

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagens, via de administração dos medicamentos, titulares da autorização 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
Bélgica	Amdipharm Ltd Temple Chambers 3 Burlington Road Dublin 4 Ireland	Deseril	1 mg	Comprimido revestido	Via oral
França	Amdipharm Ltd Temple Chambers 3 Burlington Road Dublin 4 Ireland	DESERNIL	1,65 mg	Comprimido	Via oral
Países Baixos	Amdipharm Ltd Temple Chambers 3 Burlington Road Dublin 4 Ireland	Deseril	1 mg	Comprimido	Via oral
Reino Unido	Alliance Pharmaceuticals Ltd Avonbridge House 2 Bath Road, Chippenham Wiltshire, SN15 2BB United Kingdom	Deseril Comprimidos 1mg	1 mg	Comprimido	Via oral

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das
autorizações de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo metisergida (ver Anexo I)

A metisergida é um alcaloide da cravagem do centeio, tendo sido descrita pela primeira vez na prática clínica em 1959. A metisergida liga-se, com afinidades diferentes, a uma diversidade de recetores serotoninérgicos (recetores 5-HT). Mais especificamente, liga-se e é um antagonista do recetor 5HT_{2B}. Há uma série de vias farmacológicas por meio das quais a metisergida pode ser eficaz na prevenção da enxaqueca. Por exemplo, alguns dados apoiam o papel do antagonismo do recetor 5-HT_{2B} na profilaxia da enxaqueca.

A metisergida está indicada na profilaxia da enxaqueca, cefaleia em salvas e também no tratamento da diarreia causada por doença oncológica (a redação específica da indicação pode variar de medicamento para medicamento).

Atualmente, os medicamentos contendo metisergida estão aprovados nos seguintes países da UE: Bélgica, França, Países Baixos e Reino Unido.

Em 2011, uma revisão nacional dos dados de farmacovigilância realizada pela França casos graves de valvulopatia e fibrose pulmonar, pleural e retroperitoneal associados aos medicamentos contendo metisergida. Com base nesses resultados, a França considerou que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo metisergida devia ser revista e desencadeou um procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE.

Eficácia

O CHMP teve em conta a totalidade dos dados disponíveis relativos à segurança e eficácia da metisergida.

Para a indicação «*profilaxia da enxaqueca*», os dados apresentados derivavam de estudos com dupla ocultação, distribuição aleatória e controlados por placebo^{1,2,3,4}. Os resultados desses estudos sugerem a eficácia da metisergida em comparação com o placebo na profilaxia da enxaqueca. Além disso, também foram apresentados outros ensaios que compararam a metisergida com placebo ou outros comparadores, alguns dos quais também demonstraram a eficácia da metisergida em comparação com o placebo nesta indicação^{5,6,7}. O CHMP salientou que estes resultados devem ser considerados com precaução, pois esses estudos são antigos e, de um modo geral, não foram realizados com a metodologia moderna utilizada atualmente⁸.

O CHMP constatou igualmente que a metisergida está incluída nas mais recentes recomendações de tratamentos preventivos da enxaqueca da Federação Europeia de Sociedades Neurológicas (EFNS; 2009)⁹ como medicamento de terceira escolha para a profilaxia da enxaqueca, apenas para um uso de curta duração, e nas mais recentes recomendações francesas de 2013 como medicamento de Grau B ou C (provavelmente eficaz) para a profilaxia da enxaqueca¹⁰.

¹ Lance JW *et al.* An evaluation of methysergide in the prevention of migraine and other vascular headaches. *Med J Aust* 1963;814-818.

² Pedersen E, Møller CE. Methysergide in migraine prophylaxis. *Clin Pharmacol Ther* 1966;7(4):520-526

³ Ryan RE. Double-blind crossover comparison of BC-105, methysergide, and placebo in the prophylaxis of migraine headache. *Headache* 1968;8(3):118-126.

⁴ Shekelle RB, Ostfeld AM. Methysergide in the migraine syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1964;5:201-204

⁵ Curran DA, Lance JW. Clinical trial of methysergide and other preparations in the management of migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964; 27:463-9.

