

Anexo I

**Lista do(s) nome(s), 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 no(s) estados-membros**

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
Áustria	Defiante Farmaceutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal/Madeira, Portugal	Hydergin Fas 4,5 mg Filmcomprimidoten	4.5 mg (1:1:1)	Comprimido revestido por película	oral use
Áustria	Defiante Farmaceutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal/Madeira, Portugal	Hydergin 1 mg/ml Tropfen	1 mg/ml (1:1:1)	gotas orais, solução	oral use
Áustria	Defiante Farmaceutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal/Madeira, Portugal	Hydergin 3 mg/ml Tropfen	3 mg/ml (1:1:1)	gotas orais, solução	oral use
Áustria	Defiante Farmaceutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal/Madeira, Portugal	Hydergin 1 mg Comprimidoten	1 mg (1:1:1)	comprimido	oral use
Áustria	Defiante Farmaceutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal/Madeira, Portugal	Hydergin 2 mg Comprimidoten	2 mg (1:1:1)	comprimido	oral use
Áustria	Defiante Farmaceutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal/Madeira, Portugal	Hydergin SRO 6 mg Kapseln	6 mg (1:1:1)	Cápsulas duras de libertação modificada	oral use
Bélgica	Defiante Farmacêutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal, Portugal	Hydergine	1mg-ml	gotas solução	oral use

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
Bélgica	Defiante Farmacêutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal, Portugal	Hydergine	1,5 mg	Comprimido	oral use
Bélgica	Defiante Farmacêutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal, Portugal	Hydergine	4,5 mg	Comprimido	oral use
Bélgica	Defiante Farmacêutica S.A., Rua dos Ferreiros 260, 9000-082 Funchal, Portugal	Hydergine FAS	4,5 mg	Comprimido astro-resistente	oral use
Bélgica	Nycomed Bélgica N.V. Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Ibexone	1,5 mg	Comprimido	oral use
Bélgica	Nycomed Bélgica N.V. Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Ibexone	1mg-ml	gotas solução	oral use
Bélgica	Nycomed Bélgica N.V. Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Ibexone	3mg-ml	gotas solução	oral use
Bélgica	Nycomed Bélgica N.V. Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	Ibexone	4,5 mg	Comprimido	oral use
Bélgica	Nycomed Bélgica N.V. Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	STOFILAN	1,5 mg	Comprimido	oral use
Bélgica	Nycomed Bélgica N.V. Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	STOFILAN	1mg-ml	gotas orais solução	oral use

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
Bélgica	Nycomed Bélgica N.V. Gentsesteenweg 615 1080 Brussels Bélgica	STOFILAN FORTE	4,5 mg	Comprimido	oral use
Répubblica Checa	TEVA Czech Industries s.r.o. Ostravská 29 747 70 Opava-Komárov Répubblica Checa	SECATOXIN FORTE	2.5MG/ML	Gotas orais, solução	oral use
Finlândia	Defiante Farmacêutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergin	1,5 mg	Comprimido	oral use
Finlândia	Defiante Farmacêutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergin	1 mg	Comprimido	oral use
França	THERICA 15, avenue Henry Dunant 27400 Louviers França	CAPERGYL 4,5 mg DOSE QUOTIDIENNE UNIQUE, capsule	4.5 mg	cápsulas moles	oral use
França	DEFIANTE FARMACEUTICA SA (PORTUGAL) Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	HYDERGINE 1 mg/ml, solução buvable en gouttes	1 mg/ml	gotas orais, solução	oral use
França	DEFIANTE FARMACEUTICA SA (PORTUGAL) Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	HYDERGINE 4,5 mg DOSE QUOTIDIENNE UNIQUE, comprimé	4.5 mg	comprimido	oral use

