

Bilaga II

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för
godkännandena för försäljning eller i förekommande fall tillfälligt
upphävande av godkännandena för försäljning, med avseende på de
godkända indikationerna för varje läkemedel**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av dihydroergotoxin-innehållande läkemedel (se bilaga I)

Den 18 januari 2012 inledde Frankrike ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för följande ergotderivat-innehållande läkemedel: dihydroergokryptin/koffein, dihydroergokristin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin och nicergolin. Efter en nationell säkerhetsövervakningsgranskning som gjordes 2011 identifierades allvarliga fall av fibros och ergotism i nya spontana anmälningar som rapporterades med vissa av dessa produkter och Frankrike fann att detta säkerhetsproblem inte uppvägs av de begränsade beläggen för effekt. CHMP ombads därför att avge ett yttrande om huruvida godkännandena för försäljning av ergotderivat-innehållande läkemedel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller dras in i samband med följande indikationer:

- Symtomatisk behandling av kronisk patologisk kognitiv och neurosensorisk funktionsnedsättning hos äldre (förutom Alzheimers sjukdom och annan demens)
- Stödjande behandling av claudicatio intermittens vid symtomatisk perifer arteriell ocklusiv sjukdom (PAOD stadium II)
- Stödjande behandling av Raynauds syndrom
- Stödjande behandling av nedsatt synskärpa och synfältsstörningar av troligt vaskulärt ursprung
- Akut retinopati av vaskulärt ursprung
- Profylax av migränhuvudvärk
- Ortostatisk hypotoni
- Symtomatisk behandling av venolymfatisk insufficiens

Dihydroergotoxinmesilat är en ergotalkaloid, även kallad kodergokrinmesilat och ergoloidmesilat, som består av lika delar mesilat av dihydroergokornin, dihydroergokristin och dihydroergokryptin. Den primära verkningsmekanismen för dihydroergotoxin och andra ergoloider är för tillfället oklar. Den verkar som en agonist för dopaminerga och serotonerga receptorer och en antagonist för alfa-adrenoreceptorer. Dihydroergotoxin modulerar de synaptiska signalsubstansnivåerna och ökar blodflödet till hjärnan. Den senare mekanismen antogs tidigare vara den primära verkningsmekanismen med vilken dihydroergotoxin utövar sina kliniska effekter.

Av de godkända indikationerna för dihydroergotoxin-innehållande läkemedel ingår följande i detta hänskjutningsförfarande och är godkända i minst en medlemsstat (indikationens specifika ordalydelse kan variera mellan olika produkter):

- Symtomatisk behandling av kronisk patologisk kognitiv och neurosensorisk funktionsnedsättning hos äldre (förutom Alzheimers sjukdom och annan demens)
- Stödjande behandling av Raynauds syndrom
- Stödjande behandling av nedsatt synskärpa och synfältsstörningar av troligt vaskulärt ursprung
- Profylax av migränhuvudvärk
- Symtomatisk behandling av venolymfatisk insufficiens

Demens och demensrelaterade indikationer, liksom akut migränbehandling, ligger utanför området för detta hänskjutningsförfarande.

Innehavarna av godkännande för försäljning lämnade in alla tillgängliga effektdata från kliniska provningar och observationsstudier, däribland data som tillgängliggjorts efter att det ursprungliga godkännandet för försäljning beviljats. Innehavarna av godkännandet för försäljning lämnade även in egna sammanställningar och kritiska sammanfattningar av alla spontana rapporter om fibrotiska reaktioner (kardiologiska med eller utan pulmonell arteriell hypertoni, pulmonella, pleurala, peritoneala, retroperitoneala, osv.) samt ergotism med deras ergotderivat-innehållande läkemedel. I förekommande fall tillhandahölls en granskning av alla övriga tillgängliga data (dvs. litteratordata, prekliniska data och andra kliniska data, inbegripet epidemiologiska studier) som var relevanta för att utvärdera risken för fibros.

CHMP har beaktat samtliga tillgängliga data om säkerheten och effekten av dihydroergotoxin.

