

Dodatak I

Popis naziva, farmaceutskog(ih) oblika, jačine(a) lijek(ov)a, put(ev)a primjene, nositelj(a) odobrenja u državama članicama

Država članica (u EGP-u)	Nositelj odobrenja	(Zaštićeno) ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene
Austrija	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, Dr. Boehringer-Gasse 5-11, A-1121 Vienna Austria	Effortil comp. - Tropfen	2 mg/ml, 10 mg/ml	oralne kapi, otopina	kroz usta
Austrija	ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH, Albert-Schweitzer- Gasse 3, A-1140 Vienna Austria	DHE "ratiopharm" 2,5 mg - Kapseln	2.5 mg	kapsula s produljenim oslobađanjem, tvrda	kroz usta
Austrija	ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH, Albert-Schweitzer- Gasse 3, A-1140 Vienna Austria	DHE "ratiopharm" 5 mg - Kapseln	5 mg	kapsula s produljenim oslobađanjem, tvrda	kroz usta
Austrija	Amdipharm Ltd. 3, Burlington Road, Temple Chambers, Dublin 4 Ireland	Dihydergot 2,5 mg - Tabletten	2.5 mg	tableta	kroz usta
Austrija	WABOSAN Arzneimittelvertriebs GmbH, Anton Anderer Platz 6/1, A-1210 Vienna Austria	Ergovasan 2 mg/ml - Tropfen	2 mg/ml	oralne kapi, otopina	kroz usta
Austrija	WABOSAN Arzneimittelvertriebs GmbH, Anton Anderer Platz 6/1, A-1210 Vienna Austria	Ergovasan 2,5 mg retard - Kapseln	2.5 mg	kapsula s produljenim oslobađanjem, tvrda	kroz usta

Austrija	WABOSAN Arzneimittelvertriebs GmbH, Anton Anderer Platz 6/1, A-1210 Vienna Austria	Ergovasan 5 mg retard - Kapseln	5 mg	kapsula s produljenim oslobađanjem, tvrda	kroz usta
Belgija	Amdipharm Limited Burlington Road, 3 Dublin 4 Ireland	Dihydergot Forte	2,5 mg	tableta	kroz usta
Belgija	Laboratoires Belges PHARMACOBEL SA Avenue de Scheut 46- 50 1070 Brussels Belgium	Dystonal	2,5 mg	tableta	kroz usta
Finska	Amdipharm Limited Temple Chambers 3 Burlington Road Dublin 4 Ireland	ORSTANORM	2.5 mg	tableta	kroz usta
Francuska	PIERRE FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Billancourt France	IKARAN L.P. 5 mg, comprimé à libération prolongée	5 mg	tableta s produljenim oslobađanjem	kroz usta
Francuska	PIERRE FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Billancourt France	IKARAN, solution buvable en gouttes	0.20 g /100 ml	oralne kapi, otopina	kroz usta

Francuska	UCB PHARMA 420 Avenue Estienne d'Orves Défense Ouest 92700 Colombes France	SEGLOR 2 mg/ml, solution buvable en gouttes	2 mg/ml	oralna otopina	kroz usta
Francuska	UCB PHARMA 420 Avenue Estienne d'Orves Défense Ouest 92700 Colombes France	SEGLOR 5 mg, gélule	5 mg	tvrda kapsula	kroz usta
Francuska	UCB PHARMA 420 Avenue Estienne d'Orves Défense Ouest 92700 Colombes France	SEGLOR LYOC 5 mg, lyophilisat oral	5 mg	oralni liofilizat	kroz usta
Francuska	Alfa Wasserman Pharma SAS 67 rue Anatole France, 92300 Levallois Perret France	TAMIK, capsule	3 mg	meka kapsula	kroz usta
Francuska	AMDIPHARM Temple Chambers 3, Burlington Road DUBLIN 4 IRELAND	DIHYDROERGOTAMINE AMDIPHARM 2 mg/ml, solution buvable	2 mg/ml	oralna otopina	kroz usta
Francuska	AMDIPHARM Temple Chambers 3, Burlington Road DUBLIN 4 Ireland	DIHYDROERGOTAMINE AMDIPHARM 3 mg, comprimé	3 mg	tableta	kroz usta