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Defiante Farmacêutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergin	2 mg	Comprimido	oral use
Alemanha	Defiante Farmacêutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergin	1 mg/ml	Gotas orais	oral use
Alemanha	Defiante Farmacêutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergin	2 mg/ml	Gotas orais	oral use
Grécia	Defiante Farmacêutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergine	1mg/ml	Gotas orais	oral use
Itália	Defiante Farmaceutica sa Rua dos Ferreiros, 260 Funchal Madeira - Portugal	HYDERGINA	1,5 mg	comprimido	oral use
Itália	Defiante Farmaceutica sa Rua dos Ferreiros, 260 Funchal Madeira - Portugal	HYDERGINA	1 mg/ml	gotas solução	oral use
Luxemburgo	Defiante Farmacêutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergin	1 mg/ml	Gotas orais	oral use

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
Luxemburgo	Defiante Farmacêutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergin	2 mg/ml	Gotas orais	oral use
Polónia	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy FILOFARM ul. Pułaskiego 39 85-619 Bydgoszcz Polónia	Dihydroergotoxinum Filofarm	1 mg/ml	gotas solução	oral use
Portugal	Defiante Farmacêutica, S.A. PRT Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal - Madeira Portugal	Hydergine	1.5 mg	comprimido	oral use
Portugal	Defiante Farmacêutica, S.A. PRT Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal - Madeira Portugal	Hydergine	4.5 mg	comprimido	oral use
Portugal	Defiante Farmacêutica, S.A. PRT Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal - Madeira Portugal	Hydergine	1 mg/ml	Gotas orais, solução	oral use
Portugal	Defiante Farmacêutica, S.A. PRT Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal - Madeira Portugal	Hydergine	3 mg/ml	Gotas orais, solução	oral use

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
Romênia	LEK PHARMACEUTICALS d.d. Verovskova 57, 1526 Ljubljana, Eslovênia	REDERGIN	1 mg/ml	Gotas orais, solução	oral use
Eslováquia	Teva Czech Industries s.r.o. Ostravská 29, č. p. 305 747 70 Opava-Komárov República Checa	SECATOXIN FORTE	2,5 mg / 1 ml	Gotas orais, solução	oral use
Eslovênia	LEK farmacevtska družba d.d., Verovskova 57, SI-1526 Ljubljana, Eslovênia	Redergin 1,5 mg comprimido	1,5 mg	comprimido	oral use
Eslovênia	LEK farmacevtska družba d.d., Verovskova 57, SI-1526 Ljubljana, Eslovênia	Redergin 4,5 mg comprimido	4,5 mg	comprimido	oral use
Eslovênia	LEK farmacevtska družba d.d., Verovskova 57, SI-1526 Ljubljana, Eslovênia	Redergin 1 mg/ ml peroralna raztopina	1 mg/ml	gotas solução	oral use
Espanha	DEFIANTE FARMACEUTICA, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal PORTUGAL	HYDERGINA SOLUCIÓN GOTAS	1 mg/ml	gotas orais, solução	oral use
Espanha	DEFIANTE FARMACEUTICA, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal PORTUGAL	HYDERGINA 4,5 mg COMPRIMIDOS	4.5 mg	comprimido	oral use

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
Suécia	Defiante Farmacêutica, S.A. Rua dos Ferreiros, 260 9000-082 Funchal Portugal	Hydergin	1 mg	Comprimido	oral use

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-hidroergotoxina (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 relativamente aos seguintes medicamentos contendo derivados da ergotamina: di-hidroergocriptina/caféina, 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 e a França considerou que esta preocupação de segurança não era compensada pelas evidências de eficácia limitadas. 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 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 veno-linfática.

O mesilato de di-hidroergotoxina é um alcaloide da ergotamina, também conhecido como mesilato de codergocrina e mesilato de ergoloide, o qual é composto por partes iguais de mesilatos de di-hidroergocornina, di-hidroergocristina e di-hidroergocriptina. De momento, desconhece-se o mecanismo de ação principal da di-hidroergotoxina e de outros ergoloides. Funciona como um agonista dos recetores dopaminérgicos e serotoninérgicos e como um antagonista dos recetores adrenérgicos alfa. A di-hidroergotoxina modula os níveis dos neurotransmissores sinápticos e aumenta o fluxo sanguíneo para o cérebro; previamente, acreditava-se que este último mecanismo era o modo de ação principal por meio do qual a di-hidroergotoxina exerce efeitos clínicos.

