

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι τροποποίησης των όρων των αδειών  
κυκλοφορίας**

## Επιστημονικά πορίσματα

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεθυσσεργίδη (βλ. Παράρτημα Ι)

Η μεθυσσεργίδη είναι ένα αλκαλοειδές της ερυσιβώδους όλυρας, η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά στην κλινική πρακτική το 1959. Η συγγένεια της μεθυσσεργίδης ποικίλλει, ανάλογα με τον τύπο των σεροτονικών υποδοχέων (υποδοχείς 5-HT). Ειδικότερα, προσκολλάται και είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα 5HT<sub>2B</sub>. Η μεθυσσεργίδη μπορεί να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της ημικρανίας μέσω διάφορων φαρμακολογικών οδών. Για παράδειγμα, ορισμένα δεδομένα τεκμηριώνουν τον ρόλο της ως ανταγωνιστή του υποδοχέα 5-HT<sub>2B</sub> στην προφύλαξη από ημικρανίες.

Η μεθυσσεργίδη ενδείκνυται επί του παρόντος για την προφύλαξη από ημικρανίες και αθροιστικές κεφαλαλγίες, καθώς και για τη θεραπεία της διάρροιας που οφείλεται σε καρκινοειδή νόσο (η ακριβής διατύπωση της ένδειξης ενδέχεται να διαφέρει από προϊόν σε προϊόν).

Τα προϊόντα που περιέχουν μεθυσσεργίδη είναι επί του παρόντος εγκεκριμένα στις ακόλουθες χώρες της ΕΕ: Βέλγιο, Γαλλία, Ηνωμένο Βασίλειο και Κάτω Χώρες.

Το 2011, στο πλαίσιο εθνικής επισκόπησης των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης στη Γαλλία, αναφέρθηκαν σοβαρά περιστατικά βαλβιδοπάθειας και πνευμονικής, οπισθοπεριτοναϊκής και πλευριτικής ίνωσης τα οποία σχετίζονται με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεθυσσεργίδη. Βάσει των παραπάνω, η Γαλλία έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν μεθυσσεργίδη πρέπει να επανεξεταστεί και κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

### Αποτελεσματικότητα

Η CHMP εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μεθυσσεργίδης.

Σε ό,τι αφορά την ένδειξη «προφύλαξη από ημικρανίες», υποβλήθηκαν δεδομένα από τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες<sup>1,2,3,4</sup>. Τα αποτελέσματα των εν λόγω μελετών υποδηλώνουν αποτελεσματικότητα της μεθυσσεργίδης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο στην προφύλαξη από ημικρανίες. Επιπλέον, παρουσιάστηκαν πρόσθετες δοκιμές σύγκρισης μεταξύ μεθυσσεργίδης και εικονικού φαρμάκου ή συγκριτών, ορισμένες από τις οποίες κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα της μεθυσσεργίδης έναντι του εικονικού φαρμάκου στη συγκεκριμένη ένδειξη<sup>5,6,7</sup>. Η CHMP τόνισε ότι τα εν λόγω αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή καθώς οι εν λόγω μελέτες είναι απαρχαιωμένες και, γενικότερα, δεν διενεργήθηκαν με τη σύγχρονη μεθοδολογία<sup>8</sup>.

Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι η μεθυσσεργίδη περιλήφθηκε στις πλέον πρόσφατες συστάσεις της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Εταιρειών Νευρολογίας (EFNS, 2009)<sup>9</sup> για τις προληπτικές θεραπείες της ημικρανίας, ως φάρμακο τρίτης γραμμής για την προφύλαξη από ημικρανίες (μόνο για βραχυχρόνια

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

<sup>2</sup> Pedersen E, Møller CE. Methysergide in migraine prophylaxis. *Clin Pharmacol Ther* 19667(4):520-526

<sup>3</sup> Ryan RE. Double-blind crossover comparison of BC-105, methysergide, and placebo in the prophylaxis of migraine headache. *Headache* 19688(3):118-126.

<sup>4</sup> Shekelle RB, Ostfeld AM. Methysergide in the migraine syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 19645:201-204

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

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

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

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

<sup>9</sup> 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.

χρήση), καθώς και στις πρόσφατες συστάσεις της Γαλλίας (2013) ως φάρμακο Β ή Γ βαθμού (πιθανώς αποτελεσματικό) για την προφύλαξη από ημικρανίες<sup>10</sup>.

Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι υπάρχουν ορισμένες αποδείξεις κλινικά σημαντικής αποτελεσματικότητας της μεθυσσεργίδης στην προφυλακτική θεραπεία της σοβαρής ημικρανίας που συνεπάγεται αναπηρία.

