Anexo I

Lista das denominações, forma(s) farmacêutica(s), dosagem(ns), via(s) de administração do(s) medicamento(s), do(s) titular(es) da(s) autorização(ões) de introdução no mercado nos estados-membros

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
Áustria	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, Dr. Boehringer-Gasse 5-11, A-1121 Vienna Austria	Effortil comp. - Tropfen	2 mg/ml, 10 mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Áustria	ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 3, A-1140 Vienna Austria	DHE "ratiopharm" 2,5 mg - Kapseln	2.5 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Áustria	ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 3, A-1140 Vienna Austria	DHE "ratiopharm" 5 mg – Kapseln	5 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Áustria	Amdipharm Ltd. 3, Burlington Road, Temple Chambers, Dublin 4 Ireland	Dihydergot 2,5 mg - Tabletten	2.5 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	WABOSAN Arzneimittelvertriebs GmbH, Anton Anderer Platz 6/1, A-1210 Vienna Austria	Ergovasan 2 mg/ml - Tropfen	2 mg/ml	Gotas orais, solução	Via oral
Áustria	WABOSAN Arzneimittelvertriebs GmbH, Anton Anderer Platz 6/1, A-1210 Vienna Austria	Ergovasan 2,5 mg retard - Kapseln	2.5 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral

Áustria	WABOSAN Arzneimittelvertriebs GmbH, Anton Anderer Platz 6/1, A-1210 Vienna Austria	Ergovasan 5 mg retard - Kapseln	5 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Bélgica	Amdipharm Limited Burlington Road, 3 Dublin 4 Ireland	Dihydergot Forte	2,5 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	Laboratoires Belges PHARMACOBEL SA Avenue de Scheut 46-50 1070 Brussels Belgium	Dystonal	2,5 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	Amdipharm Limited Temple Chambers 3 Burlington Road Dublin 4 Ireland	ORSTANORM	2.5 mg	Comprimido	Via oral
França	PIERRE FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Billancourt France	IKARAN L.P. 5 mg, comprimé à libération prolongée	5 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
França	PIERRE FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Billancourt France	IKARAN, solution buvable en gouttes	0.20 g /100 ml	Gotas orais, solução	Via oral

França	UCB PHARMA 420 Avenue Estienne d'Orves Défense Ouest 92700 Colombes France	SEGLOR 2 mg/ml, solution buvable en gouttes	2 mg/ml	Solução oral	Via oral
França	UCB PHARMA 420 Avenue Estienne d'Orves Défense Ouest 92700 Colombes France	SEGLOR 5 mg, gélule	5 mg	Cápsula	Via oral
França	UCB PHARMA 420 Avenue Estienne d'Orves Défense Ouest 92700 Colombes France	SEGLOR LYOC 5 mg, lyophilisat oral	5 mg	Liofilizado oral	Via oral
França	Alfa Wasserman Pharma SAS 67 rue Anatole France, 92300 Levallois Perret France	TAMIK, capsule	3 mg	Cápsula mole	Via oral
França	AMDIPHARM Temple Chambers 3, Burlington Road DUBLIN 4 IRELAND	DIHYDROERGOTAMINE AMDIPHARM 2 mg/ml, solution buvable	2 mg/ml	Solução oral	Via oral
França	AMDIPHARM Temple Chambers 3, Burlington Road DUBLIN 4 Ireland	DIHYDROERGOTAMINE AMDIPHARM 3 mg, comprimé	3 mg	Comprimido	Via oral

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

Grécia	Amdipharm Ltd. 3 Burlington Road, Temple Chambers, Dublin 4 Ireland	Dihydergot	2.5 mg	Comprimido	Via oral
Itália	Teofarma srl Via Fratelli Cervi, 8 27010 Valle Salimbene Pavia Italy	DIIDERGOT	2 mg/ml	Solução oral	Via oral
Itália	Teofarma srl Via Fratelli Cervi, 8 27010 Valle Salimbene Pavia Italy	DIIDERGOT	3 mg	Comprimido	Via oral
Itália	Acarpia - Servicos Farmaceuticos LDA Rua dos Murcas, 88 Funchal Madeira - Portugal	SEGLOR	5 mg	Cápsula de libertação modificada	Via oral
Luxemburgo	Pierre Fabre Médicaments 45, PLACE ABEL GANCE F 92654 BOULOGNE CEDEX France	Ikaran	0.20 g /100 ml	Solução oral	Via oral
Luxemburgo	Pierre Fabre Médicaments 45, PLACE ABEL GANCE F 92654 BOULOGNE CEDEX France	Ikaran L.P.	5 mg	Comprimido	Via oral