⁶ Southwell N, Williams J, Mackenzie I. Methysergide In The Prophylaxis Of Migraine. *Lancet* 1964 Jul 3;523-4.

⁷ Whewell J. Methysergide in prophylaxis of migraine: a clinical trial in general practice. *Br Med J* 1966; 2(5510):394-5.

⁸ Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1 (2007)

⁹ Evers S, Afra J, Frese A *et al.* EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009 Sep;16(9):968-81.

¹⁰ Lanteri-Minet M *et al.* Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. *Rev Neurol (Paris)*. 2013 Jan;169(1):14-29. doi: 10.1016/j.neurol.2012.07.022. Epub 2012 Dec 13.

Considerando os dados globalmente disponíveis, o CHMP é da opinião que existe alguma evidência da eficácia clinicamente significativa da metisergida no tratamento profilático da enxaqueca grave e debilitante.

No que diz respeito à indicação «*cefaleia em salvas*», o requerente mencionou uma revisão¹¹ que sugeria a eficácia profilática da metisergida, sobretudo para a forma episódica de cefaleia em salvas, bem como um estudo¹² em que 69% dos doentes com cefaleia em salvas relatou resultados bons a excelentes. Dois estudos, um observacional e outro prospetivo, apresentaram evidências menos convincentes¹³, em que cerca de 26% dos doentes apresentaram resultados satisfatórios, bons ou excelentes. Numa revisão mais recente¹⁴, a metisergida e o verapamilo foram citados como os tratamentos mais úteis para a forma episódica da cefaleia em salvas.

O CHMP constatou que a evidência dos ensaios clínicos para a eficácia da metisergida como um tratamento profilático para a cefaleia em salvas é menos sólida em comparação com a evidência para a profilaxia da enxaqueca e que a maioria dos estudos apresenta várias limitações.

O CHMP constatou ainda que a metisergida está incluída como tratamento de segunda escolha nas mais recentes recomendações de tratamentos preventivos da cefaleia em salvas da EFNS (2006)¹⁵ e está também incluída na lista de terapêuticas preventivas para a cefaleia em salvas em linhas orientadoras recentemente publicadas^{16,17,18}. Além disso, o CHMP constatou que a metisergida é recomendada por peritos como um tratamento de emergência, reservado aos doentes nos quais outros tratamentos falharam.

Não foram apresentados dados para apoiar a eficácia da metisergida no «*tratamento da diarreia causada por doença oncológica*», pelo que se considera que a eficácia nesta indicação não foi demonstrada. A este respeito, o CHMP teve em conta o facto de um dos titulares das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos para os quais esta indicação está aprovada ter informado o CHMP da sua intenção de retirar voluntariamente a indicação «*diarreia causada por síndrome oncológica*».

O CHMP teve em conta o parecer do grupo de aconselhamento científico (SAG) emitido na sua reunião de setembro de 2013 em que especialistas discutiram, com base na sua experiência clínica, se seria possível definir uma população para a qual existe uma necessidade terapêutica de medicamentos orais contendo metisergida, quando o tratamento padrão para essas indicações tem sido ineficaz. Com base na experiência clínica dos especialistas em cefaleias, o SAG considerou que existe uma pequena proporção das populações que sofrem de enxaqueca e de cefaleia em salvas que parece beneficiar do tratamento com metisergida, quando os tratamentos anteriores falharam.

O CHMP teve também em consideração intervenções de terceiros, recebidas de doentes e profissionais de saúde durante a avaliação, que destacaram a importância de manter a disponibilidade deste medicamento para uma população que, embora reduzida, tem poucas ou nenhuma alternativas terapêuticas para uma doença debilitante.

¹¹ Kudrow L. Cluster Headache Mechanisms and management. 1 ed. Oxford: Oxford University Press; 1980.

¹² Lovshin LL. Use of methysergide in the treatment of extracranial vascular headache. The Journal of Head and Face Pain 1963;3(3):107-11.

¹³ Krabbe A. Limited efficacy of methysergide in cluster headache. A clinical experience. Cephalalgia 1989;9 (SUPPL. 10):404-5.

