

Anexo I

Lista de nomes, 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 (no EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	WABOSAN Arzneimittelvertriebs GmbH, Anton Anderer Platz 6/1, A-1210 Vienna Austria	Ergomed retard – Kapseln	2.5 mg (1:1:1)	cápsula mole de libertação prolongada	oral
Áustria	WABOSAN Arzneimittelvertriebs GmbH, Anton Anderer Platz 6/1, A-1210 Vienna Austria	Ergomed - Tropfen	1 mg/ml (1:1:1)	solução oral em gotas	oral
República Checa	TEVA Czech Industries s.r.o. Ostravská 29 747 70 Opava-Komárov Czech Republic	ERSILAN	1mg/ml	solução oral em gotas	oral
França	PIERRE FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Billancourt France	ISKEDYL FORT, comprimé	2.40 mg/19.20 mg	comprimidos	oral
França	PIERRE FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Billancourt France	ISKEDYL, comprimé	0.60 mg / 4.80 mg	comprimidos	oral
França	PIERRE FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Billancourt France	ISKEDYL, solution buvable en flacon	0.10 g / 0.80 g	solução oral	oral

Estado Membro (no EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	PIERRE FABRE MEDICAMENT 45, place Abel Gance 92100 Boulogne Billancourt France	ISKEDYL, solution injectable en ampoule	0.3125 mg /6.25 mg	solução injetável	IV/IM
Grécia	PHARMANEL PHARMACEUTICALS S.A. MARATHONOS 106, GERAKAS 15344 Greece	DIERTINA	3mg/cap	cápsulas moles	oral
Grécia	PHARMANEL PHARMACEUTICALS S.A. MARATHONOS 106, GERAKAS 15344 Greece	DIERTINA	6 mg/DOSE ÚNICA	pó para solução oral em dose única	oral
Grécia	PHARMANEL PHARMACEUTICALS S.A. MARATHONOS 106, GERAKAS 15344 Greece	DIERTINA	6 mg/TAB	comprimido	oral
Grécia	VOCATE PHARMAKEFTIKI A.E. GOUNARI 150, GLYFADA, 16674 Greece	ERGOFIL	6 mg/TAB	comprimido	oral
Grécia	GENEPHARM A.E. 18TH Km MARATHONOS AVENUE, PALLINI, ATTIKIS, 15351 Greece	MEMOTIL / GENEPHARM	6 mg/TAB	comprimido	oral

Estado Membro (no EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	ANTOR LTD P. MAVROMIHALI 1 VRILISSIA 15235 Greece	THRIOLAN	6 mg/TAB	comprimido	oral
Grécia	LEOVAN, M. LEWN & SIA EE ARGONAFTWN 22, ARGYROUPOLI, 16452 Greece	FENITINA	6 mg/TAB	comprimido	oral
Grécia	PHARMACEUTICAL INDUSTRY PROEL EPAM. G. KORONIS DILOU 9, PERISTERI, ATTIKIS, 12134 Greece	BEYTINA	6 mg/TAB	comprimido	oral
Grécia	FINIXFARM EPE DERVENAKION 38 & SAHINI, GERAkas, 15344 Greece	CRISTIL	6 mg/TAB	comprimido	oral
Grécia	S.J.A. PHARM O.E. ARKOLEON 11, KATO PATISSIA, 10445 Greece	AGIOBITA	6 mg/TAB	comprimido	oral
Luxemburgo	Pierre Fabre Médicaments 45, PLACE ABEL GANCE F 92654 BOULOGNE CEDEX France	IskedyI Fort	2.40 mg/19.20 mg	comprimidos	oral
Portugal	Daiichi Sankyo Portugal,Lda. PRT Lagoas Park, Edifício 11 2740-270 Porto Salvo Portugal	Diertina	3 mg	Cápsula dura	oral

Estado Membro (no EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	LABORATORIOS DAVUR, S.L. Teide, 4 - planta baja Polígono Empresarial La Marina 28703 San Sebastian de los Reyes (Madrid) Spain	ERGODAVUR GOTAS	1 mg (monodose suchet)	solução oral em gotas	oral
Espanha	TORA LABORATORIES S.L. Ferraz 80, 5º 28008 Madrid Spain	DIERTINE FORTE	2 mg/ ml	solução oral em gotas	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, tomando em consideração as indicações aprovadas para cada medicamento

Conclusões científicas

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

Em 18 de janeiro de 2012, a França desencadeou um procedimento previsto no artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos medicamentos contendo os seguintes derivados de ergot: di-hidroergocriptina/cafeína, di-hidroergocristina, di-hidroergotamina, di-hidroergotoxina e nicergolina. Na sequência de uma revisão nacional de farmacovigilância realizada em 2011, novas notificações espontâneas relativas a alguns desses medicamentos identificaram casos graves de fibrose e ergotismo, tendo a França considerado que esta preocupação de segurança não prevalece face à evidência limitada de eficácia. Por conseguinte, foi solicitado ao CHMP o seu parecer quanto à manutenção, alteração, suspensão ou retirada das Autorizações de Introdução no Mercado de medicamentos contendo derivados de ergot em relação às indicações referidas abaixo:

- tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências);
- tratamento auxiliar da claudicação intermitente na doença oclusiva arterial periférica sintomática (DAOP estágio 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 venolinfática.

