

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili ali začasni umik dovoljenj za promet z zdravili, kot je primerno, ob upoštevanju odobrenih indikacij za posamezno zdravilo

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo dihidroergotoksin (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 zaprosili, naj poda svoje mnenje o tem, ali je treba dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov, ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali razveljaviti 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.

Dihidroergotoksinijev mesilat je ergot-alkaloid, ki ga poznamo tudi pod imenoma kodergokrinijev mesilat in ergoloidijev mesilat, sestavljen pa je iz enakih delov dihidroergokorninijevega, dihidroergokristinijevega in dihidroergokriptinijevega mesilata. Glavni mehanizem delovanja dihidroergotoksina in drugih ergoloidov trenutno še ni povsem pojasnjen. Dihidroergotoksin deluje kot agonist dopaminergičnih in serotonergičnih receptorjev ter antagonist adrenoreceptorjev alfa. Dihidroergotoksin uravnava koncentracijo živčnih prenašalcev v sinapsi in povečuje dotok krvi v možgane; nekoč je veljalo, da je slednji mehanizem glavni način delovanja, s katerim dihidroergotoksin povzroči klinične učinke.

Od odobrenih indikacij za zdravila, ki vsebujejo dihidroergotoksin, 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):

- simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence);
- dodatno zdravljenje Raynaudovega sindroma;
- dodatno zdravljenje zmanjšane ostrine vida in motenj vidnega polja, za katere se domneva, da so žilnega izvora;
- preprečevanje migrenskega glavobola;

- simptomatsko zdravljenje veno-limfatične insuficience.

Demenca in z demenco povezane indikacije ter akutno zdravljenje migrene ne spadajo v sklop tega napotitvenega postopka.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravili 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 zdravili so prav tako predložili svoje preglede in kritične povzetke vseh spontanah poročil o fibrotičnih reakcijah (srčnih s pljučno arterijsko hipertenzijo ali brez nje, pljučnih, plevralnih, peritonealnih, retroperitonealnih itd.) in ergotizmu pri svojih zdravilih, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov. Če je bilo mogoče, so predložili tudi pregled vseh drugih razpoložljivih podatkov (tj. podatkov iz literature, predkliničnih podatkov in drugih kliničnih podatkov, vključno z epidemiološkimi študijami), primernih za oceno tveganja za fibrozo.

CHMP je proučil vse razpoložljive podatke o varnosti in učinkovitosti dihidroergotoksina.

Klinična učinkovitost

Za oceno učinkovitosti pri indikaciji „*simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence)*“, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podatke za posamezne podkategorije motenj kognitivnih funkcij: prizadetost možganskega žilja z arteriosklerozo, cerebrovaskularna insuficienca in možganska kap; ter drugi vzroki za starostno/senilno okvaro, primarno okvaro ali nikjer drugje opredeljeno okvaro in organski možganski sindrom. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil številne članke, ki obravnavajo klinične študije učinkovitosti, 2 pregleda (zdravniško pismo, 1974, Mc Donald, 1979) in en pregled skupine Cochrane (2009). Pregled skupine Cochrane ni pomemben za ta postopek ocenjevanja, saj se osredotoča na demenco in simptome, značilne za demenco.

Publikacije, ki obravnavajo klinične podatke, so stare (iz obdobja med letoma 1971 in 1995). Večina člankov ni relevantna (publikacije niso bile predložene, študije so bile odprtega tipa in so bile izvedene brez kontrole s placebom in/ali z intravensko uporabo dihidroergotoksinijevega mesilata).

Med pregledom je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal omejitev indikacije na „*simptomatsko zdravljenje kronične kognitivne okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence)*“. Med 19 kliničnimi študijami, ki naj bi podpirale to omejeno indikacijo in v katere so bile vključene heterogene populacije, je bilo nekaj takih, ki niso pokazale pomembnih učinkov dihidroergotoksina. V drugih so se pomembno izboljšali samo nekateri rezultati na lestvici za oceno učinkovitosti. Pomanjkljivosti, kot so veliko število bolnikov, ki so izstopili iz študije, nejasni ali subjektivni kriteriji vrednotenja in majhno število bolnikov, prav tako onemogočajo, da bi na podlagi teh podatkov podali zaključke o učinkovitosti.