Njemačka	Amdipharm Limited Temple Chamcers, 3 Burlington Road IRL-Dublin 4 Ireland	Dihydergot plus Lösung zum Einnehmen	2 mg/ 1 ml 10 mg/ 1 ml	otopina	kroz usta
Njemačka	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim Germany	Effortil plus	0.2 g/ 100 ml 1 g/ 100 ml	otopina	kroz usta
Njemačka	Amdipharm Limited Temple Chambers 3 Burlington Road Dublin 4 Ireland	DET MS Tropflösung	2 mg/ 1 ml	otopina	kroz usta
Njemačka	CT Arzneimittel GmbH Lengeder Str. 42 a D-13407 Berlin Germany	Ergotam-CT 2,5mg Retardkapseln	2.5 mg	kapsula s produljenim oslobađanjem	kroz usta
Njemačka	CT Arzneimittel GmbH Lengeder Str. 42 a D-13407 Berlin Germany	Ergotam-CT 5,0mg Retardkapseln	5 mg	kapsula s produljenim oslobađanjem	kroz usta
Njemačka	UCB Pharma GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 D-40789 Monheim Germany	Agit depot sanol	5 mg	kapsula s produljenim oslobađanjem, tvrda	kroz usta
Njemačka	Verla-Pharm Arzneimittel GmbH & Co.KG Hauptstr. 98 D-82327 Tutzing Germany	Verladyn	2 mg/ 1 ml	otopina	kroz usta

Grčka	Amdipharm Ltd. 3 Burlington Road, Temple Chambers, Dublin 4 Ireland	Dihydergot	2.5 mg	tableta	kroz usta
Italija	Teofarma srl Via Fratelli Cervi, 8 27010 Valle Salimbene Pavia Italy	DIIDERGOT	2 mg/ml	oralna otopina	kroz usta
Italija	Teofarma srl Via Fratelli Cervi, 8 27010 Valle Salimbene Pavia Italy	DIIDERGOT	3 mg	tableta	kroz usta
Italija	Acarpia - Servicos Farmaceuticos LDA Rua dos Murcas, 88 Funchal Madeira - Portugal	SEGLOR	5 mg	kapsula s prilagođenim oslobađanjem, tvrda	kroz usta
Luksemburg	Pierre Fabre Médicaments 45, PLACE ABEL GANCE F 92654 BOULOGNE CEDEX France	Ikaran	0.20 g /100 ml	oralna otopina	kroz usta
Luksemburg	Pierre Fabre Médicaments 45, PLACE ABEL GANCE F 92654 BOULOGNE CEDEX France	Ikaran L.P.	5 mg	tablete	kroz usta

Poljska	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy FILOFARM ul. Pułaskiego 39 85-619 Bydgoszcz Poland	Dihydroergotaminum Filofarm	2 mg/g	oralna otopina	kroz usta
Poljska	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy FILOFARM ul. Pułaskiego 39 85-619 Bydgoszcz Poland	DHE - tar	1 mg	tableta	kroz usta
Portugal	Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A. PRT Edifícios Azevedos - Estrada Nacional 117-2, Alfragide 2614-504 Amadora Portugal	Seglor Retard	5 mg	kapsula s produljenim oslobađanjem, tvrda	kroz usta
Slovenija	LEK farmacevtska družba d.d., Verovskova 57, SI-1526 Ljubljana, Slovenia	Ditamin 2,5 mg tablete	2,5 mg	tableta	kroz usta
Španjolska	Amdipharm Limited Temple Chambers 3 Burlington Road Dublin 4 Ireland	DIHYDERGOT COMPRIMIDOS	1 mg	tableta	kroz usta
Švedska	Amdipharm Limited Temple Chambers 3 Burlington Road Dublin 4 Ireland	Orstanorm	2,5 mg	tablete	kroz usta

Švedska	Amdipharm Limited Temple Chambers 3 Burlington Road Dublin 4 Ireland	Orstanorm	5 mg	tablete	kroz usta

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili suspenziju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, ovisno o slučaju, uzimajući u obzir odobrene indikacije za svaki lijek

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijekova koji sadrže dihidroergotamin (vidjeti Dodatak I)