Klinisk effekt

På effektsidan för indikationen "*symtomatisk behandling av kronisk patologisk kognitiv och neurosensorisk funktionsnedsättning hos äldre (förutom Alzheimers sjukdom och annan demens)*" lade innehavaren av godkännande för försäljning fram data efter underområden av de kognitiva funktionssjukdomarna: cerebrovaskulär nedsättning med arterioskleros, cerebrovaskulär insufficiens och stroke; samt andra orsaker med funktionsnedsättning hos äldre/senilitet, primär eller ej i övrigt angiven nedsättning, samt organiskt hjärnsyndrom. Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in ett antal dokument med kliniska effektstudier, två granskningar (läkarskrивelsen, 1974, Mc Donald, 1979) och en granskning av Cochrane (2009). Granskningen av Cochrane är inte relevant för bedömningen eftersom den är inriktad på demens och symtom som överensstämmer med demens.

Publikationerna om kliniska data är gamla (från 1971 till 1995). De flesta av dokumenten är inte relevanta (ej inlämnade publikationer, öppna studier, ej placebokontrollerade och/eller med intravenös användning av dihydroergotoxinmesilat).

Under granskningen har innehavaren av godkännande för försäljning föreslagit att indikationen begränsas till "*symtomatisk behandling av kronisk kognitiv funktionsnedsättning hos äldre (förutom Alzheimers sjukdom och annan demens)*". I de 19 kliniska studier som påstås stödja denna begränsade indikation, och där heterogena populationer ingick, var det vissa som inte uppvisade signifikanta effekter av dihydroergotoxin. I andra var det bara vissa ställen på skalan för bedömning av effekt som förbättrades signifikant. Problem såsom en hög bortfallsnivå, osäkra eller subjektiva utvärderingskriterier och ett litet antal patienter omöjliggör även slutsatser om effekt baserade på dessa data.

Diagnostik och bestämning av ursprunget till kognitiva funktionsnedsättningar är svåra uppgifter för den moderna läkarvetenskapen. Med de nuvarande verktygen för patientutvärdering är det svårt att göra en åtskillnad mellan lindrig eller måttlig kognitiv funktionsnedsättning och tidigt stadium av Alzheimer eller annan demens. I dessa fall kan administrering av dihydroergotoxin fördröja administreringen av en lämplig demensbehandling.

CHMP noterade att patienter i studierna uppvisade varierande symtom eller förmodade diagnoser, att effekt främst bedömdes med subjektiva poäng, att iakttaga symtom var mycket heterogena och resultaten inte konsekventa mellan studierna, samt att långsiktiga data inte talar för en effekt av dihydroergotoxin jämfört med placebo. CHMP ansåg därför att ingen slutsats kunde dras om effekten av dihydroergotoxin som "Adjuvant symtomatisk behandling av kronisk patologisk kognitiv och neurosensorisk funktionsnedsättning hos äldre (förutom Alzheimers sjukdom och annan demens)" eller i en annan indikation.

I december 2012 sammanträdde dessutom en vetenskaplig rådgivande grupp på CHMP:s begäran, under vilken experterna diskuterade, utifrån sina kliniska erfarenheter, huruvida denna substans medverkar i den symtomatiska behandlingen av kronisk patologisk kognitiv och neurosensorisk funktionsnedsättning hos äldre (förutom Alzheimers sjukdom och annan demens). Gruppen betonade att den sökta indikationen inte längre används i klinisk praxis och att det ur klinisk synvinkel inte finns några belägg för närvarande för ett terapeutiskt behov av denna aktiva substans vid behandling av kognitiv och neurosensorisk funktionsnedsättning hos äldre.

För indikationen "*stödjande behandling av Raynauds syndrom*" konstaterade CHMP att den indikation som söktes av innehavaren av godkännande för försäljning är perifer kärlsjukdom och att stödjande behandling av Raynauds syndrom är godkänd för dihydroergotoxin i vissa medlemsstater som del av denna mer allmänna indikation (dvs. "perifer kärlsjukdom"). I de inlämnade studierna bedömdes dock oralt dihydroergotoxin vid mycket heterogena kärlsjukdomar: perifer och cerebrovaskulär insufficiens, kronisk åderbräckseksem, ulcus cruris, åderbräck, venös insufficiens, skador i hjärnans kärl, tromboflebit i de ytliga venerna, post-tromboflebitsyndrom. Dessa studier höll låg metodologisk kvalitet: okontrollerade, med öppen utformning och utan något väldefinierat primärt effektmått. Det var därför inte möjligt för CHMP att dra vetenskapliga slutsatser om nyttan med dihydroergotoxin vid perifer kärlsjukdom baserat på dessa studieresultat, och följaktligen kunde inga slutsatser dras för stödjande behandling av Raynauds syndrom.