Diagnosticiranje in opredelitev vzroka za kognitivne okvare sta težki nalogi za sodobno medicino. S trenutno razpoložljivimi orodji za vrednotenje bolnikov je težko razlikovati med blago ali zmerno

kognitivno okvaro in zgodnjo fazo Alzheimerjeve bolezni ali drugih oblik demence. V takih primerih lahko dajanje dihidroergotoksina zakasni dajanje ustreznega zdravila za demenco.

CHMP je upošteval, da so pri bolnikih v študijah zabeležili različne simptome in domnevne diagnoze, da so učinek v glavnem ocenjevali s subjektivnimi ocenami, da so bili opaženi simptomi zelo raznovrstni in da se rezultati študij med seboj niso ujemali, dolgoročni podatki pa niso pokazali, da bi bil učinek dihidroergotoksina večji kot učinek placeba. CHMP je zato menil, da ni mogoče podati zaključka o učinkovitosti dihidroergotoksina pri indikaciji „adjuvantno simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence)“ ali drugi indikaciji.

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 pomembno vlogo pri simptomatskem zdravljenju kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence). Skupina je izpostavila, da se zahtevana indikacija v klinični praksi ne uporablja več, zato s kliničnega vidika trenutno ni dokazov, da obstaja terapevtska potreba po tej zdravilni učinkovini za zdravljenje kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših.

V zvezi z indikacijo „*dodatno zdravljenje Raynaudovega sindroma*“ je CHMP upošteval, da je indikacija, ki jo zahteva imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, periferna vaskularna bolezen in da je v nekaterih državah članicah dodatno zdravljenje Raynaudovega sindroma za dihidroergotoksin odobreno v okviru omenjene širše indikacije (tj. „periferna vaskularna bolezen“). Vendar pa so v predloženih študijah ocenjevali peroralni dihidroergotoksin pri zelo raznovrstnih venskih boleznih: periferni in cerebrovaskularni insuficienci, kroničnem varikoznem ekcemu, golenji razjedi, varikoznih venah, venskem popuščanju, cerebrovaskularnih lezijah, površinskem tromboflebitisu in potrombotičnih sindromih. Metodološka kakovost študij je bila slaba: študije so bile nenadzorovane, odprtega tipa in brez natančno opredeljenega primarnega opazovanega dogodka za oceno učinkovitosti. Zaradi tega CHMP na podlagi rezultatov teh študij ni mogel podati znanstvenih zaključkov v zvezi s koristmi dihidroergotoksina pri periferni žilni bolezni in posledično tudi zaključkov glede dodatnega zdravljenja Raynaudovega sindroma.

V podporo indikaciji „*dodatno zdravljenje zmanjšane ostrine vida in motenj vidnega polja, za katere se domneva, da so žilnega izvora,*“ je bilo predloženih sedem kliničnih študij. Vse te stare študije so imele metodološke pomanjkljivosti. Pet študij je bilo nenadzorovanih, odprtega tipa in brez natančno opredeljenega primarnega cilja za oceno učinkovitosti, izvedli pa so jih pri bolnikih z raznovrstnimi očesnimi boleznimi. Dve primerjalni študiji, ki ju je opisal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (Orma, 1958 in Vannas, 1958), je zaznamovala slaba metodološka kakovost; poleg tega ni na voljo nobenih podatkov o točni zasnovi ali randomizaciji v različne skupine. Poleg tega je v obeh študijah sodelovalo majhno število bolnikov ($n = 48$ oziroma $n = 62$) in obe sta trajali kratek čas (od 1–5 mesecev oziroma 8 mesecev), kar ni primerno za vrednotenje izida bolezni, ki napredujejo počasi. Na podlagi vse predložene dokumentacije je CHMP zaključil, da imajo študije velike metodološke pomanjkljivosti, ki onemogočajo zaključek o učinkovitosti zdravila.

V zvezi z indikacijo „*preprečevanje migrenskega glavobola*“ dve publikaciji opisujeta dvojno slepo študijo, ki je bila nadzorovana z zdravilno učinkovino, namesto s placebom, v njej pa so primerjali učinek dihidroergokriptina (dihidroergotoksin je sestavljen iz tretjine dihidroergokriptina) z učinkom propranolola in flunarizina. Kljub dejstvu, da sta propranolol in flunarizin odobrena za preprečevanje migrene, zaradi odsotnosti skupine s placebom ni mogoče podati zaključkov o učinkovitosti dihidroergotoksina pri preprečevanju migrene.

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 pomembno 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 zdravljenje za preprečevanje migrene in pri kateri torej obstaja terapevtska potreba po uporabi te učinkovine kot alternativnega/zadnjega zdravljenja.