¹⁴ Pradalier A, Baudesson G, Vincent D, Imberty-Campinos C. Treatment of the cluster headache. Rev Med Interne 2001;22(2):151-62.

¹⁵ May A, Leone M, Afra J et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. Eur J Neurol. 2006 Oct;13(10):1066-77.

¹⁶ MacGregor EA, Steiner TJ, Davies PTG. Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache. British Association for the Study of Headache 2010(3rd edition (1st revision)).

¹⁷ Sarchielli P. XI Congress of the International headache society. Expert Opin Pharmacother 2004;5(4):959-75.

¹⁸ Bendtsen L, Birk S, Kasch H et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society. J Headache Pain 2012;13(Suppl 1):S1- S29.

Segurança

Para avaliar a segurança da metisergida, o CHMP considerou dados da literatura e base de dados de segurança, incluindo notificações espontâneas e da literatura.

As taxas de incidência da fibrose valvular e pulmonar em doentes tratados com metisergida demonstraram ser semelhantes às da população em geral^{19,20,21,22}. No entanto, estes resultados devem ser analisados com cuidado, pois os métodos de detecção de fibrose utilizados nestes estudos não são suficientemente sensíveis, sobretudo no caso da fibrose valvular. A taxa de incidência real pode ser subestimada e o risco de fibrose é provavelmente mais elevado. Quanto ao risco de fibrose retroperitoneal, existe evidência de um risco aumentado em doentes tratados com metisergida (200 versus 1,3 por cada 100 000 doentes)^{23,24}.

Os dados existentes parecem mostrar que o desenvolvimento de fibrose não está relacionado com a idade do doente. Além disso, o desenvolvimento de fibrose parece estar correlacionado com a duração do tratamento, na medida em que a maioria dos doentes desenvolveu acontecimentos fibróticos após uma terapêutica de longa duração (pelo menos um ano). No entanto, foram também notificados casos com uma duração do tratamento até seis meses, de tal forma que não é possível excluir a ocorrência de fibrose com um tratamento de curta duração. A maioria dos doentes (92,4%) que desenvolveram fibrose recebeu doses diárias de metisergida no intervalo de dose atualmente recomendado (≤ 6 mg/dia).

Tendo em conta o número de casos de fibrose notificados e a provável subnotificação, não é possível excluir o risco de reações fibróticas associadas à metisergida. O CHMP constatou que a fibrose pode ser um acontecimento potencialmente fatal e que algumas das reações fibróticas retroperitoneais notificadas são muito graves (fibrose uretral, implante de *stent* urétrico bilateral, nefrostomia bilateral, etc.).

O CHMP constatou que a base mecânica da fibrose parece estar bem fundamentada, ajustando-se à associação conhecida entre o uso da metisergida e a fibrose, que tem sido notificada relativamente à doença cardíaca valvular desde meados da década de 1960. Na medida em que se considera que as reações fibróticas estão associadas à ativação persistente do agonista do recetor 5-HT_{2B}, o tratamento de longa duração com a metisergida vai expor os doentes ao potencial para fibrose tecidular mediada pelo seu metabolito ativo principal, a metilergometrina. Por conseguinte, não é possível excluir a potencial relação causal entre as reações fibróticas e a metisergida.

O CHMP considerou o ponto de vista do SAG, que recomendou a implementação de algumas medidas para minimizar o risco de reações fibróticas com a prescrição da metisergida. Essas medidas incluíram a restrição da duração do tratamento, a determinação da dose ótima do tratamento, a supervisão de um especialista e informações destinadas aos médicos prescritores e organizações dos doentes. O SAG também considerou que os doentes devem ser monitorizados no início e a cada seis meses durante o tratamento (ecografia cardíaca, exames de ressonância magnética (IRM) abdominal e testes da função pulmonar), de modo a ser possível identificar todos os casos de fibrose antes da ocorrência de reações graves e potencialmente irreversíveis.

¹⁹ Bana DS, MacNeal PS, LeCompte PM. Cardiac murmurs and endocardial fibrosis associated with methysergide therapy. *Am Heart J* 1974;88(5):640-55.