Dana 18. siječnja 2012. godine, Francuska je pokrenula postupak upućivanja sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ za sljedeće lijekove koji sadrže derivate ergota: dihidroergokriptin/kafein, dihidroergokristin, dihidroergotamin, dihidroergotoksin i nicergolin. Nakon nacionalnog farmakovigilancijskog pregleda provedenog 2011. godine, nove spontane prijave zabilježene za pojedine prethodno navedene lijekove identificirale su teške slučajeve fibroze i ergotizma, te je Francuska smatrala da ovo sigurnosno pitanje nije nadmašeno ograničenim dokazom djelotvornosti. Stoga je zatraženo od CHMP-a da iznese mišljenje trebaju li se odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže derivate ergota zadržati, izmijeniti, suspendirati ili ukinuti s obzirom na niže navedene indikacije:

- simptomatsko liječenje kroničnog patološkog kognitivnog i neurosenzoričkog oštećenja u starijih osoba (isključujući Alzheimerovu bolest i druge demencije)
- pomoćno liječenje intermitentne klaudikacije u slučaju simptomatske bolesti perifernih arterija (PAOD stadij II)
- pomoćno liječenje Raynaudovog sindroma
- pomoćno liječenje smanjenja oštine vida i poremećaja vidnoga polja za koje se pretpostavlja da su vaskularnog porijekla
- akutne retinopatije vaskularnog porijekla
- profilaksa migrenske glavobolje
- ortostatska hipotenzija
- simptomatsko liječenje vensko limfne insuficijencije

Dihidroergotamin mesilat (dihidroergotamin - DHE) je polusintetički derivat ergotamina. Dugo se već koristi u liječenju migrene zbog svog vazokonstriktorskog djelovanja, koje je blaže od djelovanja ergotamina. U slučaju preventivnog liječenja migrene, dihidroergotamin primjenjuje se oralno tijekom dugog vremenskog razdoblja. U slučaju akutnog liječenja migrene, lijek se primjenjuje parenteralno ili u obliku spreja za nos zbog slabe bioraspoloživosti nepromijenjenog lijeka oralnoga puta.

Djelotvornost dihidroergotamina u akutnom liječenju napadaja migrene nije predmetom ovog postupka upućivanja i neće se razmatrati. Podjednako tako, djelotvornost dihidroergotamina koji se primjenjuje potkožnom, intramišićnom ili intravenoznom injekcijom ili sprejem za nos nije predmetom ovog postupka upućivanja i neće se razmatrati.

Od odobrenih indikacija za lijekove koji sadrže dihidroergotamin, sljedeće su indikacije predmetom ovog postupka upućivanja i odobrene su od barem jedne države članice (točna formulacija indikacije može varirati od proizvoda do proizvoda):

- profilaksa migrenske glavobolje
- ortostatska hipotenzija
- simptomatsko liječenje vensko limfne insuficijencije

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet (nositelji odobrenja) dostavili su sve dostupne podatke o djelotvornosti iz kliničkih ispitivanja i opservacijskih ispitivanja, uključujući i podatke koji su postali dostupni od trenutka izdavanja prvotnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Nositelji odobrenja dostavili su, također, i svoje vlastite preglede i kritičke sažetke svih spontanih prijava fibrotičkih reakcija (srčanih s ili bez pulmonalne arterijske hipertenzije, pulmonalnih, pleuralnih, peritonealnih, retroperitonealnih, itd.) i ergotizma povezanih s njihovim lijekovima koji sadrže derivate ergota. Ako je bilo moguće dostavljen je pregled svih drugih dostupnih podataka (odnosno bibliografskih podataka, predkliničkih podataka, i ostalih podataka uključujući epidemiološka ispitivanja), koji su relevantni za ocjenu rizika fibroze.

CHMP je razmotrio ukupnost dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti dihidroergotamina.

Klinička djelotvornost

Vezano uz pitanje djelotvornosti za indikaciju „profilaksa migrenske glavobolje“, podaci potječu iz nekoliko randomiziranih, dvostruko slijepih, placebom kontroliranih ispitivanja ili dvostruko slijepih

placebom nekontroliranih otvorenih ispitivanja, od kojih je većina provedena nakon izdavanja prvotnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja bila su zastarjela i načelno nisu provedena u skladu s aktualnom, suvremenom metodologijom. U ispitivanja je uključen mali broj bolesnika, a trajanje liječenja bilo je prekratko. Korišteni parametri kliničke djelotvornosti nisu u skladu s Europskim smjernicama za kliničko istraživanje lijekova koji se koriste za liječenje migrene.