För indikationen "*stödjande behandling av nedsatt synskärpa och synfältsstörningar av troligt vaskulärt ursprung*" har sju kliniska studier lämnats in. Alla dessa tidigare studier lider av metodologiska brister. Fem var okontrollerade, med öppen utformning och utan något väldefinierat primärt effektmått, och utfördes på patienter med heterogena ögonsjukdomar. De två jämförande studierna som beskrevs av innehavaren av godkännandet för försäljning (Orma, 1958 och Vannas, 1958) höll låg metodologisk kvalitet, och dessutom saknas information om den exakta utformningen eller randomiseringen i de olika testade grupperna. Båda utfördes dessutom på ett litet antal patienter (n=48 och n=62), och båda var kortvariga studier (1–5 månader respektive 8 månader) vars korta duration anses olämplig för utvärdering av resultatet av långsamt progredierande sjukdomar. Baserat på samtliga inlämnade handlingar fann CHMP att studierna lider av betydande metodologiska brister som omöjliggör alla slutsatser om läkemedlets effekt.

För indikationen "*profylax av migränhuvudvärk*" beskriver två publikationer en dubbelblind, aktiv, ej placebokontrollerad studie om effekten av dihydroergokryptin (dihydroergotoxin består till en tredjedel av dihydroergokryptin) i jämförelse med propranolol och flunarizin. Trots att propranolol och flunarizin

är erkända som profylax av migrän kan ingen slutsats dras om effekten av dihydroergotoxin vid profylax av migrän till följd av avsaknaden av en placebogrupp.

I december 2012 sammanträdde dessutom en vetenskaplig rådgivande grupp på CHMP:s begäran, under vilken experterna diskuterade, utifrån sina kliniska erfarenheter, huruvida denna substans medverkar i profylaxen av migränhuvudvärk. Utifrån sin kliniska erfarenhet ansåg gruppen att det inte finns någon särskild population som kunde dra nytta av behandlingen med denna aktiva substans vid profylax av migränhuvudvärk. Därför fann gruppen att det inte finns någon tydligt definierad population som svarar otillräckligt på standardmässig profylaxbehandling av migränhuvudvärk och där det finns ett terapeutiskt behov av denna substans som alternativ/sista linjens behandling.

Inga data lämnades in till stöd för indikationen "*symtomatisk behandling av venolymfatisk insufficiens*" och CHMP kunde därför inte dra någon slutsats om effekten.

Klinisk säkerhet

Det är ett erkänt faktum att ergotderivat förmår framkalla fibros, i synnerhet hjärtklaffsfibros. Förhållandet mellan fibros och aktivering av serotoninreceptorer, särskilt 5-HT_{2B}-receptorer av ergotderivat, beskrivs utförligt i litteraturen. Agonism till 5-HT_{2B}-receptorer framkallar ett proliferativt svar och mitogenicitet hos de celler som uttrycker receptorn, med fibrogenes som följd. Generellt sett kan den varierande affiniteten för serotoninreceptorer med de olika ergotderivaten och de använda behandlingsdoserna förklara de skillnader som setts vad gäller antalet anmälda fibrotiska reaktioner. Även om det farmakologiskt sett är högst sannolikt att ergotderivat som agerar som 5-HT_{2B}-receptoragonister kan orsaka "serotonerg" klaffsjukdom liknande den som orsakas av carcinoider eller fibrotiska skador i andra vävnader, är det alltså viktigt att komma ihåg att vissa ergotderivat inte är 5-HT_{2B}-receptoragonister. Andra mekanismer som framkallar fibros kan därför inte uteslutas, vilket tyder på ett orsakssamband mellan fibros och agonism av 5-HT_{2A} och 5-HT_{1B}-receptorer och även på en trolig effekt på serotonintransportörer.