Polónia	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy FILOFARM ul. Pułaskiego 39 85-619 Bydgoszcz Poland	Dihydroergotaminum Filofarm	2 mg/g	Solução oral	Via oral
Polónia	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy FILOFARM ul. Pułaskiego 39 85-619 Bydgoszcz Poland	DHE - tar	1 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A. PRT Edifícios Azevedos - Estrada Nacional 117-2, Alfragide 2614-504Amadora Portugal	Seglor Retard	5 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Eslovénia	LEK farmacevtska družba d.d., Verovskova 57, SI-1526 Ljubljana, Slovenia	Ditamin 2,5 mg tablete	2,5 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Amdipharm Limited Temple Chambers 3 Burlington Road Dublin 4 Ireland	DIHYDERGOT COMPRIMIDOS	1 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	Amdipharm Limited Temple Chambers 3 Burlington Road Dublin 4 Ireland	Orstanorm	2,5 mg	Comprimido	Via oral

Suécia	Amdipharm Limited Temple Chambers 3 Burlington Road Dublin 4 Ireland	Orstanorm	5 mg	Comprimido	Via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado ou para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado, conforme aplicável, tendo em conta as indicações aprovadas para cada medicamento

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo di-hidroergotamina (ver Anexo I)

Em 18 de janeiro de 2012, a França desencadeou um procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os seguintes medicamentos contendo derivados da ergotamina: di-hidroergocriptina/cafeína, di-hidroergocristina, di-hidroergotamina, di-hidroergotoxina e nicergolina. Na sequência de uma revisão nacional da farmacovigilância realizada em 2011, novas notificações espontâneas comunicadas com alguns desses medicamentos identificaram casos graves de fibrose e ergotismo e a França considerou que esta preocupação de segurança não era superada pelas limitadas evidências de eficácia. Por conseguinte, foi solicitado ao CHMP que desse o seu parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo derivados da ergotamina deviam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas em relação às seguintes indicações:

- Tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurossensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências),
- Tratamento auxiliar da claudicação intermitente na doença oclusiva arterial periférica sintomática (DAOP estadio II),
- Tratamento auxiliar da doença de Raynaud,
- Tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem presumivelmente vascular,
- Retinopatias agudas de origem vascular,
- Profilaxia da enxaqueca,
- Hipotensão ortostática,
- Tratamento sintomático da insuficiência veno-linfática.

O mesilato de di-hidroergotamina (di-hidroergotamina - DHE) é um derivado semissintético da ergotamina. Há muito que é utilizado no tratamento da enxaqueca em virtude da sua atividade vasoconstritora, que é mais ligeira do que a da ergotamina. No tratamento preventivo de enxaqueca, a di-hidroergotamina é administrada oralmente por um longo período de tempo. No tratamento agudo de enxaqueca, é administrada parentericamente ou na forma de pulverização nasal devido à baixa biodisponibilidade do fármaco inalterado pela via oral.

A eficácia da di-hidroergotamina no tratamento agudo de crises de enxaqueca não se enquadra no âmbito deste procedimento de consulta, pelo que não será discutida. Da mesma forma, a eficácia da di-hidroergotamina administrada por injeção subcutânea, intramuscular ou intravenosa ou por pulverização intranasal não se enquadra no âmbito deste procedimento de consulta, pelo que não será discutida.

Das indicações aprovadas para os medicamentos contendo di-hidroergotamina, as que se enquadram no âmbito deste procedimento de consulta e que estão aprovadas em pelo menos um Estado-Membro são as seguintes (a redação específica da indicação poderá variar consoante o medicamento):

- profilaxia da enxaqueca,
- hipotensão ortostática,
- tratamento sintomático da insuficiência veno-linfática.

Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (titulares das AIM) apresentaram todos os dados de eficácia disponíveis de ensaios clínicos e estudos observacionais, incluindo dados que se tornaram disponíveis desde que a Autorização de Introdução no Mercado foi inicialmente concedida. Os titulares das AIM apresentaram igualmente as suas próprias descrições gerais e resumos de todos os relatos espontâneos de reações fibróticas (cardíacas com ou sem hipertensão arterial pulmonar, pulmonares, pleurais, peritoneais, retroperitoneais, etc.) e ergotismo com os seus medicamentos contendo derivados da ergotamina. Sempre que possível, foi disponibilizada uma revisão de todos os outros dados disponíveis (ou seja, dados da literatura, dados pré-clínicos e outros dados clínicos, incluindo estudos epidemiológicos) que foram relevantes para avaliar o risco de fibrose.

O CHMP teve em conta a totalidade dos dados disponíveis relacionados com a segurança e eficácia da di-hidroergotamina.

Eficácia clínica

No que toca à eficácia para a indicação "*profilaxia da enxaqueca*", os dados derivam de alguns estudos aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo ou de estudos em dupla ocultação, não controlados por placebo e sem ocultação, sendo que a maioria foi realizada após a concessão da autorização de introdução no mercado inicial.

Os estudos aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo eram antigos e, regra geral, não foram realizados com a metodologia atual. O número de doentes incluídos era pequeno e a duração do tratamento demasiado curta, além de que os parâmetros de eficácia clínica utilizados não estão em linha com as normas orientadoras europeias para a investigação clínica de medicamentos para o tratamento de enxaquecas.

No único estudo recente de grandes dimensões com um desenho apropriado (estudo em dupla ocultação, controlado por placebo, com tratamento de 5 meses) (estudo PROMISE) que foi disponibilizado após a concessão da autorização de introdução no mercado inicial, as evidências da eficácia da di-hidroergotamina na prevenção de enxaquecas não foram demonstradas, visto não existir uma diferença estatisticamente significativa entre a di-hidroergotamina e o placebo. Um total de 363 participantes foi tratado com di-hidroergotamina ou placebo durante 4 meses após 1 mês de período introdutório com placebo. A frequência das crises de enxaqueca (o critério de eficácia primária) não foi estatisticamente significativa (grupo da di-hidroergotamina (-1,84 ± 1,55) *versus* grupo do placebo (-1,67 ± 1,49) (p=0,220)). Quanto à percentagem de doentes que reagiram (61,1% no grupo da di-hidroergotamina *versus* 55,9% no grupo do placebo), a diferença não foi estatisticamente significativa.

Realizou-se uma análise *post-hoc* com o subgrupo de doentes (n=288) com deficiência funcional e qualidade de vida (QdV) diminuída (definida pelo questionário *Migraine Specific Quality of Life* como MSQ<80). Após 4 meses de tratamento, a frequência dos crises diminuiu 2,0 ± 1,6 (–60,0%) com a di-hidroergotamina *versus* 1,7 ± 1,5 (–48,8%) com o placebo (p=0,014 para as alterações relativas). Não se observou uma melhoria significativa em relação ao placebo no subconjunto de doentes com QdV não afetada. Neste estudo, a eficácia da di-hidroergotamina na prevenção de enxaquecas não ficou demonstrada tendo em consideração que não houve uma diferença estatisticamente significativa entre a di-hidroergotamina e o placebo a respeito da redução da frequência das crises de enxaqueca (o critério de eficácia primária) na população em geral.

Os dados da literatura indicam uma eventual eficácia da di-hidroergotamina oral na profilaxia da enxaqueca, mas as provas científicas concretas continuam a ser fracas. Há poucas evidências extraídas dos ensaios clínicos em dupla ocultação e controlados por placebo e, destes estudos, não emerge uma imagem uniforme da eficácia da ergotamina oral comparada com o placebo ou outras substâncias na prevenção de enxaquecas, visto que os estudos apresentaram tanto resultados positivos como resultados negativos.

Em conclusão, os estudos disponibilizados pelos titulares das AIM não foram realizados com a metodologia atual. O número de doentes incluídos era pequeno e a duração do tratamento demasiado curta. No único estudo recente de grandes dimensões com um desenho apropriado (estudo PROMISE), não houve uma diferença estatisticamente significativa entre a di-hidroergotamina e o placebo a respeito da redução da frequência das crises de enxaqueca (o critério de eficácia primária) na população em geral.