U jedinom novijem, velikom ispitivanju odgovarajućeg dizajna (dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje 5-mjesečnog liječenja) (ispitivanje PROMISE), koje je postalo dostupno nakon izdavanja prvotnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nije pružen dokaz djelotvornosti dihidroergotamina u prevenciji migrene s obzirom da nije bilo statistički značajne razlike između dihidroergotamina i placeba. Ukupno su liječene 363 osobe dihidroergotaminom ili placebom tijekom 4 mjeseca nakon 1 mjeseca „run-in“ razdoblja s placebom. Učestalost napadaja migrene (primarni kriterij djelotvornosti) nije bila statistički značajna (grupa koja je primala dihidroergotamin ($-1,84 \pm 1,55$) u donosu na grupu koja je primala placebo ($-1,67 \pm 1,49$) ($p=0,220$)). Razlika nije bilo statistički značajna za određeni postotak odgovarača (61,1% u grupi koja je primala dihidroergotamin u odnosu na 55,9% u grupi koja je primala placebo).

Izvršena je post-hoc analiza u podgrupi bolesnika ($n=288$) s funkcionalnim hendikepom i smanjenom kvalitetom života (QOL) (definirano kvalitetom života specifičnom za migrenu, MSQ<80). Nakon 4 mjeseca liječenja učestalost napadaja smanjila se za $2,0 \pm 1,6$ (-60,0 %) s dihidroergotaminom u odnosu na $1,7 \pm 1,5$ (-48,8%) s placebom ($p=0,014$ za relativne varijacije). U podgrupi bolesnika s nepromijenjenim QOL nije uočeno značajno poboljšanje u odnosu na placebo. Djelotvornost dihidroergotamina u prevenciji migrene u ovom ispitivanju nije prikazana uzimajući u obzir da ne postoji statistički značajna razlika između dihidroergotamina i placeba s obzirom na smanjenje učestalosti napadaja migrene (primarni kriterij djelotvornosti) u ukupnoj populaciji.

Bibliografski podaci ukazuju na moguću djelotvornost oralnog dihidroergotamina u profilaksi migrene, no konačan znanstveni dokaz i dalje je neuvjerljiv. Postoji malo dokaza iz dvostrukih slijepih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja, te jednoobrazna slika djelotvornosti oralnog ergotamina u usporedbi s placebom ili drugim tvarima u prevenciji migrene ne proizlazi iz ovih ispitivanja s obzirom da su ispitivanja prijavila pozitivne i negativne rezultate.

Zaključno, ispitivanja koja su proveli nositelji odobrenja nisu provedena u skladu sa suvremenom metodologijom. Uključen je mali broj bolesnika, a trajanje liječenja je prekratko. U jedinom novijem, velikom ispitivanju odgovarajućeg dizajna (ispitivanje PROMISE) nema statistički značajne razlike između dihidroergotamina i placeba s obzirom na smanjenje učestalosti napadaja migrene (primarni kriterij djelotvornosti) u ukupnoj populaciji.

Nadalje, znanstvena savjetodavna grupa (SAG) sazvana je u prosincu 2012. godine na zahtjev CHMP-a, tijekom koje su stručnjaci, na temelju svojeg kliničkog iskustva, raspravljali igra li ova tvar značajnu ulogu u profilaksi migrenske glavobolje. Na temelju kliničkog iskustva grupa smatra da ne postoji posebna populacija koja bi imala koristi od liječenja s ovom djelatnom tvari u profilaksi migrenske glavobolje. Stoga je mišljenje grupe da ne postoji jasno definirana populacija, koja nezadovoljavajuće odgovara na standardnu profilaksu migrene, kada postoji terapijska potreba za ovom tvari kao alternativno liječenje/posljednja opcija.

Za indikaciju „*ortostatska hipotenzija*“, CHMP smatra da su dostavljena ispitivanja slabe metodičke kvalitete: to su bila uglavnom nekontrolirana istraživanja sa samo 1 dvostruko slijepim ispitivanjem, no mali brojem bolesnika. Pojedina ispitivanja ocjenjivala su put injekcije ili doze veće od preporučenih (do 42 mg dnevno, umjesto 10 mg dnevno). Populacija bolesnika bila je heterogena ili bolesnici s hipotenzijom koja je inducirana liječenjem psihotropnim lijekovima. Čini se da je u ovim ispitivanjima dihidroergotamin djelovao u određenoj mjeri samo na putu injekcije ili pri dozama većima od odobrene doze. Čini se da su odobrene oralne doze imale slabo ili nikakvo djelovanje zbog male bioraspodivnosti lijeka.

