopa prevelikega odmerjanja ali brez uporabe kontraindiciranega zdravila. Poleg tega število poročanih primerov s kontraindiciranim sočasnim zdravilom kaže, da informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila niso zadostne, da bi se izognili izpostavljenosti bolnika resnemu tveganju ergotizma.

Če povzamemo, je ergotizem neželeni učinek zdravil, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov, za katerega je dobro znano, da se pojavi v sklopu prevelikega odmerjanja ali interakcije. Vendar glede na število primerov, o katerih so poročali pri dihidroergotaminu, s simptomi, povezanimi z ergotizmom (kljub verjetno preredko poročanim primerom), tudi če se je dihidroergotamin uporabljal, kot je priporočeno (brez prevelikega odmerjanja, brez kontraindiciranega zdravila in s kratkotrajnim zdravljenjem), veliko farmakološko verjetnost in sugestivni časovni potek v večini primerov menijo, da so bolniki pri zdravljenju z dihidroergotaminom izpostavljeni velikemu tveganju ergotizma. Poleg tega je zaradi resnosti ergotizma in njegovih posledic (potrebe po kirurškem posegu, amputacije), majhne starosti bolnikov s simptomi ergotizma ter hitrega pojava reakcije varnostni profil dihidroergotamina zelo vprašljiv.

Odbor CHMP je obravnaval predloge imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom glede ukrepov za zmanjšanje tveganja. Ti so vključevali omejitev terapevtskih indikacij, priporočila za skrbno spremljanje bolnikov in izdajo neposrednega obvestila zdravstvenim delavcem. Čeprav bi lahko nekateri predlagani ukrepi pomagali pri zgodnjem odkrivanju bolnikov s fibrozo, bi bilo to lahko prepozno, saj so te reakcije včasih ireverzibilne. Odbor je zato izpostavil, da predlagani ukrepi niso zadostni, da bi med zdravljenjem preprečili razvoj fibroze in ergotizma pri nekaterih bolnikih.

Na splošno je odbor CHMP menil, da nobene okoliščine ne upravičujejo izpostavitve bolnika tveganju za fibrozo in ergotizem, saj so podatki o učinkovitosti zelo omejeni.

Razmerje med tveganji in koristmi

Odbor je zaključil, da skladno s členom 116 Direktive 2001/83/ES razmerje med tveganji in koristmi pri zdravilih za peroralno uporabo, ki vsebujejo dihidroergotamin, ni ugodno za preprečevanje migrene, ortostatske hipotenzije in simptomatsko zdravljenje veno-limfatične insuficience.

Razlogi za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom ali njihov začasni umik

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES obravnaval napotitveni postopek za zdravila, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov, pri zadevnih indikacijah;
- odbor je upošteval celotne predložene podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, in ugotovitve znanstveno svetovalne skupine;
- odbor je menil, da morebitne vzročne povezave med fibrotičnimi reakcijami ali ergotizmom in peroralnim dihidroergotaminom ni mogoče izključiti. Razpoložljivi podatki pravzaprav kažejo na tako vzročno povezavo. Odbor je izpostavil resnost teh neželenih učinkov in njihov morebitni smrtni izid;
- odbor meni, da so dokazi o klinično pomembni učinkovitosti peroralnega dihidroergotamina v zvezi s trenutno odobrenimi indikacijami izredno omejeni, zato je zgoraj omenjeno tveganje večje od morebitne koristi za bolnike v zvezi s temi indikacijami;
- odbor je menil, da razmerje med tveganji in koristmi pri zdravilih, ki vsebujejo peroralni dihidroergotamin:
 - ni ugodno za preprečevanje migrenskega glavobola;
 - ni ugodno pri ortostatski hipotenziji;
 - ni ugodno za simptomatsko zdravljenje veno-limfatične insuficience;

zato odbor CHMP skladno s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča:

- spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravili iz Priloge I, ki vsebujejo dihidroergotamin, tako da se iz informacij o zdravilu izbrišejo spodaj navedene indikacije (natančno besedilo za indikacijo se lahko med zdravili in državami razlikuje) ter druge zadevne reference na te indikacije, kadar so kot del dovoljenja za promet z zdravilom odobrene druge terapevtske indikacije:
 - preprečevanje migrenskega glavobola;
 - ortostatska hipotenzija;
 - simptomatsko zdravljenje veno-limfatične insuficience.
- začasni umik dovoljenja za promet z zdravili iz Priloge I, ki vsebujejo dihidroergotamin, če se kot del njihovega dovoljenja za promet z zdravilom neodobrijo druge indikacije. Za preklic začasnega umika morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom ugotoviti specifično populacijo bolnikov, pri kateri so koristi zdravila večje od tveganja.