Uppgifterna från de rapporterade fallen av fibros (n=9) är alltför få för att tydliga slutsatser ska kunna dras, men dihydroergotoxins förmåga att framkalla fibrotiska reaktioner i det retroperitoneala, pulmonella och kardiella området kan inte uteslutas i synnerhet baserat på att all annan etiologi saknas för vissa av de bedömda fallen och på verkningsmekanismen för ergotderivat. Dessutom rapporterades tre av de nio fallen under den franska säkerhetsövervakningsundersökningen som utfördes 2011, vilket visar att de aktuella riskminimeringsåtgärderna inte tillräckligt förebygger risken för fibrotiska reaktioner.

Dessutom består dihydroergotoxin av dihydroergokryptin och dihydroergokristin, som också tros vara förknippade med induceringen av fibrotiska reaktioner.

Baserat på dessa data och på farmakologisk sannolikhet antas dihydroergotoxin vara förknippat med fibrotiska reaktioner. Dessa biverkningars svårighetsgrad, deras möjliga dödliga utfall och den ökade risken för att patienten utvecklar en fibrotisk sjukdom vid långvarig användning i enlighet med de godkända indikationerna bör även betonas.

Inga rapporter om ergotism förekom, men CHMP ifrågasatte lämpligheten hos datainsamlingsmetoden (dvs. icke uttömmande och därmed svårbedömbär). Mer specifikt menade CHMP att även andra föredragna termer, vid sidan av "ergotism", är relaterade till symtom på ergotism (dvs. parestesi, formikation, krypningar, intestinal/cerebrovaskulär/perifer/tungischemi, angina pectoris, koronaropati, bröstsmärta, illamående, kräkningar, diarré, buksmärta, köldkänsla, trombos, stroke, gangrän, nekros, kärlsammandragning/kärlspasm, cyanos, myalgi, muskelkramp, smärta i extremiteter, svindel, hypostesi, domning, huvudvärk, förvirring, hallucinationer). Dessutom rapporterades flera fall av perifera kärlsammandragande symtom i litteraturen.

CHMP har övervägt förslagen på riskminimeringsåtgärder från innehavarna av godkännande för försäljning. Dessa omfattade ändrad förskrivningsstatus, begränsad behandlingstid vid vissa sjukdomar, kontraindikation av produkten hos patienter med befintlig fibros eller i samband med andra läkemedel, en direkt information till sjukvårdspersonalen (ett DHPC-brev) med betoning av risken, en checklista för förskrivande läkare, och en farmakologisk in vitro-studie för 5-HT-subklassreceptorers affinitet till produkten. Även om vissa av de föreslagna åtgärderna var till hjälp vid identifieringen av patienter med befintlig fibros, relevant samtidig medicinering och ökad risk, påpekade kommittén att dessa inte var tillräckliga för att undvika utveckling av fibros och ergotism hos vissa patienter under behandling.

Generellt sett ansåg CHMP att ingen situation kunde rättfärdiga att en patient utsätts för risken för fibros och ergotism med tanke på de mycket begränsade effektuppgifterna.

Nytta-riskförhållande

Kommittén fann att nytta-riskförhållandet för dihydroergotoxin-innehållande läkemedel inte är gynnsamt i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG för symptomatisk behandling av kronisk patologisk kognitiv och neurosensorisk funktionsnedsättning hos äldre (förutom Alzheimers sjukdom och annan demens), för stödjande behandling av Raynauds syndrom, för stödjande behandling av nedsatt synskärpa och synfältsstörningar av troligt vaskulärt ursprung, för profylax av migränhuvudvärk och för symptomatisk behandling av venolymfatisk insufficiens.

Förnyat prövningsförfarande

Efter att CHMP:s yttrande antagits vid CHMP:s möte i juni 2013 mottogs en begäran om en förnyad prövning från en av innehavarna av godkännande för försäljning som var involverad i förfarandet. Den förnyade prövningen var inriktad på omvärderingen av nytta-riskförhållandet för dihydroergotoxin vid den begränsade indikationen som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning, som är *"symptomatisk behandling av kognitiv funktionsnedsättning hos äldre, förutom Alzheimers sjukdom och demens"*.

CHMP granskade alla tillgängliga data till stöd för nyttan och säkerheten med dihydroergotoxin och övervägde den ovanstående begränsade indikationen som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning.