Samo jedno ispitivanje, Thulesius (1986.), prikazalo je značajno smanjenje neposrednog pada u krvnom tlaku nakon ustajanja s 10 mg dihidroergotamina po danu u usporedbi s placebom u bolesnika s hipotenzijom koja je inducirana liječenjem psihotropnim lijekovima, te je postalo dostupno nakon prvotnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet. CHMP smatra dizajn ovog ispitivanja prihvatljivim (odnosno kontrolirano, randomizirano, dvostruko slijepo), no smatra veličinu ispitivanja malom ($n=58$). Nadalje, bolesnici su uključeni ako su pokazali smanjenje sistoličkog krvnog tlaka veće od 10 mmHg, što ne udovoljava utvrđenoj definiciji ortostatske hipotenzije (najmanje 20 mm Hg ispod osnovne

vrijednosti). Sistolički krvni tlak placebo grupe i grupe koja je uzimala dihidroergotamin razlikovao se već u osnovnoj vrijednosti. Djelotvornost je ocijenjena usporedbom mjerenja apsolutnog krvnog tlaka nakon liječenja, a ne usporedbom razlika između krvnog tlaka u ležećem i stajaćem položaju, što se ne smatra prihvatljivim. CHMP je također naveo da populacija ispitivanja, koja se sastojala samo od bolesnika oboljelih od ortostatske hipotenzije inducirane lijekom, nije reprezentativna za donošenje zaključaka o djelotvornosti dihidroergotamina u ukupnoj populaciji bolesnika oboljelih od ortostatske hipotenzije.

CHMP je također napomenuo stajalište nekoliko nositelja odobrenja da ne postoji dovoljno dokaza koji podržavaju indikaciju oralnog dihidroergotamina za ortostatsku hipotenziju.

Nadalje, znanstvena savjetodavna grupa (SAG) sazvana je u prosincu 2012. godine na zahtjev CHMP-a, tijekom koje su stručnjaci, na temelju svojeg kliničkog iskustva, raspravljali igra li ova tvar značajnu ulogu u liječenju ortostatske hipotenzije. Na temelju kliničkog iskustva grupa je smatrala da se dihidroergotamin koristio samo rijetko za liječenje ortostatske hipotenzije bez jasne koristi za bolesnike. Nadalje, korištena je intravenozna formulacija lijeka, a ne oralna formulacija koja je predmetom postupka upućivanja. Stoga, grupa je bila mišljenja da na temelju dostupnih dokaza ne postoji potreba za ovom tvari s obzirom da nema jasnog podskupa bolesnika koji bi imali koristi od nje.

Za indikaciju „*simptomatsko liječenje venske limfne insuficijencije*“ proveden je vrlo mali broj ispitivanja. Otvoreno ispitivanje (Wenzel-E et al, 1989.), koje je postalo dostupno nakon izdavanja prvotnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, razmatra uporabu dihidroergotamina za vensku insuficijenciju. Dvanaest bolesnika, koji su bolovali od periferne venske insuficijencije, liječeni su prvo intravenoznim dihidroergotaminom nakon čega je slijedila oralna primjena dihidroergotamina jednom tjedno. Iako je demonstrirano značajno smanjenje u venskom kapacitetu, kapilarnom protoku eritrocita i vršnom protoku reaktivne hiperemije, CHMP nije mogao donijeti zaključak o djelotvornosti dihidroergotamina zbog vrlo male grupe na kojoj je provedeno ispitivanje, nekontroliranog dizajna i drugih metodoloških ograničenja.

Dostavljena ispitivanja su stara i slabe metodičke kvalitete: nekontrolirana, otvorenog dizajna, s malim brojem bolesnika (n=12 u Wenzel, 189., najnovije ispitivanje). Pojedina su ispitivanja provedena intravenoznom primjenom, što nije predmetom ovog postupka upućivanja za dihidroergotamin. Bolest bolesnika nije dobro definirana kao ni završne točke djelotvornosti. Relevantnost kliničkih završnih točaka je upitna. CHMP je naglasio stav nekoliko nositelja odobrenja da ne postoji dovoljno dokaza koji idu u prilog indikaciji oralnog dihidroergotamina za simptomatsko liječenje venske limfne insuficijencije, te je mišljenja da se znanstveni zaključci ne mogu donijeti u svezi djelotvornosti dihidroergotamina na temelju ovih ispitivanja.