²⁰ Steffensen C, Maegbaek ML, Laurberg P, Andersen M, Kistorp CMN, Norrelund H, et al. Heart valve disease among patients with hyperprolactinemia: A nationwide population-based cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012;97(5):1629-34.

²¹ Silberstein SD. Methysergide. *Cephalalgia* 1998;18(7):421-35.

²² Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(7):810-6.

²³ Graham JR, Suby HI, LeCompte PR, Sadowsky NL. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *N Engl J Med* 1966;274(7):359-68.

²⁴ van Bommel EFH, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse ALHJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: Prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (GBR)* 2009;88(4):193-201.

Globalmente, o CHMP considerou que a metisergida parece beneficiar uma pequena população de doentes com enxaqueca e cefaleia em salvas. No entanto, tendo em conta o risco de fibrose demonstrado, devem ser implementadas medidas adequadas de minimização dos riscos. A indicação deve ser restrita a doentes com incapacidade funcional nos quais outros tratamentos falharam. O CHMP também recomendou que o tratamento com metisergida fosse iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no tratamento da enxaqueca e cefaleia em salvas. Na informação do medicamento, deve incluir-se advertências sobre o risco de fibrose, juntamente com medidas para monitorizar os doentes quanto ao desenvolvimento de fibrose, sendo que estas também devem ser comunicadas aos prescritores e doentes através de material educacional.

Relação benefício-risco

Tendo considerado os dados globais fornecidos por escrito pelo titular da AIM, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco da metisergida é favorável nos seguintes casos:

- *tratamento profilático da enxaqueca intratável grave (com ou sem aura) com incapacidade funcional em adultos.*
A metisergida só deve ser utilizada após o tratamento sem êxito com outras classes de medicamentos padrão, após uma duração de tratamento suficiente (pelo menos 4 meses) na dose máxima tolerada. A intolerância grave a um medicamento de primeira linha, ou a sua contraindicação, são consideradas situações de tratamento falhado.
A metisergida não é eficaz para o tratamento de uma crise de enxaqueca já presente.
- *tratamento profilático da cefaleia em salvas episódica e crónica em adultos.*
Os doentes deverão ter falhado pelo menos duas classes de medicamentos antes de iniciarem a toma da metisergida. A duração mínima do tratamento antes de determinar a falha é de 2 meses.

Esta indicações são aceitáveis sob reserva das advertências aprovadas, outras alterações na informação do medicamento e medidas adicionais de minimização dos riscos.

Quanto à indicação «*tratamento da diarreia causada por doença oncológica*», o CHMP concluiu que a relação benefício-risco é negativa porque existe um risco de fibrose claramente demonstrado, mas nenhuma evidência de benefício.

Fundamentos para a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado

Considerando que:

- o CHMP teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos medicamentos contendo metisergida,
- o Comité reviu todos os dados disponíveis sobre a eficácia e segurança dos medicamentos contendo metisergida, nomeadamente no que respeita ao risco de reações fibróticas,
- o Comité considerou, com base nos dados disponíveis, ser provável a associação causal entre a metisergida e as reações fibróticas (principalmente em relação à fibrose retroperitoneal). Tais efeitos adversos podem ser graves e, em alguns casos, irreversíveis e potencialmente fatais,
- o Comité constatou que não existe qualquer evidência da eficácia da metisergida no tratamento da diarreia causada por doença oncológica e, por conseguinte, o potencial benefício para os doentes nesta indicação é superado pelo risco identificado,
- o Comité considerou que existe alguma evidência de eficácia clinicamente significativa da metisergida no tratamento profilático da enxaqueca e cefaleia em salvas graves e debilitante, para as quais as alternativas terapêuticas são limitadas. Além disso, podem ser implementadas medidas de minimização dos riscos para minimizar o risco de fibrose,

o CHMP considerou que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo metisergida:

- *é favorável para o tratamento profilático da enxaqueca intratável grave (com ou sem aura) com incapacidade funcional em adultos.*
A metisergida só deve ser utilizada após o tratamento sem êxito com outras classes de medicamentos padrão, após uma duração de tratamento suficiente (pelo menos 4 meses) na dose máxima tolerada. A intolerância grave a um medicamento de primeira linha, ou a sua contraindicação, são consideradas situações de tratamento falhado.
A metisergida não é eficaz para o tratamento de uma crise de enxaqueca já presente.
Isto aplica-se desde que as medidas de minimização do risco recomendadas sejam implementadas;
- *é favorável para o tratamento profilático da cefaleia em salvas episódica e crónica em adultos.*
Os doentes deverão ter falhado pelo menos duas classes de medicamentos antes de iniciarem a toma da metisergida. A duração mínima do tratamento antes de determinar a falha é de 2 meses.
Isto aplica-se desde que as medidas de minimização do risco recomendadas sejam implementadas;
- *não é favorável para o tratamento da diarreia causada por doença oncológica.*

Por conseguinte, em conformidade com o artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos contendo metisergida referidos no Anexo I.

Anexo III

Alterações a secções relevantes do resumo das características do medicamento e folhetos informativos

Nota:

Este Resumo das Características do Medicamento e o folheto informativo resultam do procedimento de consulta.

A informação do produto poderá ser subsequentemente atualizada pelas autoridades competentes dos Estados-membros, em articulação com o Estado-membro de referência, consoante a necessidade, de acordo com os procedimentos estabelecidos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/CE.

A informação do produto existente deverá ser alterada (introdução, substituição ou eliminação do texto, consoante a necessidade), de forma a refletir a nova redação acordada, segundo as indicações que se seguem.

I. Resumo das Características do Medicamento

[...]

Secção 4.1 Indicações terapêuticas

[A redação desta secção deve ler-se da forma seguinte]

- Tratamento profilático da enxaqueca refratária grave (com ou sem aura) com incapacidade funcional em adultos.

[Nome de fantasia] deve utilizar-se apenas após o insucesso do tratamento com outras classes farmacológicas convencionais (ver secção 4.4), após uma duração suficiente do tratamento (pelo menos 4 meses) na dose máxima tolerada. Considera-se insucesso do tratamento a intolerância grave ou a contraindicação para um fármaco de primeira linha.

[Nome de fantasia] não é eficaz no tratamento de crises de enxaqueca já presentes.

- Tratamento profilático da cefaleia em salvas episódica e crónica em adultos.

Os doentes terão de ter revelado insucesso com pelo menos duas classes farmacológicas antes de iniciar a metisergida (ver secção 4.4). A duração mínima do tratamento antes de se concluir quanto ao seu insucesso é de 2 meses.

Secção 4.2 Posologia e modo de administração

[Esta secção deve ser alterada de modo a refletir a seguinte redação]

O tratamento com metisergida deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no tratamento da enxaqueca e da cefaleia em salvas. (ver secção 4.4 relativamente à necessidade da exigência da monitorização por um especialista)

O tratamento não pode começar antes de o doente ter sido examinado para detetar eventuais patologias fibróticas preexistentes. Uma vez iniciado o tratamento, o doente tem de ser examinado a intervalos de 6 meses para detetar a ocorrência de fibrose; este exame deve incluir uma reavaliação da relação benefício/risco de cada doente.

Posologia

Adultos

Profilaxia da enxaqueca

A dose inicial é de um comprimido (1 – 1,65 mg) por dia, às refeições. A dosagem pode ser aumentada gradualmente, na dose diária dividida, até se atingir a dose ideal. A dose máxima não deve exceder 6 mg por dia. A duração da administração contínua não pode exceder seis meses. É necessário deixar decorrer um intervalo sem tratamento de, pelo menos, 4 semanas entre os ciclos.

Cefaleias em salvas

No caso da cefaleia em salvas episódica, a duração do tratamento deve ser ajustada de acordo com a duração habitual dos episódios, que não seria normalmente superior a 2 ou 3 meses. A dose máxima não deve exceder 6 mg por dia.

No caso da cefaleia em salvas crónica, a dose terapêutica deveria ser normalmente de 6 mg, mas por vezes é necessário uma dose mais elevada. A duração da administração contínua não deve exceder seis meses. É necessário deixar decorrer um intervalo sem tratamento de, pelo menos, 4 semanas entre os ciclos.