CHMP betonade att "*kronisk kognitiv funktionsnedsättning förutom Alzheimers sjukdom och annan demens*" inte betraktas som en allmänt accepterad definition av ett patologiskt tillstånd som ska ha nytta av behandling.

CHMP upprepade att studierna som lämnades in till stöd för effekten av dihydroergotoxin gavs ut på 70- och 80-talet, med åtföljande risk för publicerings skevhet, och har flera begränsningar. Faktum är att de inlämnade studiernas heterogenitet gör det omöjligt att dra några tydliga slutsatser. CHMP fann att dessa studier inte tillhandahöll tydliga belägg till stöd för effekten av dihydroergotoxin i den föreslagna målpopulationen. Att dessa studier utfördes för många år sedan väckte även metodologiska farhågor med tanke på vilka framsteg som gjorts inom kliniska forskningsmetoder och hur definitionen av demens/predemenstillstånd har förändrats över tiden. Det är därför fortfarande osäkert huruvida den studerade populationen i de utvalda kliniska studierna är representativ för den föreslagna indikationen. Därför kvarstår farhågorna över den studerade populationens heterogenitet. De som rapporterat positiva resultat hävdar dessutom att olika parametrar har förbättrats inom skalor som är avsedda att infånga viktiga aspekter av nedsatt kognition. De använda skalorna byggde i stort sett på subjektiva bedömningar istället för på formella tester. Utfallet inom de olika delar som ingick i dessa bedömningsverktyg varierar betydligt mellan studierna och inga allmänna slutsatser kan dras, varken om de möjliga effekternas storlek eller om den kliniska relevansen.

Mot denna bakgrund fann CHMP att de inlämnade studierna inte kunde bevisa att dihydroergotoxin har en kliniskt relevant effekt på patienter med kognitiv funktionsnedsättning.

CHMP noterade att incidensen av oönskade händelser (dvs. retroperitoneal fibros, lungfibros, kardiell valvulopati, ergotism) som innehavaren av godkännande för försäljning rapporterat för dihydroergotoxin är låg. Emellertid noterade CHMP även att innehavaren av godkännande för försäljning endast tillhandhöll information om den egna produkten (Hydergine) och att underrapportering är trolig. Även om risken är liten för fibrotiska reaktioner och ergotism i samband med dihydroergotoxin fann CHMP att det har fastställts att dessa oönskade händelser är allvarliga och kan leda till dödlig utgång.

CHMP beaktade de riskminimeringsåtgärder som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning. Sammantaget upprepade CHMP att den inte anser att de riskminimeringsåtgärder som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning effektivt minskar risken för fibrotiska reaktioner och ergotism. Fibrotiska reaktioner har förknippats med kronisk användning av ergotderivat och även om rapporteringsfrekvensen för dihydroergotoxin är låg är risken tillräckligt allvarlig för att inte bortses från, särskilt med tanke på dess potentiella användning vid långvarig behandling i en bred patientpopulation.

Dessutom anordnade CHMP ännu ett möte för den vetenskapliga rådgivande gruppen den 16 oktober 2013. Den vetenskapliga rådgivande gruppen enades enhälligt om att det inte finns någon tydlig klinisk enhet för kognitiv funktionsnedsättning utan demens (CIND, cognitive impairment no dementia), att de diagnostiska kriterierna och definitionerna har förändrats över tiden och att denna ordalydelse inte motsvarar någon nuvarande kliniskt definierad grupp. Den vetenskapliga rådgivande gruppen ansåg vidare att beläggen från innehavaren av godkännande för försäljning höll låg kvalitet. Enligt den vetenskapliga rådgivande gruppen kan det inte på förhand uteslutas att läkemedlet kan vara effektivt i en undergrupp av väldefinierade patienter enligt aktuella kriterier, men detta kan inte

avgöras utifrån den tillhandahållna informationen, i vilken mycket heterogena patientpopulationer och parametrar för studieutfall ingår. Generellt sett skulle ett undersökt läkemedel i demensens prodromalstadier behöva uppvisa förbättrad kognitiv funktion, och dessutom uppskjuten progression till demens. Sammantaget godtog inte den vetenskapliga rådgivande gruppen indikationen och definitionerna av målpopulationen som hade föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning.