Klinička sigurnost

Prepoznata je sposobnost derivata ergota za induciranje fibroze, a posebice fibroze srčanog zalistka. U literaturi je dostupan opsežan opis odnosa između fibroze i aktivacije serotoninergijskog receptora, posebice 5-HT_{2B} receptora, derivatima ergota. Agonizam 5-HT_{2B} receptora inducira proliferativan odgovor i mitogenost stanica, koju ispoljava ovaj receptor, što rezultira fibrogenozom. Ukupno gledano, varirajući afinitet serotonininskih receptora s različitim derivatima ergota i terapijskim dozama koje se koriste, može objasniti razlike uočene u prijavljenim stopama za fibrotičke reakcije. Stoga, čak i ako je farmakološki vrlo plauzibilno da derivati ergota, koji djeluju kao agonisti 5-HT_{2B} receptora, mogu inducirati „serotoninergijsku“ bolest zalistka sličnu onoj koju induciraju karcinoidni tumori ili fibrotičke lezije drugih tkiva, treba upamtiti da pojedini derivati ergota nisu agonisti 5-HT_{2B} receptora. Stoga, se ne mogu isključiti drugi mehanizmi koji induciraju fibrozu, što nagovještava kauzalnu vezu između fibroze i agonizma 5-HT_{2A} i 5-HT_{1B} receptora, te također plauzibilan učinak na serotonininski prijenosnik.

Vezano uz prijavljene slučajeve, CHMP uočio je problem s nedostatnim prijavljivanjem za ovaj lijek, ako se uzme u obzir razdoblje tijekom kojeg je lijek u prometu. U premalo prijava o nuspojavama može se posumnjati s obzirom da:

- se nuspojave s tvari stavljenom u promet za dugoročno uzimanje načelno manje prijavljuju,
- je fibroza spomenuta u nekoliko aktualnih europskih sažetaka opisa svojstava lijeka (SmPC) i očekivane reakcije su uvijek premalo prijavljivane
- je fibroza također spor i neprimjetan odgovor koji nastupa nakon dugog razdoblja liječenja i stoga često s kasnom dijagnozom.

Nadalje, podaci o sigurnosti koje su dostavili nositelji odobrenja nisu bili potpuni (vremenski odmak između razdoblja pregleda i razdoblja stavljanja lijeka u promet) te se ne može isključiti da ne nedostaju slučajevi prijavljeni s njihovim lijekovima.

Načelno se za 8 slučajeva fibrotičkih nuspojava iz francuskog ispitivanja provedenog 2011. godine i 50 slučajeva od 75 slučajeva, koje su prijavili nositelji odobrenja, smatralo da su potencijalno povezani s dihidroergotaminom, uključujući 24 slučaja sa čimbenikom zabune. Jedan slučaj je zamijenjen anamnezom, a u 25 slučajeva prijavljeni su lijekovi koji mogu izazvati iste nuspojave: benfluoreks (4 slučaja), deksfenfuramin (4 slučaja), pergolid (1 slučaj), beta blokera (9 slučajeva), fenofibrat (2 slučaja) i lijek koji sadrži derivat ergota (8 slučajeva). Poznato je da ovi lijekovi, koji mogu izazvati iste nuspojave, mogu uzrokovati fibrozu. U pojedinoj objavljenoj literaturi, ovi se lijekovi smatraju etiologijom retroperitonealne fibroze ((P. Meier et al, *La fibrose rétropéritonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 n° 4 2003, str. 173-180*)).

U prijavljenim slučajevima, dihidroergotamin je većinom indiciran za migrenu ili glavobolju (30 bolesnika), te se koristi s preporučenim dnevnim dozama. Kako je očekivano, fibroza je nastupila većinom u ženskih bolesnika (68%) nakon dugotrajnog liječenja dihidroergotaminom (prosječno 9,1 godinu), a najčešće prijavljivani tip fibrotičke reakcije bio je retroperitonealan (36 %), nakon čega slijedi srčani (30%) i pleuralni (18%).

Gotovo svi slučajevi su bili ozbiljni (u 93% slučajeva prijavljena je ozbiljnost) te je prekinuto liječenje dihidroergotaminom u 91% slučajeva (za koje su dostupne informacije), a u 57% ovih slučajeva kao ishodi su prijavljeni poboljšanje ili oporavak. No, CHMP je napomenuo da je u većini ovih bolesnika uočeno poboljšanje ili oporavak nakon liječenja kortikosteroidima ili kirurškog zahvata (zamjena zaliska), te je u većini slučajeva poboljšanje navedeno na temelju kliničkih simptoma (bez skeniranja).