A di-hidroergocristina é um agonista parcial dos recetores adrenérgicos alfa que reduz a atividade dos centros simpáticos e é responsável por um efeito adrenolítico periférico com o aumento do tónus da parede venosa. Adicionalmente, apresenta uma ação farmacológica sobre os recetores serotoninérgicos e dopaminérgicos que resulta em efeitos interessantes sobre o metabolismo cerebral. Encontra-se disponível em associação com raubasina, um agente adrenolítico e simpático com um efeito inibitório dos centros simpáticos. Produz uma redução da tensão arterial e um aumento na circulação sanguínea periférica. O seu efeito resulta principalmente das suas propriedades de bloqueio α_1 . Na Europa, a di-hidroergocristina encontra-se também disponível em associação com etofilina.

Entre as indicações aprovadas de medicamentos que contêm di-hidroergocristina, as que pertencem ao âmbito do presente procedimento de consulta e estão aprovadas em pelo menos um Estado-Membro são as seguintes (a redação específica da indicação poderá variar conforme o medicamento):

- tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências)
- tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem presumivelmente vascular;
- retinopatias agudas de origem vascular.

Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) submeteram todos os dados de eficácia disponíveis a partir de ensaios clínicos e estudos observacionais, incluindo dados que ficaram disponíveis depois da concessão da Autorização de Introdução no Mercado inicial. Os titulares das AIM submeteram igualmente os seus próprios resultados e resumos críticos de todas as notificações espontâneas de reações fibróticas (cardíacas acompanhadas ou não acompanhadas de hipertensão arterial, pulmonares, pleurais, peritoneais, retroperitoneais, etc.) e ergotismo relacionados com os seus medicamentos contendo derivados de ergot. Sempre que possível, foi fornecida uma revisão de todos os outros dados disponíveis (nomeadamente, dados da literatura, dados pré-clínicos e outros dados clínicos, incluindo estudos epidemiológicos) relevantes para a avaliação do risco de fibrose.

O CHMP teve em conta a totalidade dos dados disponíveis sobre a segurança e eficácia da di-hidroergocristina.

Eficácia clínica

Os titulares das AIM submeteram 27 referências da literatura que apoiam a eficácia da di-hidroergocristina na indicação «*tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva*»

ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências)». Destas, 18 referiam-se a ensaios controlados com placebo, duas referiam-se a ensaios controlados com outras substâncias ativas e sete referiam-se a estudos abertos.

Cinco dos seis estudos aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo não foram considerados relevantes pelo CHMP por não terem uma definição padronizada do diagnóstico, por não ter sido selecionado um critério primário de eficácia entre a avaliação multidimensional, devido ao número reduzido de doentes por grupo (entre 47 e 65) e à curta duração do tratamento (dois a três meses). Os resultados são heterogêneos e inconsistentes. O CHMP considerou que não era possível concluir sobre a eficácia com base nestes estudos. O estudo mais recente (Vellas 1998 – não publicado), que ficou disponível depois da concessão da Autorização de Introdução no Mercado inicial, utiliza uma definição padronizada do diagnóstico (os doentes tinham de apresentar uma deficiência moderada na memória, com um mini exame do estado mental > 25 e uma pontuação total > 38 e < 70 no autoquestionário de Mac Nair e Kahn de avaliação das dificuldades nas atividades diárias) e define *a priori* um critério primário de eficácia (o autoquestionário de Mac Nair e Kahn e o teste de Gröber e Buschke). No entanto, neste estudo, que apresentava um padrão de qualidade metodológica adequado, observou-se uma diferença não significativa entre o grupo di-hidroergocristina + raubasina e o grupo placebo.

Realizaram-se três estudos controlados por placebo numa população de estudo de 200-240 doentes. Entre estes três estudos, as publicações de Lazzaroni *et al.* e Aranda *et al.* indicaram uma superioridade em relação ao placebo, enquanto o estudo de Vellas *et al.* demonstrou uma eficácia semelhante ao placebo.