Entre as indicações aprovadas para os medicamentos contendo di-hidroergotoxina, 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):

- Tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurossensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências),
- Tratamento auxiliar da doença de Raynaud,

- Tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem presumivelmente vascular,
- Profilaxia da enxaqueca,
- Tratamento sintomático da insuficiência veno-linfática.

A demência e as indicações relacionadas com a demência, bem como o tratamento agudo das enxaquecas, não estão incluídos no âmbito deste procedimento de consulta.

Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (titulares das AIM) submeteram todos os dados de eficácia disponíveis que foram obtidos em ensaios clínicos e estudos observacionais, incluindo dados que foram disponibilizados após a concessão da Autorização de Introdução no Mercado inicial. Os titulares das AIM também submeterem as suas próprias descrições e resumos críticos relativos a todas as notificações espontâneas 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 fornecida uma revisão de todos os restantes dados disponíveis (ou seja, dados da literatura, dados pré-clínicos e outros dados clínicos, incluindo estudos epidemiológicos) que eram 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-hidroergotoxina.

Eficácia clínica

Relativamente à eficácia na indicação “*tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurossensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências)*”, o titular da AIM apresentou dados por subáreas das doenças da função cognitiva: perturbação vascular cerebral com arteriosclerose, insuficiência vascular cerebral e AVC; e outras causas com patologias em idosos/senis, perturbação primária ou não especificada e síndrome orgânica cerebral. O titular da AIM submeteu uma série de artigos com estudos clínicos de eficácia, 2 revisões (*the medical letter*, 1974, Mc Donald, 1979) e uma revisão de Cochrane (2009). A revisão de Cochrane não é relevante para a avaliação, dado que se centra na demência e em sintomas relacionados com demência.

As publicações relativas a dados clínicos são antigas (de 1971 a 1995). Na sua maioria, os artigos não são relevantes (publicações não submetidas, estudos sem ocultação, sem controlo por placebo e/ou com uso do mesilato de di-hidroergotoxina por via intravenosa).

Durante a revisão, o titular da AIM sugeriu restringir a indicação ao “tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências)”. Entre os 19 estudos clínicos que são apresentados para fundamentar esta indicação restrita, e que incluíram populações heterogéneas, alguns não revelaram efeitos significativos da di-hidroergotoxina. Noutros, apenas determinados pontos da escala de avaliação da eficácia apresentaram uma melhoria significativa. Questões como a elevada taxa de abandonos, critérios de avaliação pouco claros ou subjetivos e um número reduzido de doentes também impedem que se chegue a uma conclusão relativamente à eficácia com base nestes dados.

O diagnóstico e a determinação da origem das perturbações cognitivas constituem tarefas difíceis para a medicina moderna. Com as atuais ferramentas de avaliação dos doentes, é difícil distinguir entre uma perturbação cognitiva ligeira ou moderada e uma fase precoce da doença de Alzheimer ou de outra demência. Nesses casos, a administração da di-hidroergotoxina pode atrasar a administração de um tratamento adequado para a demência.

O CHMP constatou que os doentes incluídos nos estudos apresentavam sintomas diversos ou um diagnóstico putativo, que o efeito era essencialmente avaliado através de escalas subjetivas, que os sintomas observados eram extremamente heterogéneos e os resultados não eram consistentes em todos os estudos e que os dados de longo prazo não indicavam um efeito da di-hidroergotoxina em comparação com o placebo. Por conseguinte, o CHMP considerou que não era possível chegar a qualquer conclusão quanto à eficácia da di-hidroergotoxina como “Tratamento sintomático adjuvante de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências)” ou noutra indicação.

Além disso, em dezembro de 2012, um grupo de aconselhamento científico (SAG) reuniu-se a pedido do CHMP e, com base na sua experiência clínica, os especialistas discutiram se esta substância desempenha 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 realçou que a indicação reivindicada já não é utilizada na prática clínica e que, de um ponto de vista clínico, não existem atualmente evidências de que exista uma necessidade terapêutica relativamente a esta substância ativa no tratamento das perturbações cognitivas e neurosensoriais nos idosos.