População pediátrica

[Nome de fantasia] não deve ser utilizado na população pediátrica.

[...]

Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[Esta secção deve ser alterada de modo a refletir a seguinte redação]

Devido às potenciais preocupações graves relativas à segurança (em particular, reações fibróticas), a metisergida apenas deve ser utilizada após o insucesso de outros tratamentos.

- No tratamento profilático da enxaqueca refratária grave, podem considerar-se diversas outras classes de tratamento (por ex., betabloqueadores, anticonvulsivantes, bloqueadores dos canais de cálcio ou antidepressivos tricíclicos).
- No tratamento profilático da cefaleia em salvas episódica e crónica, devem considerar-se primeiro pelo menos outras duas classes de tratamento (por ex., verapamilo, topiramato ou lítio).

Os doentes devem ser informados do risco de fibrose com a terapêutica com metisergida e aceitar a necessidade de realizar os exames periódicos abaixo descritos.

O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não tiverem respondido adequadamente nos primeiros 2–3 meses.

É necessário realizar um despiste inicial antes de começar a terapêutica com metisergida para excluir doentes com fibrose preexistente ou qualquer outra patologia que os coloque em maior risco de vir a sofrer de fibrose.

Devem realizar-se os seguintes exames antes do início do tratamento com metisergida e, seguidamente, a intervalos de 6 meses: ecocardiografia, testes da função pulmonar, RMN abdominal.

Deve examinar-se regularmente no doente a presença de edema periférico, alteração da cor das pernas, hipocratismo digital, pulso fraco/irregular, taquicardia, sopro cardíaco, ruídos vasculares, aumento da pressão da veia jugular, crepitações pulmonares basais, atrito pleural/pericárdico, massas/sensibilidade dolorosa abdominal/lateral.

Durante a avaliação clínica do doente, há que prestar particular atenção a queixas de dores abdominais, lombares ou torácicas, palpitações, dispneia, tosse seca, náuseas, mal-estar geral, fadiga, anorexia/perda de peso, sintomas urinárias, dor/frio/dormência nos membros.

Caso ocorram sintomas sugestivos de fibrose, o tratamento com metisergida deve ser interrompido, exceto se for confirmada uma etiologia alternativa.

Devido ao risco de fibrose, a duração da administração contínua não pode exceder seis meses (ver secção 4.8). É necessário deixar decorrer um intervalo sem tratamento de, pelo menos, 4 semanas entre os ciclos. A necessidade de continuar o tratamento deve ser reavaliada e o momento ótimo de reintrodução analisado em conjunto com o doente.

Recomenda-se diminuir gradualmente a dosagem nas últimas duas a três semanas de cada ciclo de tratamento para evitar um efeito de recorrência (*rebound*) sobre as cefaleias.

<[Nome de fantasia] contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.>

<Ou>

<[*Nome de fantasia*] contém lactose e sacarose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose ou frutose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.>

[...]

Secção 4.8 Efeitos indesejáveis

[Esta secção deve ser alterada de modo a refletir a seguinte redação]

[...]

Doenças do sistema nervoso

Insónia, sonolência, tonturas, alterações psicológicas menores de natureza temporária (nervosismo, inquietude, depressão e confusão em casos raros).

Cardiopatias e vasculopatias

Foram reportados casos isolados de enfarte do miocárdio, sobretudo em doentes que não prestam atenção às contraindicações relativas a doenças coronárias ou ao uso de medicação vasoconstritora.

Fibrose valvular (ver Perturbações gerais).

Pode ocorrer edema e vasoconstrição das grandes e das pequenas artérias. Consoante a localização do vaso sanguíneo afetado, esta complicação pode manifestar-se na forma de dor pré-cordial (angina) ou abdominal, como sensações de frio e dores imprecisas nas extremidades, com ou sem parestesia, redução ou ausência de pulso e, teoricamente, na forma de hipertensão arterial.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Fibrose pleuropulmonar (ver Perturbações gerais), dispneia, pleurisia, derrame pleural.

Doenças gastrointestinais

Podem ocorrer náuseas e vômitos, mas estes efeitos indesejáveis são frequentemente menos graves se o [*Nome de fantasia*] for tomado às refeições.