Zaključno, s obzirom na teško rano dijagnosticiranje (kasni simptomi) slučajeva prijavljenih za reakciju i vjerojatno su premalo prijava, te uporabu lijeka u odobrenoj dozi, uz plauzibilan farmakološki profil, dihidroergotamin se smatra usko povezanim s rizikom od fibrotičke reakcije. Uz to, s obzirom da je fibroza ozbiljna reakcija opasna po život, uočena nakon dugotrajnog liječenja dihidroergotaminom (lijek koji se koristi za indikacije koje zahtijevaju dugotrajno liječenje), ovo ima učinak na profil omjera koristi i rizika lijekova.

Nadalje, 8 novih spontanijih prijava zabilježeno je tijekom francuskog istraživanja provedenog 2011. godine, koji pokazuju da mjere za smanjivanje rizika, koje su trenutno na snazi nisu dostatne kako bi se spriječio razvoj fibrotičkih reakcija.

Vezano uz rizik od ergotizma, pregled slučajeva koje su dostavili nositelji odobrenja nisu bili iscrpni i metodologija koja se koristila za pronalazak slučajeva ergotizma bila je nejasna za većinu nositelja odobrenja. Određeni simptomi povezani s ergotizmom mogli su biti zamijenjeni s migrenskim simptomima te stoga nisu prijavljeni kao nuspojave na lijek. No, nositelji odobrenja prijavili su ukupno 134 slučaja ergotizma ili simptoma potencijalno povezanih s ergotizmom.

Ergotizam je ozbiljna reakcija, koja u rijetkim prijavljenim slučajevima rezultira važnim sekvelama nakon kojih slijedi primjerice amputacija ili resekcija kolona. Ova reakcija nastupa u mladih bolesnika (prosječna dob prijavljenih slučajeva: 41 godina), s kratkim vremenom pojave nakon početka uzimanja dihidroergotamina (manje od 2 mjeseca, srednje: 2 dana). Naglašena je ozbiljnost ovih nuspojava i njihov mogući smrtonosni ishod.

Simptomi ergotizma navedeni su u dijelovima 4.8, 4.9 svih sažetaka opisa svojstava lijeka, a ergotizam je definiran u dijelu 4.4 kao posljedica produžene uporabe dihidroergotamina ili velike doze. Za sve je lijekove kontraindicirana istovremena uporaba CYP3A inhibitora s dihidroergotaminom (dio 4.5), te je za druge kontraindicirana istovremena uporaba s vazokonstriktivnim sredstvom. No, više od polovice slučajeva prijavljenog ergotizma opisano je izvan konteksta predoziranja ili bez uporabe kontraindiciranog lijeka. Nadalje, broj prijavljenih slučajeva s kontraindiciranim istovremenim lijekovima otkriva da informacije sadržane u sažetku opisa svojstava lijekova nisu dostatne kako bi se izbjeglo izlaganje bolesnika ozbiljnog rizika ergotizma.

Zaključno, ergotizam je nuspojava lijekova koji sadrže derivate ergota, za koju je poznato da nastupa u kontekstu predoziranja ili interakcije. No, s obzirom na broj slučajeva prijavljenih s dihidroergotaminom, za simptome povezane s ergotizmom (usprkos izglednim manjkavim slučajevima), čak i ako se dihidroergotamin koristi kako je preporučeno (bez predoziranja, bez kontraindiciranih lijekova i kratko vrijeme liječenja), visoku farmakološku plauzibilnost i sugestivnu kronologiju u većini slučajeva, smatra se da su bolesnici izloženi velikom riziku od ergotizma prilikom liječenja dihidroergotaminom. Nadalje, uzimajući u obzir ozbiljnost ergotizma i njegovih posljedica (sekvele, potrebe za kirurškim zahvatom, amputacije), mlada dob bolesnika sa simptomima ergotizma i kratko vrijeme pojave reakcije, vrlo je upitan sigurnosni profil dihidroergotamina.