No que se refere à indicação “*tratamento auxiliar da doença de Raynaud*”, o CHMP constatou que a indicação reivindicada pelo titular da AIM é a doença vascular periférica e que, em alguns Estados-Membros, o tratamento auxiliar da doença de Raynaud com a di-hidroergotoxina está aprovado no âmbito desta indicação mais geral (ou seja, “doença vascular periférica”). Contudo, os estudos apresentados avaliaram a di-hidroergotoxina oral em doenças venosas extremamente heterogéneas: insuficiência vascular cerebral e periférica, eczema varicoso crónico, *ulcus cruris*, varizes, insuficiência venosa, lesões vasculares cerebrais, tromboflebite das veias superficiais, síndromes pós-tromboflebite. Estes estudos apresentavam uma má qualidade metodológica: desenho sem controlo e em aberto e ausência de um parâmetro de avaliação final primário de eficácia bem definido. Por conseguinte, o CHMP não chegou a quaisquer conclusões científicas relativamente ao benefício da di-hidroergotoxina na doença vascular periférica com base nestes resultados de estudos e, subsequentemente, não foi possível chegar a conclusões relativamente ao tratamento auxiliar da doença de Raynaud.

Relativamente à indicação “*tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem presumivelmente vascular*”, foram submetidos sete estudos clínicos. Todos estes estudos antigos apresentavam falhas metodológicas. Cinco tinham um desenho sem controlo e em aberto, não incluíam um objetivo de eficácia primário bem definido, e foram realizados em doentes com patologias oculares heterogéneas. Os dois estudos comparativos descritos pelo titular da AIM

(Orma, 1958 e Vannas, 1958) apresentavam uma má qualidade metodológica; além do mais, não existem informações disponíveis sobre o desenho exato ou a aleatorização nos diferentes grupos avaliados. Além disso, ambos incluíram um número reduzido de doentes (n=48 e n=62) e ambos foram estudos de curto prazo (1-5 meses e 8 meses, respetivamente), sendo que uma duração de estudo curta é considerada inadequada para avaliar o resultado no que se refere às doenças de progressão lenta. Com base na totalidade da documentação fornecida, o CHMP concluiu que os estudos apresentam deficiências metodológicas substanciais que impedem que se chegue a qualquer conclusão relativamente à eficácia do medicamento.

Quanto à indicação "*profilaxia da enxaqueca*", duas publicações descrevem um estudo em dupla ocultação, com controlo ativo e não controlado por placebo sobre o efeito da di-hidroergocriptina (a di-hidroergotoxina é composta em um terço por di-hidroergocriptina) em comparação com o propranolol e a flunarizina. Embora o propranolol e a flunarizina sejam reconhecidos a nível da profilaxia da enxaqueca, a ausência de um grupo de placebo não permite chegar a qualquer conclusão quanto à eficácia da di-hidroergotoxina na profilaxia da enxaqueca.

Além disso, em dezembro de 2012, um grupo de aconselhamento científico (SAG) reuniu-se a pedido do CHMP e, com base na sua experiência clínica, os especialistas discutiram 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 para a 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 exista uma necessidade terapêutica desta substância como tratamento alternativo/de último recurso.

Não foram submetidos dados para fundamentar a indicação "*tratamento sintomático da insuficiência veno-linfática*" e, por conseguinte, o CHMP não chegou a qualquer conclusão relativamente à eficácia.

Segurança clínica

Reconhece-se que os derivados da ergotamina têm capacidade para induzir fibrose, sobretudo fibrose das válvulas cardíacas. A relação entre a fibrose e a ativação dos recetores serotoninérgicos, sobretudo dos recetores 5-HT_{2B}, por derivados da ergotamina está amplamente descrita na literatura. O agonismo dos recetores 5-HT_{2B} induz uma resposta proliferativa e a mitogenicidade das células que expressam este recetor, originando a fibrogénese. Globalmente, a variabilidade da afinidade dos diferentes derivados da ergotamina para os recetores serotoninérgicos e as doses terapêuticas utilizadas poderão explicar as diferenças observadas a nível das taxas de notificação de reações fibróticas. Por conseguinte, ainda que, em termos farmacológicos, seja altamente plausível que os derivados da ergotamina 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, é necessário ter em conta que alguns derivados da ergotamina não são agonistas dos recetores 5-HT_{2B}. Por conseguinte, não se pode excluir outros mecanismos que induzem 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 no transportador da serotonina.