Além disso, em dezembro de 2012, um grupo de aconselhamento científico (SAG) reuniu-se a pedido do CHMP, sendo que os especialistas debateram, com base na sua experiência clínica, se esta substância desempenha um papel na profilaxia da enxaqueca. Com base na experiência clínica, o grupo considerou que não existe uma população especial que possa beneficiar do tratamento com esta substância ativa na profilaxia da enxaqueca. Por conseguinte, o grupo considerou que não existe uma população claramente definida que reaja de forma insatisfatória ao tratamento padrão de profilaxia da enxaqueca e em que haja uma necessidade terapêutica desta substância como alternativa/tratamento de último recurso.

Relativamente à indicação "*hipotensão ortostática*", os estudos apresentados foram considerados de má qualidade metodológica pelo CHMP: eram maioritariamente ensaios não controlados com apenas 1 estudo em dupla ocultação, mas com poucos doentes. Alguns avaliavam a via injetável ou doses mais altas do que o recomendado (até 42 mg por dia, em vez de 10 mg por dia). A população de doentes era heterogénea ou composta por doentes com hipotensão induzida pelo tratamento com fármacos psicotrópicos. Nestes estudos, a di-hidroergotamina parece ter alguma eficácia apenas por via injetável

ou com doses mais altas do que a dose autorizada. As doses orais autorizadas parecem ter uma eficácia fraca ou nula devido à baixa biodisponibilidade do fármaco.

Apenas um estudo, o da autoria de Thulesius (1986), demonstrou uma redução significativa da queda imediata da tensão arterial no doente ao levantar-se, com 10 mg por dia de di-hidroergotamina comparado com o placebo, em doentes com hipotensão induzida pelo tratamento com fármacos psicotrópicos, sendo que o estudo foi disponibilizado após a concessão da autorização de introdução no mercado inicial. O desenho deste estudo foi considerado aceitável pelo CHMP (ou seja, controlado, aleatorizado, em dupla ocultação), mas a dimensão do estudo foi considerada pequena (n=58). Além disso, os doentes eram incluídos se apresentassem uma redução da tensão arterial sistólica superior a 10 mmHg, o que não está em conformidade com a definição estabelecida de hipotensão ortostática (pelo menos 20 mmHg abaixo do valor basal). A tensão arterial sistólica dos grupos do placebo e da di-hidroergotamina já diferia à partida. A eficácia foi avaliada pela comparação de medições da tensão arterial absoluta após o tratamento, em vez da comparação das diferenças entre as posições supina e em pé, que não se considerou aceitável. O CHMP afirmou igualmente que a população do estudo, composta apenas por doentes com hipotensão ortostática induzida por fármacos, não é representativa para se poder concluir sobre a eficácia da di-hidroergotamina na população total de doentes com hipotensão ortostática.

O CHMP também tomou nota da posição de vários titulares de AIM de que não existem evidências suficientes para apoiar uma indicação de di-hidroergotamina oral na hipotensão ortostática.

Além disso, em dezembro de 2012, um grupo de aconselhamento científico (SAG) reuniu-se a pedido do CHMP, sendo que os especialistas debateram, com base na sua experiência clínica, se esta substância desempenha um papel no tratamento da hipotensão ortostática. Com base na experiência clínica, o grupo considerou que a di-hidroergotamina só tem sido utilizada raramente para o tratamento da hipotensão ortostática, sem um claro benefício para os doentes. Além disso, foi utilizada a formulação IV do medicamento e não a formulação oral que está no âmbito deste procedimento de consulta. Por conseguinte, o grupo considerou que, com base nas evidências disponíveis, não há necessidade desta substância, uma vez que não existe um claro subconjunto de doentes que beneficiariam da mesma.

Relativamente à indicação "*tratamento sintomático da insuficiência veno-linfática*", os estudos realizados foram muito poucos. O estudo sem ocultação (Wenzel-E *et al.*, 1989) que foi disponibilizado após a concessão da autorização de introdução no mercado inicial discute a utilização da di-hidroergotamina na insuficiência venosa. Doze doentes com insuficiência venosa periférica começaram por ser tratados com di-hidroergotamina intravenosa, seguindo-se a administração oral de di-hidroergotamina durante uma semana. Apesar de se ter demonstrado uma redução significativa da capacidade venosa, fluxo capilar dos eritrócitos e fluxo máximo da hiperemia reativa, o CHMP não foi capaz de chegar a qualquer conclusão quanto à eficácia da di-hidroergotamina devido a um grupo de estudo muito pequeno, ao desenho não controlado e a outras limitações metodológicas.