Mot denna bakgrund fann kommittén att det finns en risk för sällsynta men allvarliga fibrotiska reaktioner och ergotism i samband med behandling med dihydroergotoxin. Kommittén anser att beläggen för en kliniskt signifikant effekt av dihydroergotoxin vid den föreslagna indikationen "*symtomatisk behandling av kognitiv funktionsnedsättning hos äldre, förutom Alzheimers sjukdom och demens*" är mycket begränsade. Den påvisade nyttan för patienter vid den föreslagna indikationen är därför inte är större än den ovan identifierade risken. Kommittén ansåg inte att de föreslagna riskminimeringsåtgärderna effektivt minskar risken för de två nämnda reaktionerna (fibros och ergotism) vid den breda indikation som föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning. Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för dihydroergotoxin-innehållande läkemedel vid "*symtomatisk behandling av kognitiv funktionsnedsättning hos äldre, förutom Alzheimers sjukdom och demens*" inte är gynnsamt.

Skäl till tillfälligt upphävande/ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Skälen är följande:

- Kommittén övervägde förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för ergotderivat-innehållande läkemedel vid de berörda indikationerna.
- Kommittén har beaktat alla data och skäl som lämnats in av innehavarna av godkännanden för försäljning liksom den vetenskapliga rådgivande gruppernas resultat.
- Kommittén fann att ett potentiellt orsakssamband mellan fibrotiska reaktioner eller ergotism och dihydroergotoxin inte kan uteslutas. Tillgängliga data tyder faktiskt på ett sådant orsakssamband. Svårighetsgraden av sådana biverkningar och deras möjliga dödliga utgång betonas.
- Det är kommitténs uppfattning att beläggen för en kliniskt signifikant effekt av dihydroergotoxin vid de bedömda indikationerna liksom vid den indikation som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning vid den förnyade prövningen är mycket begränsade, varför den ovan identifierade risken är större än den potentiella nyttan för patienter vid dessa indikationer.
- Kommittén vidhöll sitt yttrande om nytta-riskförhållandet för dihydroergotoxin-innehållande läkemedel:
 - Det är inte gynnsamt för symtomatisk behandling av kronisk patologisk kognitiv och neurosensorisk funktionsnedsättning hos äldre (förutom Alzheimers sjukdom och annan demens) och vid den senare föreslagna indikationen "*symtomatisk behandling av kognitiv funktionsnedsättning hos äldre, förutom Alzheimers sjukdom och demens*".
 - Det är inte gynnsamt för stödjande behandling av Raynauds syndrom.

- Det är inte gynnsamt för stödjande behandling av nedsatt synskärpa och synfältsstörningar av troligt vaskulärt ursprung.
- Det är inte gynnsamt för profylax av migränhuvudvärk.
- Det är inte gynnsamt för symtomatisk behandling av venolymfatisk insufficiens.

Därför vidhöll CHMP sitt yttrande av den 27 juni 2013 och rekommenderar, i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG, följande:

- Ändring av villkoren för godkännande för försäljning av dihydroergotoxin-innehållande läkemedel i bilaga I, med borttagning av nedanstående indikationer från produktinformationen (indikationens specifika ordalydelse kan variera mellan olika produkter) liksom alla relevanta hänvisningar till dessa indikationer, när det finns andra godkända behandlingsindikationer som ingår i deras godkännande för försäljning:
 - Symtomatisk behandling av kronisk patologisk kognitiv och neurosensorisk funktionsnedsättning hos äldre (förutom Alzheimers sjukdom och annan demens).
 - Stödjande behandling av Raynauds syndrom.
 - Stödjande behandling av nedsatt synskärpa och synfältsstörningar av troligt vaskulärt ursprung.
 - Profylax av migränhuvudvärk.
 - Symtomatisk behandling av venolymfatisk insufficiens.
- Tillfälligt upphävande av godkännandet för försäljning av dihydroergotoxin-innehållande läkemedel i bilaga I om inga andra godkända indikationer ingår i deras godkännande för försäljning. För att det tillfälliga upphävandet ska upphöra måste innehavarna av godkännandet för försäljning identifiera en specifik patientpopulation hos vilken nyttan med läkemedlet är större än risken.