Foram realizados dois estudos adicionais por Hugonot *et al.* numa população de 114-127 doentes, que demonstraram uma superioridade em relação ao placebo. Em seis dos estudos possíveis de avaliar com uma população abaixo dos 100 doentes, foram observados resultados semelhantes.

Apesar de se concordar que a terminologia médica utilizada atualmente e no passado são diferentes, e que os dados devem ser avaliados tendo este aspeto em consideração, o sintoma clínico de demência é um resultado de vários processos fisiopatológicos que tornam difícil a agregação e comparação dos dados, em especial quando os estudos individuais utilizam critérios de inclusão ligeiramente diferentes.

Todos os dados submetidos foram revistos e considerados. Apesar de poderem ser interpretados como sugerindo uma eficácia moderada da di-hidroergocristina no «*tratamento de perturbações da função cognitiva nos idosos*», não foi possível considerar suficientemente demonstrada a eficácia, nomeadamente devido à inconsistência dos dados gerados pelos ensaios de maiores dimensões.

Em dezembro de 2012, a pedido do CHMP, foi convocado um grupo consultivo científico (SAG). Os peritos discutiram, com base na sua experiência clínica, se esta substância tem um papel no tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências). O grupo sublinhou que a indicação reivindicada já não se encontra em uso na prática clínica e que, de um ponto de vista clínico, não existem atualmente evidências de que haja uma necessidade terapêutica desta substância ativa para o tratamento de perturbações cognitivas e neurosensoriais nos idosos.

Quanto às indicações «*tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem vascular*» e «*retinopatias agudas de origem vascular*», as escassas observações pré-clínicas submetidas descrevendo os efeitos de doses tóxicas de di-hidroergocristina foram consideradas insuficientes pelo CHMP para apoiar a utilização de di-hidroergocristina como agente redutor da pressão intraocular nos seres humanos, ou para outras patologias oculares de origem presumivelmente vascular. Além disso, foi notado que a instilação tóxica de di-hidroergocristina se encontra fora do âmbito do presente procedimento. O CHMP notou igualmente a posição de um dos titulares da AIM de que, devido às limitações dos dados disponíveis, não é possível manter a indicação ocular.

Segurança clínica

Os derivados de ergot são reconhecidamente capazes de induzir fibrose, em particular fibrose das válvulas cardíacas. A relação entre a fibrose e a ativação dos recetores serotoninérgicos, em particular a ativação dos recetores 5-HT_{2B} pelos derivados de ergot, está amplamente descrita na literatura. O agonismo aos recetores 5-HT_{2B} induz uma resposta proliferativa e mitogenicidade das células que expressam este recetor, resultando na fibrogénese. Em geral, a afinidade variável dos recetores serotoninérgicos aos vários derivados de ergot e as doses terapêuticas utilizadas poderão explicar as

diferenças observadas nas taxas de notificação de reações fibróticas. Por conseguinte, mesmo que seja fortemente plausível, do ponto de vista farmacológico, que os derivados de ergot que atuam como agonistas dos recetores 5-HT_{2B} possam induzir valvulopatias serotoninérgicas semelhantes às induzidas por tumores carcinóides ou lesões fibróticas de outros tecidos, deve recordar-se que alguns derivados de ergot não são agonistas do recetor 5-HT_{2B}. Assim, não podem ser excluídos outros mecanismos indutores da fibrose, o que sugere uma ligação causal entre a fibrose e o agonismo dos recetores 5-HT_{2A} e 5-HT_{1B}, bem como um efeito plausível sobre o transportador de serotonina.

Os dados dos casos de fibrose notificados (n=12) são indicadores da capacidade da di-hidroergocristina de induzir reações fibróticas, principalmente localizadas na área pulmonar, considerando igualmente a melhoria de alguns doentes na sequência da interrupção do tratamento. É ainda possível suspeitar de uma subnotificação, dado que a substância se encontra no mercado há muito tempo e porque a fibrose já é mencionada como efeito indesejável na informação sobre o medicamento.

Mesmo que nalguns casos tenha sido coadministrado outro tratamento (conhecido por induzir reação fibrótica) potencialmente indutor de confusão, a relação entre as reações fibróticas observadas e o tratamento com di-hidroergocristina não pode ser excluída. Deverá também sublinhar-se que ocorreram comunicações de redução da extensão da placa fibrótica muito tempo depois da interrupção do tratamento com di-hidroergocristina, melhorias na sequência da interrupção do tratamento com di-hidroergocristina e desafio de reintrodução positivo (a recorrência dos sintomas com a readministração). Isto é indicativo de uma relação causal entre a fibrose e a di-hidroergocristina.