Os estudos apresentados são antigos e de má qualidade metodológica: não controlados, de desenho aberto e com um baixo número de doentes (n=12 no estudo de Wenzel, 1989, o estudo mais recente). Alguns foram realizados com a administração intravenosa, que não está no âmbito deste procedimento de consulta para a di-hidroergotamina. A doença dos doentes não está bem definida nem os *endpoints* de eficácia. A relevância dos *endpoints* clínicos é questionável. O CHMP tomou nota da posição de vários titulares de AIM de que não existem evidências suficientes para apoiar uma indicação de di-hidroergotamina oral no tratamento sintomático da insuficiência veno-linfática e considerou que não é possível chegar a qualquer conclusão científica relativamente à eficácia da di-hidroergotamina com base nos resultados destes estudos.

Segurança clínica

Os derivados da ergotamina são reconhecidos como capazes de induzir fibrose, em particular, fibrose da válvula cardíaca. A relação entre a fibrose e a ativação dos recetores serotoninérgicos, sobretudo os recetores 5-HT_{2B}, por derivados da ergotamina está amplamente descrita na literatura. O agonismo aos recetores 5-HT_{2B} induz uma resposta proliferativa e a mitogenicidade das células que expressam este recetor, originando a fibrogénese. Globalmente, a afinidade variável pelos recetores serotoninérgicos com os diferentes derivados da ergotamina e as doses terapêuticas utilizadas poderão explicar as diferenças observadas nas taxas de notificação de reações fibróticas. Por conseguinte, mesmo que seja altamente plausível em termos farmacológicos que os derivados da ergotamina que atuam como agonistas dos recetores 5-HT_{2B} possam induzir a doença "serotonérgica" da válvula, semelhante à induzida por tumores carcinoides ou lesões fibróticas de outros tecidos, é preciso recordar que alguns

derivados da ergotamina não são agonistas dos recetores 5-HT_{2B}. por conseguinte, não se pode excluir outros mecanismos que induzam fibrose, o que sugere um elo causal entre a fibrose e o agonismo dos recetores 5-HT_{2A} e 5-HT_{1B}, além de um efeito plausível no transportador da serotonina.

Em relação aos casos relatados, o CHMP constatou o problema da subnotificação em relação a este medicamento, tendo em conta o tempo que ele já está no mercado. Pode suspeitar-se de subnotificação visto que:

- reações adversas medicamentosas com uma substância comercializada há muito tempo são geralmente menos comunicadas,
- a fibrose é mencionada em vários Resumos das Características do Medicamento (RCM) europeus atuais e as reações esperadas são muitas vezes subnotificadas,
- a fibrose é também uma reação insidiosa que ocorre após um longo período de tratamento e, portanto, com diagnóstico muitas vezes tardio.

Além disso, os dados de segurança fornecidos por alguns titulares de AIM estão incompletos (lacuna entre o período de revisão e o período de comercialização do medicamento), não se podendo excluir o facto de faltarem casos relatados com os seus próprios medicamentos.

Ao todo, 8 casos de reações adversas fibróticas relatadas num inquérito francês realizado em 2011 e 50 casos entre os 75 casos comunicados pelos titulares das AIM foram considerados como estando potencialmente relacionados com a di-hidroergotamina, incluindo 24 que não apresentavam fator de confusão. Um caso foi perturbado pelo historial médico e foram comunicados fármacos suspeitos administrados de forma concomitante em 25 casos: benfluorex (4 casos), dexfenfluramina (4 casos), pergolida (1 caso), bloqueadores beta (9 casos), fenofibrato (2 casos) e fármaco derivado da ergotamina (8 casos). Estes fármacos suspeitos administrados de forma concomitante são conhecidos por induzir fibrose. Contudo, o CHMP registou que os bloqueadores beta não são amplamente reconhecidos como causa de fibrose. Nalguma literatura publicada, são considerados a etiologia da fibrose retroperitoneal (*P. Meier et al., La fibrose rétropéritonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 n° 4 2003, pp. 173-180*).