Os dados relativos aos casos de fibrose notificados (n=9) são limitados e não permitem que se chegue a conclusões concretas. Contudo, não é possível excluir a capacidade da di-hidroergotoxina para induzir reações fibróticas, localizadas na área retroperitoneal, pulmonar e cardíaca, nomeadamente devido à ausência de qualquer outra etiologia em alguns dos casos avaliados e ao mecanismo de ação dos derivados da ergotamina. Além do mais, três dos nove casos foram notificados durante o inquérito de farmacovigilância francês realizado em 2011, que revela que as medidas de minimização dos riscos atualmente em vigor não são suficientes para prevenir o risco de reações fibróticas.

Além disso, a di-hidroergotoxina é composta por di-hidroergocriptina e di-hidroergocristina. Considera-se que estas duas substâncias também estarão associadas à indução de reações fibróticas.

Com base nestes dados e na plausibilidade farmacológica, considera-se que a di-hidroergotoxina está associada a reações fibróticas. Além disso, deve destacar-se a gravidade de tais efeitos adversos, a possibilidade de serem fatais e o risco aumentado de desenvolvimento de uma patologia fibrótica na sequência da utilização prolongada, de acordo com as indicações autorizadas.

Não foram comunicadas notificações de ergotismo. Porém, o CHMP questionou a adequação do método de recolha de dados (ou seja, não foi exaustivo e, por conseguinte, foi inconclusivo). Mais especificamente, o CHMP declarou que, além do “ergotismo”, outros termos preferenciais estão também relacionados com os sintomas de ergotismo (ou seja, parestesia, formigueiro, prurido, isquemia intestinal/vascular cerebral/periférica/da língua, angina de peito, coronaropatia, dor torácica, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, sensação de frio, trombose, AVC, gangrena, necrose, vasoconstrição/vasospasmo, cianose, mialgia, câibras musculares, dor nas extremidades, vertigens, hipoestesia, entorpecimento, dor de cabeça, confusão, alucinações). Além disso, foram notificados na literatura diversos casos de sintomas de vasoconstrição periférica.

O CHMP teve em conta as propostas de medidas de minimização dos riscos apresentadas pelos titulares das AIM. Estas incluíram a alteração da classificação do medicamento quanto à dispensa ao público, a limitação da duração do tratamento em determinadas condições, a contraindicação do medicamento em doentes com fibrose preexistente ou em associação com outros medicamentos, a emissão de uma comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde (DHPC) em que é destacado o risco, uma lista de verificação para os prescritores e um estudo farmacológico *in vitro* sobre a afinidade dos recetores da subclasse 5-HT para o medicamento. Ainda que algumas das medidas propostas possam ajudar a identificar os doentes com fibrose preexistente, medicação concomitante relevante e risco aumentado, o Comité referiu que as mesmas são insuficientes para evitar que alguns doentes desenvolvam fibrose e ergotismo durante o tratamento.

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

Relação risco-benefício

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

Procedimento de reexaminação

Após a adoção do parecer do CHMP durante a reunião de junho de 2013 do Comité, foi recebido um pedido de reexaminação submetido por um dos titulares de AIM envolvidos no procedimento. O âmbito da reexaminação centrou-se na reavaliação da relação risco-benefício da di-hidroergotoxina na indicação restrita proposta pelo titular da AIM: *“tratamento sintomático de patologias da função cognitiva nos idosos, excluindo doença de Alzheimer e demência”*.

O CHMP reviu todos os dados disponíveis para fundamentar o benefício e a segurança da di-hidroergotoxina e teve em conta a indicação restrita supramencionada proposta pelo titular da AIM.