Adicionalmente, um caso de fibrose retroperitoneal foi descrito na literatura (relacionado com placa fibrótica), no qual um exame realizado um ano após a descontinuação da di-hidroergocristina revelou uma redução marcada da placa fibrótica. Tal foi considerado pelo CHMP como indicador de uma relação causal entre a fibrose retroperitoneal observada e a di-hidroergocristina. Com base nestes dados e na plausibilidade farmacológica, considerou-se que a di-hidroergocristina está associada a reações fibróticas. Mais a mais, deve destacar-se a gravidade de tais efeitos adversos, o seu resultado eventualmente fatal e o risco aumentado de um doente desenvolver uma patologia fibrótica associada à utilização prolongada de acordo com as indicações autorizadas.

Além disso, com base nos casos notificados, não pode excluir-se a vasoconstrição induzida pela di-hidroergocristina.

O CHMP teve em consideração as propostas dos titulares das AIM para a minimização dos riscos. Estas incluíam a limitação da duração do tratamento em determinadas condições, a contra-indicação do medicamento em doentes com fibrose preexistente ou em associação com outros medicamentos, a produção de uma comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde (DHPC) com informações sobre os riscos, uma lista de verificação para os prescritores, bem como um estudo farmacológico *in vitro* investigando a afinidade dos recetores da subclasse 5-HT ao produto.

Apesar de algumas das medidas propostas poderem ajudar a identificar doentes com fibrose preexistente, medicação concomitante relevante e risco aumentado, o Comité referiu que estas são insuficientes para evitar que alguns doentes desenvolvam fibrose e ergotismo durante o tratamento.

Em geral, o CHMP considerou que, tendo em consideração os dados muito limitados sobre a eficácia, não existe uma situação que possa justificar expor um doente ao risco de fibrose e ergotismo.

Relação de benefício-risco

O Comité concluiu que a relação de benefício-risco dos medicamentos contendo di-hidroergocristina não é favorável, nos termos do disposto no artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, para o tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurossensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências), o tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem presumivelmente vascular e retinopatias agudas de origem vascular.

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

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento previsto no artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE do Conselho no que respeita a medicamentos contendo derivados de ergot para as indicações em causa.
- O Comité teve em conta todos os dados submetidos pelos titulares das AIM e as conclusões do grupo consultivo científico. O Comité considerou que não pode ser excluída uma potencial associação causal entre reações fibróticas ou ergotismo e a di-hidroergocristina. Os dados disponíveis indicam, de facto, uma tal relação causal. Destaca-se a gravidade destes efeitos adversos e o seu desenlace possivelmente fatal.
- O Comité considera que as evidências de eficácia clínica significativa da di-hidroergocristina nas indicações presentemente avaliadas são muito limitadas, sendo o potencial benefício para os doentes com estas indicações consequentemente ultrapassado pelo risco identificado em cima.
- O Comité considerou que a relação de benefício-risco dos medicamentos contendo di-hidroergocristina:
 - não é favorável para o tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências);
 - não é favorável para o tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem presumivelmente vascular;
 - não é favorável para retinopatias agudas de origem vascular.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o CHMP recomenda:

- A alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo di-hidroergocristina referidos no Anexo I, eliminando as indicações referidas abaixo da Informação sobre o Produto (a redação específica da indicação poderá variar conforme o medicamento e de país para país), bem como qualquer referência relevante a estas indicações na Informação sobre o Produto, quando existam outras indicações terapêuticas aprovadas como parte da sua Autorização de Introdução no Mercado:
 - tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências);
 - tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem presumivelmente vascular;
 - retinopatias agudas de origem vascular.
- A suspensão da Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo di-hidroergocristina referidos no Anexo I caso não existam outras indicações aprovadas como parte da sua Autorização de Introdução no Mercado. Para que a suspensão seja levantada, os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado deverão identificar uma população específica de doentes para a qual os benefícios do medicamento sejam superiores ao risco identificado.

Anexo III

Alterações nas 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 a seguir apresentadas devem ser eliminadas (a redação específica da indicação pode variar de medicamento para medicamento)]

- Tratamento sintomático da insuficiência neurosensorial e cognitiva patológica crónica no idoso (com exclusão da doença de Alzheimer e outras demências)
- Tratamento auxiliar da diminuição da acuidade visual e das perturbações do campo visual que se presumam ser de origem vascular
- Retinopatias agudas de origem vascular

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

B. Folheto informativo

Todas as referências às indicações acima mencionadas devem ser eliminadas 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 da Autorização de Introdução no Mercado

As Autoridades Nacionais Competentes do(s) Estado(s)-Membros(s) ou o(s) Estado(s)-Membro(s) de Referência, caso aplicável, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelo(s) titular(es) da(s) AIM:

Os titulares das AIM deverão identificar uma população específica de doentes para a qual os benefícios do medicamento sejam superiores ao risco.