Nos casos relatados, a di-hidroergotamina é maioritariamente indicada para enxaquecas ou cefaleias (30 doentes) e é utilizada com a dosagem diária recomendada. Conforme esperado, a fibrose ocorreu principalmente nos doentes femininos (68%) após um longo período de tratamento com a di-hidroergotamina (9,1 anos em média) e o tipo de reação fibrótica mais frequentemente relatado foi a fibrose retroperitoneal (36%), seguida da fibrose cardíaca (30%) e da fibrose pleural (18%).

Quase todos os casos eram graves (93% dos casos relatavam gravidade) e o tratamento com a di-hidroergotamina foi descontinuado em 91% dos casos (cuja informação está disponível) e, em 57% destes casos, o resultado notificado tem sido uma melhoria ou recuperação. Porém, o CHMP registou que, para a maioria destes doentes, uma melhoria ou recuperação tinha sido observada após tratamento com corticosteroides ou cirurgia (substituição da válvula) e que, na maioria dos casos, a melhoria é declarada com base nos sintomas clínicos (sem exame).

Para concluir, considerando os casos relatados de uma reação difícil de diagnosticar precocemente (sintomas tardios) e provavelmente subnotificada, a utilização do fármaco com uma dosagem aprovada, aliada a um perfil farmacológico plausível, considera-se que a di-hidroergotamina está fortemente associada ao risco de reações fibróticas. Além disso, considerando que a fibrose é uma reação grave que pode ser fatal, observada após um tratamento de longa duração com di-hidroergotamina (um fármaco utilizado para indicações que exigem um tratamento de longa duração), isto tem impacto na relação risco-benefício dos medicamentos.
Adicionalmente, as 8 novas notificações espontâneas relatadas durante o inquérito francês realizado em 2011 mostram que as medidas de minimização dos riscos atualmente em vigor não são suficientes para prevenir o risco de desenvolvimento de reações fibróticas.

Em relação ao risco de ergotismo, a revisão dos casos fornecidos pelos titulares das AIM não foi exaustiva e a metodologia utilizada para obter casos de ergotismo não foi clara para a maioria dos titulares das AIM. Alguns sintomas relacionados com o ergotismo podem ser confundidos com sintomas de enxaqueca, pelo que não são comunicados como uma reação adversa medicamentosa. Contudo, no total, os titulares das AIM comunicaram 134 casos de ergotismo ou sintomas potencialmente relacionados com ergotismo.

O ergotismo é uma reação grave, que, em casos raros relatados, dá origem a sequelas importantes, às quais se seguem amputação ou ressecção do cólon, por exemplo. Esta reação ocorreu em doentes

jovens (média de idade dos casos relatados: 41 anos), aparecendo pouco tempo depois do início do tratamento com di-hidroergotamina (menos de 2 meses, média: 2 dias). Fica realçada a gravidade desses efeitos adversos e das suas eventuais consequências fatais.

Os sintomas do ergotismo estão enunciados nas secções 4.8 e 4.9 de todos os RCM e o ergotismo é identificado na secção 4.4 como consequência de uma utilização prolongada da di-hidroergotamina ou de uma dosagem elevada. Para todos os medicamentos, a utilização concomitante de inibidores da CYP3A está contraindicada com di-hidroergotamina (secção 4.5) e, para outros medicamentos, a utilização concomitante do agente vasoconstritor também está contraindicada. Contudo, mais de metade dos casos de ergotismo relatados foi descrita no contexto de sobredosagem, sem utilização de um fármaco contraindicado. Além disso, o número de casos relatados com um fármaco concomitante contraindicado revela que a informação no RCM não é suficiente para evitar a exposição do doente ao grave risco de ergotismo.

Para concluir, o ergotismo é uma reação adversa aos fármacos derivados da ergotamina que ocorre no contexto de sobredosagem ou interação. Porém, considerando o número de casos relatados com a di-hidroergotamina, com sintomas relacionados com o ergotismo (apesar da provável escassez de casos) mesmo quando a di-hidroergotamina é utilizada conforme recomendado (sem sobredosagem, sem fármaco contraindicado e tratamento de curta duração), a elevada plausibilidade farmacológica e uma cronologia sugestiva na maioria dos casos, considera-se que os doentes são expostos a um elevado risco de ergotismo quando tratados com di-hidroergotamina. Além disso, dada a gravidade do ergotismo e das suas consequências (sequelas, necessidade de cirurgia e amputação), a idade jovem dos doentes com sintomas de ergotismo e o curto período de tempo até ao início da reação, o perfil de segurança da di-hidroergotamina é altamente questionável.