Fibrose retroperitoneal (ver Perturbações gerais).

Afeções cutâneas

Reações cutâneas (por ex., erupção cutânea, urticária)

Perturbações gerais

Foram reportadas reações fibróticas, sobretudo da pleura e do retroperitoneu, bem como do pericárdio e das válvulas cardíacas. Estas reações são potencialmente graves e, por vezes, potencialmente fatais. Pode ocorrer fibrose retroperitoneal. Embora, em alguns casos, os sintomas possam ocasionalmente melhorar após a cessação da terapêutica, é também possível que as reações fibróticas persistam.

A fibrose pleuropulmonar apresenta-se sob a forma de dor pré-cordial, dispneia, ruído de atrito pleural, crepitações pulmonares basais ou derrame pleural, hipocratismo digital, tosse seca, anorexia e perda de peso.

A fibrose retroperitoneal pode provocar obstrução das vias urinárias, com sintomas como astenia geral, dorsalgia, lombalgia, disúria, oligúria, aumento do azoto no sangue, náuseas, anorexia e insuficiência vascular, pulso fraco e descoloração da pele nos membros inferiores.

A fibrose valvular pode provocar alterações da função cardíaca. Estas podem ser observadas através de sopros cardíacos ou vasculares, taquicardia, edema periférico, aumento da pressão da veia jugular ou palpitações.

A medicação tem de ser interrompida assim que se estabeleça algum destes sintomas ou sinais.

[...]

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

II. Folheto Informativo

[...]

1. O que é **[Nome de fantasia]** e para que é utilizado

[A redação desta secção deve ler-se da forma seguinte]

[Nome de fantasia] pertence a um grupo de medicamentos designados fármacos para enxaqueca.

[Nome de fantasia] é tomado por pessoas que têm enxaquecas graves, com ou sem aura, que afetam a sua capacidade de prosseguir com a sua vida normal. É tomado regularmente como medida de prevenção para reduzir a frequência com que têm enxaquecas. Contudo, apenas deve ser utilizado depois de outros tratamentos convencionais terem falhado. Estes tratamentos devem ter sido tentados sem sucesso durante pelo menos 4 meses, na dose máxima, antes do início de **[Nome de fantasia]**.

[Nome de fantasia] não deve ser usado para parar a dor de cabeça depois de esta ter começado.

[Nome de fantasia] é também tomado por pessoas que têm episódios ou dores de cabeça «em salvas» regulares. É tomado regularmente como medida de prevenção para reduzir a frequência com que têm estas dores de cabeça. No entanto, apenas deve utilizar-se depois de se tentar pelo menos dois outros tipos de medicação para tratar este tipo de dor de cabeça, durante pelo menos 2 meses, e não terem conseguido tratar devidamente as dores de cabeça em salvas.

2. O que precisa de saber antes de tomar **[Nome de fantasia]**

[...]

Tome especial cuidado com **[Nome de fantasia]**

[Esta secção deve ser alterada de modo a refletir a seguinte redação]

Antes de tomar **[Nome de fantasia]**, informe o seu médico se:

Notar dormência ou formigamento nos dedos das mãos ou pés.

O médico realizará alguns exames antes de iniciar o tratamento e, seguidamente, a cada 6 meses para garantir que não tem ou passou a ter fibrose (cicatrização nos órgãos do corpo). Os exames incluem ecocardiografia, exames para determinar o funcionamento dos pulmões e um exame ao abdómen, como RMN.

Se notar algum dos seguintes sintomas, tem de informar imediatamente o seu médico: dor no peito ou no abdómen, palpitações, dificuldade em respirar, tosse seca, náuseas, fraqueza geral, fadiga, perda de apetite/peso, sintomas urinários, dor/frio/dormência nos membros. O seu médico irá rever a medicação e decidir se necessita de a interromper.

O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não tiverem respondido adequadamente nos primeiros 2–3 meses.