O CHMP sublinhou que *“patologias crónicas da função cognitiva, excluindo doença de Alzheimer e outras demências”* não é considerada uma definição geralmente aceite relativamente a uma patologia que deverá melhorar com o tratamento.

O CHMP reiterou que os estudos apresentados para fundamentar a eficácia da di-hidroergotoxina foram publicados nas décadas de 70 e de 80, com o consequente risco de parcialidade da publicação, e apresentam diversas limitações. Na realidade, a heterogeneidade dos estudos submetidos é tal que não é possível chegar a conclusões concretas. O CHMP considerou que estes estudos não forneceram evidências sólidas que suportem a eficácia da di-hidroergotoxina na população alvo proposta. Por outro lado, o facto de estes estudos terem sido realizados há muitos anos resulta em preocupações metodológicas, tendo em conta os avanços que se verificaram a nível dos métodos de investigação clínica e as alterações a nível da definição de demência/estados de pré-demência desde então. Por conseguinte, permanece a incerteza quanto à possibilidade de a população avaliada nos estudos clínicos selecionados ser representativa da indicação proposta. Por esse motivo, mantêm-se as preocupações relativas à heterogeneidade da população estudada. Além disso, nos estudos que apresentam resultados positivos, são referidas melhorias a nível de diferentes parâmetros em escalas destinadas a detetar aspetos importantes de patologias da função cognitiva. As escalas utilizadas baseavam-se em grande medida na avaliação subjetiva e não tanto em testes formais. Os resultados a nível dos diferentes componentes incluídos nestas ferramentas de avaliação variam consideravelmente entre os estudos, não sendo possível chegar a quaisquer conclusões gerais relativamente à dimensão dos possíveis efeitos ou à relevância clínica.

Tendo em conta o que foi acima referido, o CHMP considerou que os estudos submetidos não demonstraram que a di-hidroergotoxina tem um efeito clinicamente relevante nos doentes com patologias da função cognitiva.

O CHMP constatou que a incidência de acontecimentos adversos (ou seja, fibrose retroperitoneal, fibrose pulmonar, valvulopatias cardíacas, ergotismo) notificados pelo titular da AIM relativamente à di-hidroergotoxina é reduzida. Contudo, o CHMP constatou também que o titular da AIM apenas forneceu informações relativas ao seu medicamento (Hydergine) e que é provável a ocorrência de subnotificação. O CHMP considerou que, ainda que o risco de reações fibróticas e ergotismo associado à di-hidroergotoxina seja raro, esse risco está estabelecido e estes acontecimentos adversos são graves, com um possível resultado fatal.

O CHMP teve em conta as medidas de minimização dos riscos propostas pelo titular da AIM.

Globalmente, o CHMP reiterou que considera que as medidas de minimização dos riscos propostas pelo titular da AIM não reduzem de forma eficaz o risco de reações fibróticas e ergotismo. As reações fibróticas estão associadas ao uso crónico de derivados da ergotamina e, embora a taxa de notificação relativa à di-hidroergotoxina seja reduzida, o risco é suficientemente grave e não pode ser ignorado, sobretudo tendo em conta que poderá ser utilizada em tratamentos de longa duração numa vasta população de doentes.

Além disso, o CHMP convocou outra reunião do grupo de aconselhamento científico (SAG), que teve lugar em 16 de outubro de 2013. O SAG concordou por unanimidade que não existe uma entidade clínica distinta no que se refere à patologia da função cognitiva sem demência (CIND), que os critérios de diagnóstico e as definições mudaram ao longo do tempo e que esta expressão não corresponde a um grupo clinicamente definido atual. O SAG considerou ainda que as evidências apresentadas pelo titular da AIM são de má qualidade. Segundo o SAG, não é de excluir *a priori* que o medicamento possa ser eficaz num subgrupo de doentes bem definido de acordo com os critérios atuais, mas o mesmo não pode ser determinado com base nas informações fornecidas, que incluem parâmetros de resultados de estudos e uma população de doentes altamente heterogêneos. De um modo geral, um fármaco investigado nas fases prodrómicas da demência teria de resultar numa melhoria da função cognitiva e num atraso da progressão para a demência. Globalmente, o SAG não concordou com a indicação nem com as definições da população alvo propostas pelo titular da AIM.