O CHMP considerou as propostas de medidas de minimização dos riscos apresentadas pelos titulares das AIM. Essas propostas incluíam a restrição das indicações terapêuticas, a recomendação de uma monitorização atenta dos doentes e a emissão de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (DHPC). Apesar de algumas medidas propostas poderem contribuir para a identificação precoce dos doentes com fibrose, poderá ser demasiado tarde, visto que estas reações são, por vezes, irreversíveis. Assim sendo, o Comité salientou que as medidas propostas são insuficientes para evitar que alguns doentes desenvolvam fibrose e ergotismo durante o tratamento.

Globalmente, o CHMP considerou que nenhuma situação podia justificar a exposição de um doente ao risco de fibrose e ergotismo, tendo em consideração os dados muito limitados sobre a eficácia.

Relação risco-benefício

O Comité concluiu que, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, a relação risco-benefício dos medicamentos contendo di-hidroergotamina para utilização por via oral não é favorável para a profilaxia da enxaqueca, tratamento de hipotensão ortostática e tratamento sintomático da insuficiência veno-linfática.

Fundamentos para a suspensão/alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que:

- o Comité teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, relativamente aos medicamentos contendo derivados da ergotamina nas indicações em questão;
- o Comité teve em conta todos os dados apresentados pelos titulares das AIM e as conclusões do grupo de aconselhamento científico;
- o Comité teve em conta que não se pode excluir uma potencial associação causal entre as reações fibróticas ou o ergotismo e a di-hidroergotamina oral. Os dados disponíveis são, de facto, indicativos dessa relação causal. Fica realçada a gravidade desses efeitos adversos e das suas eventuais consequências fatais;

- o Comité considerou que as evidências de eficácia clinicamente significativa da di-hidroergotamina oral nas indicações atualmente avaliadas são muito limitadas e, por conseguinte, o potencial benefício para os doentes nestas indicações é superado pelo risco acima identificado;
- o Comité considerou que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo di-hidroergotamina oral:
  - não é favorável para a profilaxia da enxaqueca,
  - não é favorável para a hipotensão ortostática,
  - não é favorável para o tratamento sintomático da insuficiência veno-linfática.

Por conseguinte, o CHMP recomenda, em conformidade com o artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE:

- a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo di-hidroergotamina referidos no Anexo I, a eliminação das indicações referidas abaixo da Informação do Medicamento (a redação específica da indicação poderá variar consoante o medicamento e consoante o país), bem como qualquer referência relevante a essas indicações na Informação do Medicamento, quando haja outras indicações terapêuticas aprovadas como parte integrante da respetiva Autorização de Introdução no Mercado:
  - profilaxia da enxaqueca,
  - hipotensão ortostática,
  - tratamento sintomático da insuficiência veno-linfática;
- a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo di-hidroergotamina referidos no Anexo I, caso não haja outras indicações aprovadas como parte integrante da respetiva Autorização de Introdução no Mercado. Com vista a levantar a suspensão, os titulares das AIM têm de identificar uma população específica de doentes na qual os benefícios do medicamento são superiores aos riscos.

Anexo III

Alterações às secções relevantes dos resumos das características do medicamento e dos folhetos informativos

A. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

4.1 Indicações terapêuticas

[as indicações atualmente aprovadas e mencionadas de seguida devem ser removidas (a redação específica da indicação pode variar de medicamento para medicamento)]

- Profilaxia da enxaqueca
- Hipotensão ortostática
- Tratamento sintomático de insuficiência veno-linfática

Todas as referências às indicações acima referidas devem ser removidas das restantes secções relevantes dos resumos das características do medicamento.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Todas as referências às indicações acima referidas devem ser removidas das secções relevantes dos folhetos informativos.

Anexo IV

Condições para o levantamento da suspensão da Autorização de Introdução no Mercado

Condições para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

As Autoridades Nacionais Competentes do(s) Estado(s)-Membro(s) ou do(s) Estado(s)-Membro(s) de Referência, se aplicáveis, devem assegurar que as seguintes condições são satisfeitas pelo(s) titular(es) da(s) AIM:

Os titulares das AIM devem identificar uma população específica de doentes na qual os benefícios do medicamento são superiores aos riscos.