Não pode tomar metisergida continuamente (sem uma pausa) durante mais de seis meses. Se for o caso, fale com o seu médico. É necessário deixar decorrer um intervalo sem tratamento de, pelo menos, 4 semanas entre os ciclos. Recomenda-se diminuir gradualmente a dosagem nas últimas duas a três semanas de cada ciclo de tratamento para evitar um efeito de recorrência (*rebound*) sobre as cefaleias.

<Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar **[Nome de fantasia]**.>

<Ou>

<Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose ou frutose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar [Nome de fantasia].>

[...]

3. Como tomar [Nome de fantasia]

[Esta secção deve ser alterada de modo a refletir a seguinte redação]

Só deve tomar este medicamento se for iniciado e supervisionado por um médico especializado no tratamento da enxaqueca e da dor de cabeça em salvas (neurologista).

Tome [Nome de fantasia] exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Para começar, tome um comprimido por dia.

Em seguida, aumente gradualmente a dose de acordo com as instruções do médico.

Enxaqueca

A duração do tratamento não deve exceder 6 meses.

Dor de cabeça (cefaleia) em salvas

No caso das cefaleias em salvas episódicas, a duração do tratamento será ajustada de acordo com a duração habitual dos episódios, que não é normalmente superior a 2-3 meses. No caso das dores de cabeça em salvas crónicas, a duração do tratamento não deve exceder 6 meses.

Deve haver um intervalo de 3-4 semanas entre dois tratamentos para verificar se ainda necessita de tomar [Nome de fantasia]. A descontinuação do tratamento deve ser feita gradualmente (ao longo de 2 ou 3 semanas).

Na eventualidade de reação fibrótica, é necessário cessar o tratamento abruptamente.

[Nome de fantasia] não deve ser utilizado em crianças.

Via e modo de administração

Tome os comprimidos durante a refeição, com alguma bebida.

[...]

4. Efeitos secundários possíveis

[Esta secção deve ser alterada de modo a refletir a seguinte redação]

Como todos os medicamentos, [Nome de fantasia] pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Doenças do sistema nervoso

Insónia, sonolência, tonturas, alterações menores do humor (nervosismo, inquietude, depressão e confusão em casos raros).

Cardiopatias e vasculopatias

Foram reportados casos isolados de enfarte do miocárdio, sobretudo em doentes que não prestam atenção às contraindicações relativas a doenças coronárias ou ao uso de medicação vasoconstritora.

Fibrose valvular (ver Perturbações gerais).

Pode ocorrer edema e vasoconstrição das grandes e das pequenas artérias. Consoante a localização do vaso sanguíneo afetado, esta complicação pode manifestar-se na forma de dor do peito ou abdominal,

como sensações de frio e dores imprecisas nas extremidades, com ou sem dormência, redução ou ausência de pulso e, teoricamente, na forma de aumento da tensão arterial.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Fibrose pleuropulmonar (ver Perturbações gerais), dificuldade em respirar, inflamação da pleura, presença de líquido na pleura.

Doenças gastrointestinais

Náuseas e vômitos, sobretudo se [*Nome de fantasia*] for tomado fora das refeições.

Fibrose retroperitoneal (ver Perturbações gerais).

Afeções cutâneas

Reações da pele (por ex., erupção na pele, urticária).

Perturbações gerais

Se [*Nome de fantasia*] for tomado sem interrupções durante muito tempo, observa-se fibrose (acumulação de cicatrização nos órgãos do corpo) na zona pleural (membrana que cobre os pulmões), no peritoneu (membrana que cobre a cavidade e os órgãos abdominais) e nas válvulas cardíacas.

Os sintomas de fibrose da pleura são: dor no peito e falta de ar, tosse seca e perda de peso.

A fibrose do retroperitoneu pode provocar sintomas como desconforto geral, dor nas costas, dor na cintura ou nas costelas, dor ao urinar, reduzida produção de urina, perda de apetite e descoloração da pele nas pernas.

A fibrose das válvulas cardíacas pode provocar aumento da frequência cardíaca, inchaço das mãos e dos pés, e pode ser identificada num exame clínico.

A medicação tem de ser interrompida assim que se estabeleça algum destes sintomas ou sinais.

[...]

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu <médico> <,> <ou> <farmacêutico> <ou enfermeiro>. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V*](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.