CHMP je razmotrio prijedlog nositelja odobrenja za mjere za smanjivanje rizika, koje uključuju ograničavanje terapijskih indikacija, preporuku pažljivog praćenja bolesnika i izdavanje pisma upućenog zdravstvenim djelatnicima. Iako pojedine predložene mjere mogu pomoći pri ranoj identifikaciji bolesnika s fibrozom, može biti prekasno s obzirom da su ove reakcije ireverzibilne. Stoga je Povjerenstvo naglasilo da predložene mjere nisu dostatne kako bi se izbjeglo da pojedini bolesnici razviju fibrozu i ergotizam tijekom liječenja.

Načelno, mišljenje je CHMP-a da niti jedna situacija ne može opravdati izlaganje bolesnika riziku od fibroze i ergotizma uzimajući u obzir vrlo ograničene podatke o djelotvornosti.

Omjer koristi i rizika

Povjerenstvo je zaključilo da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže dihidroergotamin nije povoljan sukladno članku 116. Direktive 2001/83/EC za profilaksu migrenske glavobolje, ortostatsku hipotenziju i za simptomatski liječenje vensko limfne insuficijencije.

Razlozi za suspenziju/varijaciju uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Budući da

- Povjerenstvo je razmotrilo postupak sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EC za lijekove koji sadrže derivate ergota u predmetnim indikacijama.
- Povjerenstvo je razmotrilo sve podnijete podatke koje su dostavili nositelji odobrenja i zaključak znanstvene savjetodavne grupe.
- Povjerenstvo smatra da se ne mogu isključiti potencijalne kauzalne poveznice između fibrotičkih reakcija ili ergotizma i oralnog dihidroergotamina. Dostupni su podaci u stvari indikativni za takav kauzalni odnos. Naglašena je ozbiljnost ovakvih nuspojava i njihov mogući smrtonosni ishod.
- Povjerenstvo je mišljenja da su dokazi klinički značajne djelotvornosti oralnog dihidroergotamina za trenutno ocjenjene indikacije vrlo ograničeni, te stoga identificirani rizici nadmašuju potencijalne koristi za bolesnike u ovim indikacijama.
- Povjerenstvo smatra da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže oralni dihidroergotamin:
 - nije povoljan za profilaksu migrenske glavobolje.
 - nije povoljan za ortostatsku hipotenziju.
 - nije povoljan za simptomatsko liječenje vensko limfne insuficijencije.

Stoga, u skladu sa člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, CHMP preporučuje:

- izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže dihidroergotamin navedenih u Dodatku I kako bi se obrisale niže navedene indikacije (specifična formulacija indikacija može varirati od proizvoda do proizvoda i od države do države) kao i bilo koja relevantna referenca na ove indikacije, kada postoje druge terapijske indikacije odobrene kao dio njihovog odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
 - profilaksa migrenske glavobolje.
 - ortostatska hipertenzija.
 - simptomatsko liječenje vensko limfne insuficijencije.

- Suspenzija odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže dihidroergotamin, a koji su navedeni u Dodatku I u slučaju da ne postoje druge indikacije, odobrava se kao dio odobrenja za stavljanje ovih lijekova u promet. Da bi se ukinula suspenzija, nositelji odobrenja moraju identificirati određenu populaciju bolesnika, za koju koristi nadmašuju rizik.

Dodatak III

Izmjene odgovarajućih dijelova sažetaka opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku

A. SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

4.1 Terapijske indikacije

[trenutno odobrene indikacije niže navedene moraju se izbrisati (specifičan način opisa indikacija može se razlikovati od lijeka do lijeka)]

- Profilaksa migrenske glavobolje
- Ortostatska hipotenzija
- Simptomatsko liječenje veno-limfatične insuficijencije

Sve reference na gore navedene indikacije moraju se izbrisati iz svih ostalih odgovarajućih dijelova sažetaka opisa svojstava lijeka.

B. UPUTA O LIJEKU

Sve reference na gore navedene indikacije moraju se izbrisati iz odgovarajućih dijelova uputa o lijeku.

Dodatak IV

Uvjeti za ukidanje suspenzije odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Uvjeti za ukidanje suspenzije odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Nacionalna nadležna tijela države(a) članice(a) ili referentne(ih) države(a) članice(a), ako je primjenjivo, treba(ju) osigurati da nositelj(i) odobrenja ispuni(e) sljedeće uvjete:

Nositelji odobrenja trebaju identificirati specifičnu populaciju bolesnika za koju koristi lijeka nadmašuju rizike.