V podporo indikaciji „*simptomatsko zdravljenje veno-limfatične insuficience*“ niso bili predloženi nobeni podatki, zato CHMP ni mogel podati nobenih zaključkov glede učinkovitosti.

Klinična varnost

Znano je, da lahko derivati ergot-alkaloidov povzročijo fibrozo, še zlasti 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 fibrogenezo. Na splošno lahko spreminjajoča se afiniteta za serotoninergične receptorje pri različnih derivatih ergot-alkaloidov in terapevtskih odmerkih pojasni 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}. Posledično 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 verjeten učinek na prenašalce serotonina.

Podatki o primerih fibroze, o katerih so poročali (n = 9), so preveč omejeni, da bi omogočali trdne zaključke, vendar pa predvsem zaradi odsotnosti drugih vzrokov za nekatere pregledane primere in mehanizma delovanja derivatov ergot-alkaloidov ni mogoče izključiti možnosti, da lahko dihidroergotoksin izzove fibrotične reakcije v retroperitonealnem prostoru, predelu pljuč in predelu srca. Poleg tega so tri od devetih primerov odkrili v francoski raziskavi farmakovigilance, ki so jo opravili leta 2011, kar kaže, da trenutni ukrepi za zmanjšanje tveganja ne zadostujejo za preprečitev tveganja za fibrotične reakcije.

Poleg tega dihidroergotoksin sestoji iz dihidroergokriptina in dihidroergokristina, ki naj bi bila prav tako povezana s pojavom fibrotičnih reakcij.

Na podlagi teh podatkov in farmakološke verjetnosti se ocenjuje, da je dihidroergotoksin povezan s fibrotičnimi reakcijami. Poleg tega je treba izpostaviti resnost teh neželenih učinkov, njihov možen smrtni izid in povečano tveganje za razvoj fibrotične motnje pri dolgotrajni uporabi, skladni z odobrenimi indikacijami.

Navedena niso bila nobena poročila o ergotizmu, vendar je CHMP podvomil o ustreznosti načina zbiranja podatkov (tj. podatki so premalo izčrpni in zato neprepričljivi). CHMP je zlasti izpostavil, da je poleg izraza „ergotizem“ še nekaj drugih priporočenih izrazov, ki so prav tako povezani s simptomi ergotizma (parestezija, mravljinčenje, ščemenje, intestinalna/cerebrovaskularna/periferna ishemija, ishemija jezika, angina pectoris, koronaropatija, bolečina v prsnem košu, navzea, bruhanje, diareja, bolečina v trebuhu, občutek mrazenja, tromboza, možganska kap, gangrena, nekroza, vazokonstrikcija/vazospazem, cianoza, mialgija, mišični krči, bolečina v okončinah, vertigo, hipoestezija, otopelost, glavobol, zmedenost, halucinacije). Poleg tega so v literaturi navedeni hudi primeri simptomov periferne vazokonstrikcije.

CHMP je obravnaval predloge imetnikov dovoljenj za promet z zdravili glede ukrepov za zmanjšanje tveganja. Ti so vključevali spremembo načina izdajanja zdravil, omejitev trajanja zdravljenja pri nekaterih boleznih, kontraindikacijo zdravila pri bolnikih z obstoječo fibrozo ali kontraindikacijo za sočasno uporabo z drugimi zdravili, izdajo neposrednega obvestila zdravstvenim delavcem, ki opozarja na tveganje, kontrolni seznam za predpisovalce ter izvedbo farmakološke študije *in vitro* za afiniteto podrazreda receptorjev 5-HT za zdravilo. Čeprav lahko nekateri od predlaganih ukrepov pomagajo odkriti bolnike z obstoječo fibrozo, zadevna sočasna zdravila in povečano tveganje, je odbor izpostavil, da ukrepi ne zadoščajo za to, da bi preprečili razvoj fibroze in ergotizma med zdravljenjem pri nekaterih bolnikih.

Na splošno je 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 zdravil, ki vsebujejo dihidroergotoksin, ni ugodno za simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence), dodatno zdravljenje Raynaudovega sindroma, dodatno zdravljenje zmanjšane ostrine vida in motenj vidnega polja, za katere se domneva, da so žilnega izvora, preprečevanje migrenskega glavobola ter simptomatsko zdravljenje veno-limfatične insuficience.