Tendo em conta o que foi acima referido, o Comité considerou que existe um risco de reações fibróticas e ergotismo raros mas graves associado ao tratamento com a di-hidroergotoxina. O Comité considera que as evidências relativas à eficácia clinicamente significativa da di-hidroergotoxina na indicação proposta “*tratamento sintomático de patologias da função cognitiva nos idosos, excluindo doença de Alzheimer e demência*” são extremamente limitadas. Assim, o benefício demonstrado para os doentes na indicação proposta não é superior ao risco acima identificado. O Comité considerou que as medidas de minimização dos riscos propostas não reduzem de forma eficaz o risco relativo às duas reações referidas (fibrose e ergotismo) na indicação ampla proposta pelo titular da AIM. Por conseguinte, o Comité concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo di-hidroergotoxina no “*tratamento sintomático de patologias da função cognitiva nos idosos, excluindo doença de Alzheimer e demência*” não é favorável.

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 e fundamentos apresentados pelos titulares das AIM e as conclusões dos grupos de aconselhamento científico,
- O Comité considerou que não se pode excluir uma potencial ligação causal entre as reações fibróticas ou o ergotismo e a di-hidroergotoxina. Os dados disponíveis são, de facto, indicativos dessa relação causal. Foi sublinhada a gravidade desses efeitos adversos e as suas possíveis consequências fatais,
- O Comité considera que as evidências relativas à eficácia clinicamente significativa da di-hidroergotoxina nas indicações atualmente avaliadas, bem como na indicação proposta pelo titular da AIM no âmbito do procedimento de reexaminação são muito limitadas e, por conseguinte, o potencial benefício para os doentes nestas indicações é superado pelo risco acima identificado,
- O Comité manteve o seu parecer de que a relação risco-benefício dos medicamentos contendo di-hidroergotoxina:
 - não é favorável no tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurossensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências) e na indicação posteriormente proposta de *“tratamento sintomático de patologias da função cognitiva nos idosos, excluindo doença de Alzheimer e demência”*,
 - não é favorável no tratamento auxiliar da doença de Raynaud,
 - não é favorável no tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem presumivelmente vascular,
 - não é favorável na profilaxia da enxaqueca,
 - não é favorável no tratamento sintomático da insuficiência veno-linfática.

Por conseguinte, o CHMP manteve o seu parecer de 27 de junho de 2013 e, de acordo com o artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, recomenda:

- A alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo di-hidroergotoxina referidos no Anexo I, a eliminação, na Informação do Medicamento, das indicações abaixo referidas (a redação específica da indicação poderá variar consoante o medicamento e consoante o país), bem como de qualquer referência relevante a essas indicações, quando existirem outras indicações terapêuticas aprovadas no âmbito da respetiva Autorização de Introdução no Mercado:

- tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurossensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências),
 - tratamento auxiliar da doença de Raynaud,
 - tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem presumivelmente vascular,
 - profilaxia da enxaqueca,
 - tratamento sintomático da insuficiência veno-linfática,
- A suspensão da Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo di-hidroergotoxina referidos no Anexo I, caso não existam outras indicações aprovadas no âmbito da respetiva Autorização de Introdução no Mercado. Para que a suspensão possa ser levantada, 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 apresentadas abaixo, atualmente aprovadas, devem ser eliminadas (a redação específica da indicação pode variar de medicamento para medicamento)]

- Tratamento sintomático da insuficiência neurosensorial e cognitiva patológica crónica em idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências)
- Tratamento auxiliar do Síndrome de Raynaud
- Tratamento auxiliar da diminuição da acuidade visual e das perturbações do campo visual que se presumam ser de origem vascular
- Profilaxia da enxaqueca
- Tratamento sintomático de insuficiência veno-linfática

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

B. Folheto informativo

Todas as referências às indicações supramencionadas 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)-Membro(s) ou do(s) Estado(s)-Membro(s) de referência, quando aplicável, devem assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelo(s) titular(es) da(s) AIM:

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