Postopek ponovnega pregleda

Potem ko je odbor CHMP med zasedanjem junija 2013 sprejel mnenje, je eden od imetnikov dovoljenj za promet z zdravili, udeleženi v postopku, zahteval ponoven pregled mnenja. V okviru ponovnega pregleda so se osredotočili na ponovno oceno tveganja med tveganji in koristmi dihidroergotoksina pri omejeni indikaciji, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, tj. „*simptomatsko zdravljenje kognitivne okvare pri starejših, izključujoč Alzheimerjevo bolezen in demenco*“.

CHMP je pregledal vse razpoložljive podatke, predložene v podporo koristi in varnosti dihidroergotoksina, ter proučil zgoraj omenjeno omejeno indikacijo, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

CHMP je izpostavil, da „*kronična kognitivna okvara, izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence*,” ni splošno veljavna definicija patološkega stanja, pri katerem naj bi zdravilo imelo koristi. Ponovno je poudaril, da so bile študije, predložene v podporo učinkovitosti dihidroergotoksina, objavljene v sedemdesetih in osemdesetih letih, zaradi česar obstaja možnost pristranskosti publikacij, študije pa so imele tudi več omejitev. Dejansko je heterogenost predloženih študij tako velika, da ni mogoče podati nobenih trdnih zaključkov. CHMP je menil, da te študije niso zagotovile trdnih dokazov o učinkovitosti dihidroergotoksina pri predlagani ciljni populaciji. Poleg tega je bil zaradi dejstva, da so bile te študije opravljene pred mnogimi leti, odbor zaskrbljen zaradi metodoloških pomanjkljivosti, ki so posledica napredka kliničnih raziskovalnih metod in sprememb definicije demence/bolezenskih stanj, ki vodijo v demenco. Zaradi tega še vedno ni jasno, ali je populacija, ki so jo proučevali v izbranih kliničnih študijah, reprezentativna za predlagano indikacijo. Zato zaskrbljenost glede heterogenosti proučevane populacije ostaja. Poleg tega študije, ki so poročale o pozitivnih rezultatih, navajajo izboljšanje različnih parametrov na lestvicah, ki naj bi zajele pomembne vidike motenj kognitivnih funkcij. Uporabljene lestvice so večinoma temeljile na subjektivnem ocenjevanju, in ne na formalnih testiranjih. Končne ocene parametrov, vključenih v ta orodja za vrednotenje, se zelo razlikujejo med posameznimi študijami, zato ni mogoče podati nobenih splošnih zaključkov niti o obsegu morebitnih učinkov niti o kliničnem pomenu.

Na podlagi zgoraj omenjenega je CHMP menil, da predložene študije niso uspele dokazati, da ima dihidroergotoksin klinično pomemben učinek na bolnike s kognitivno okvaro.

CHMP je upošteval, da je incidenca neželenih dogodkov (retroperitonealne fibroze, pljučne fibroze, srčne valvulopatije in ergotizma), o katerih je poročal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, pri uporabi dihidroergotoksina majhna. Vendar pa je CHMP prav tako upošteval, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil samo podatke za svoje zdravilo (Hydergine) in da obstaja verjetnost pomanjkljivega poročanja. CHMP je menil, da je tveganje za fibrotične reakcije in ergotizem, povezane z dihidroergotoksinom, sicer majhno, vendar dokazano, pri čemer gre za hude neželene dogodke z možnim smrtnim izidom.

CHMP je upošteval ukrepe za zmanjšanje tveganja, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Na splošno je CHMP ponovno poudaril, da meni, da ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ne zadoščajo za učinkovito zmanjšanje tveganja za fibrotične reakcije in ergotizem. Fibrotične reakcije so povezane s kronično uporabo derivatov ergot-alkaloidov in čeprav je stopnja poročanja za dihidroergotoksin majhna, je tveganje dovolj resno, da ga ni mogoče spregledati, zlasti ob upoštevanju dejstva, da se dihidroergotoksin lahko uporablja za dolgotrajno zdravljenje pri široki populaciji bolnikov.

Poleg tega je CHMP sklical še en sestanek znanstveno svetovalne skupine, ki je potekal 16. oktobra 2013. Znanstveno svetovalna skupina se je soglasno strinjala, da ni jasne klinične entitete za kognitivno okvaro brez demence (cognitive impairment no dementia – CIND), da so se diagnostična merila in definicije v tem času spremenile in da omenjena ubeseditev ne ustreza sedanji klinično opredeljeni skupini. Znanstveno svetovalna skupina je prav tako menila, da je kakovost podatkov, ki

jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, slaba. Po mnenju znanstveno svetovalne skupine ni vnaprej izključeno, da bi zdravilo lahko bilo učinkovito pri podskupini bolnikov, natančno opredeljeni v skladu s trenutno veljavnimi merili, vendar tega ni mogoče ugotoviti na podlagi predloženih podatkov, ki opisujejo zelo heterogeno skupino bolnikov in parametre rezultatov študij. Na splošno bi zdravilo, raziskovano v prodromalnih fazah demence, moralo izboljšati kognitivno funkcijo, poleg tega pa tudi upočasniti napredovanje v demenco. Na splošno se znanstveno svetovalna skupina ni strinjala z opredelitvijo indikacije in ciljne populacije, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Na podlagi zgoraj navedenega je odbor menil, da je zdravljenje z dihidroergotoksinom povezano s tveganjem za redke, vendar hude fibrotične reakcije in ergotizem. Odbor meni, da so dokazi o klinično pomembni učinkovitosti dihidroergotoksina pri predlagani indikaciji *„simptomatsko zdravljenje kognitivne okvare pri starejših, izključujoč Alzheimerjevo bolezen in demenco,“* zelo omejeni. Zato opažena korist za bolnike pri predlagani indikaciji ne odtehta zgoraj opredeljenega tveganja. Predlagani ukrepi za zmanjšanje tveganja po mnenju odbora ne morejo učinkovito zmanjšati tveganja za izpostavljeni reakciji (fibrozo in ergotizem) pri široki indikaciji, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Posledično je odbor zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo dihidroergotoksin, pri indikaciji *„simptomatsko zdravljenje kognitivne okvare pri starejših, izključujoč Alzheimerjevo bolezen in demenco,“* ni ugodno.

Podlaga 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 vse predložene podatke in utemeljitve, ki so jih podali imetniki dovoljenj za promet z zdravili, ter ugotovitve znanstveno svetovalnih skupin;
- odbor je menil, da morebitne vzročne povezave med fibrotičnimi reakcijami ali ergotizmom in dihidroergotoksinom ni mogoče izključiti. Razpoložljivi podatki pravzaprav kažejo na tako vzročno povezavo. Odbor je izpostavil resnost teh neželenih učinkov in njihov možni smrtni izid;
- odbor meni, da so dokazi o klinično pomembni učinkovitosti dihidroergotoksina pri ocenjenih indikacijah in indikacijah, ki jih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal med ponovnim pregledom, izredno omejeni, zato zgoraj omenjeno tveganje odtehta morebitne koristi za bolnike pri teh indikacijah;
- odbor je potrdil prejšnje mnenje, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo dihidroergotoksin:
 - ni ugodno za simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence) in kasneje predlagano indikacijo *„simptomatsko zdravljenje kognitivne okvare pri starejših, izključujoč Alzheimerjevo bolezen in demenco“,*
 - ni ugodno za dodatno zdravljenje Raynaudovega sindroma,

- ni ugodno za dodatno zdravljenje zmanjšane ostrine vida in motenj vidnega polja, za katere se domneva, da so žilnega izvora,
- ni ugodno za preprečevanje migrenskega glavobola;
- ni ugodno za simptomatsko zdravljenje veno-limfatične insuficience.

Zato je CHMP potrdil mnenje z dne 27. junija 2013 in v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporočil naslednje:

- spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili iz Priloge I, ki vsebujejo dihidroergotoksin, tako da se iz informacij o zdravilu izbrišejo spodaj navedene indikacije (natančno besedilo za indikacijo se lahko med zdravili in državami razlikuje) in druga zadevna sklicevanja na te indikacije, kadar so v sklopu dovoljenja za promet z zdravilom druge odobrene terapevtske indikacije:
 - simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence),
 - dodatno zdravljenje Raynaudovega sindroma,
 - dodatno zdravljenje zmanjšane ostrine vida in motenj vidnega polja, za katere se domneva, da so žilnega izvora,
 - preprečevanje migrenskega glavobola,
 - simptomatsko zdravljenje veno-limfatične insuficience;
- začasni umik dovoljenj za promet z zdravili iz Priloge I, ki vsebujejo dihidroergotoksin, če v sklopu njihovega dovoljenja za promet z zdravilom ni drugih odobrenih indikacij. Za preklic začasnega umika morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom opredeliti specifično populacijo bolnikov, pri kateri koristi zdravila odtehtajo tveganja.