Σε ό,τι αφορά την ένδειξη «*αθροιστική κεφαλαλγία*», ο αιτών αναφέρθηκε σε δημοσίευση<sup>11</sup> η οποία συνηγορεί υπέρ της προφυλακτικής αποτελεσματικότητας της μεθυσσεργίδης και ειδικότερα στην επεισοδιακή μορφή της αθροιστικής κεφαλαλγίας, καθώς και σε μια μελέτη<sup>12</sup> στην οποία το 69% των ασθενών με αθροιστική κεφαλαλγία παρουσίασαν καλά έως εξαιρετικά αποτελέσματα. Δύο μελέτες (μία μελέτη παρατήρησης και μία προοπτική μελέτη) παρείχαν λιγότερο πειστικές αποδείξεις<sup>13</sup>, καθώς τα αποτελέσματα ήταν ικανοποιητικά, καλά ή εξαιρετικά στο 26% περίπου των ασθενών. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση<sup>14</sup>, η μεθυσσεργίδη και η βεραπαμίλη αναφέρθηκαν ως οι πλέον χρήσιμες θεραπείες για την επεισοδιακή μορφή της αθροιστικής κεφαλαλγίας.

Η CHMP επεσήμανε ότι οι αποδείξεις των κλινικών δοκιμών για την αποτελεσματικότητα της μεθυσσεργίδης ως προφυλακτικής θεραπείας της αθροιστικής κεφαλαλγίας είναι λιγότερο αξιόπιστες σε σύγκριση με τις αποδείξεις για την προφύλαξη από ημικρανίες, καθώς και ότι οι μελέτες στην πλειονότητά τους παρουσιάζουν διάφορους περιορισμούς.

Η CHMP επεσήμανε περαιτέρω ότι η μεθυσσεργίδη περιλαμβάνεται τόσο στις πρόσφατες συστάσεις της EFNS (2006) για τις προληπτικές θεραπείες της αθροιστικής κεφαλαλγίας<sup>15</sup> ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, όσο και στον κατάλογο των προληπτικών θεραπειών της αθροιστικής κεφαλαλγίας στις προσφάτως δημοσιευθείσες κατευθυντήριες γραμμές<sup>16,17,18</sup>. Επιπλέον, η CHMP επεσήμανε ότι η μεθυσσεργίδη συνιστάται από τους εμπειρογνώμονες ως θεραπεία επί κρίσεως, η οποία προορίζεται για ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε άλλες θεραπείες.

Δεν υποβλήθηκαν δεδομένα προς στήριξη της αποτελεσματικότητας της μεθυσσεργίδης στη «*θεραπεία της διάρροιας που οφείλεται σε καρκινοειδή νόσο*» και, κατά συνέπεια, θεωρείται ότι η αποτελεσματικότητα στη συγκεκριμένη ένδειξη δεν έχει καταδειχθεί. Συναφώς, η CHMP έλαβε υπό σημείωση το γεγονός ότι ένας από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας των προϊόντων για τα οποία έχει εγκριθεί η συγκεκριμένη ένδειξη την ενημέρωσε σχετικά με την πρόθεσή του να αποσύρει οικειοθελώς την ένδειξη «*διάρροια που οφείλεται σε καρκινοειδές σύνδρομο*».

Η CHMP δέχτηκε την εισήγηση της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας (SAG) η οποία συγκλήθηκε τον Σεπτέμβριο του 2013. Στο πλαίσιο της συνάντησης οι εμπειρογνώμονες εξέτασαν, βάσει της κλινικής τους εμπειρίας, κατά πόσον είναι εφικτός ο προσδιορισμός ενός πληθυσμού για τον οποίο υφίσταται θεραπευτική ανάγκη για από του στόματος χρήση προϊόντων που περιέχουν μεθυσσεργίδη όταν η συνήθης θεραπεία για τις εν λόγω ενδείξεις είναι αναποτελεσματική. Βάσει της κλινικής εμπειρίας των εμπειρογνομώνων κεφαλαλγίας, η SAG έκρινε ότι ένα μικρό ποσοστό του πληθυσμού που πάσχει από ημικρανίες και αθροιστικές κεφαλαλγίες επωφελείται από τη θεραπεία με μεθυσσεργίδη, σε περιπτώσεις όπου είχαν αποτύχει προηγούμενες θεραπείες.

<sup>10</sup> 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.

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

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

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

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

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> 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)).

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

<sup>18</sup> 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.

Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη τις παρεμβάσεις που ελήφθησαν κατά την αξιολόγηση από ασθενείς και από επαγγελματίες του τομέα της υγείας, υπογραμμίζοντας τη σημασία της διατήρησης της διαθεσιμότητας του εν λόγω προϊόντος σε πληθυσμό ο οποίος, αν και μικρός, δεν διαθέτει ή διαθέτει ελάχιστες θεραπευτικές επιλογές για πάθηση η οποία συνεπάγεται αναπηρία.

### **Ασφάλεια**

Για την αξιολόγηση της ασφάλειας της μεθυσσεργίδης, η CHMP εξέτασε δεδομένα από τη βιβλιογραφία και τη βάση δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια, περιλαμβανομένων των δεδομένων από αυθόρμητες και βιβλιογραφικές αναφορές.

Η συχνότητα εμφάνισης βαλβιδικής και πνευμονικής ίνωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μεθυσσεργίδη ήταν παρόμοια με αυτά του γενικού πληθυσμού<sup>19,20,21,22</sup>. Ωστόσο, τα εν λόγω αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή δεδομένου ότι οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες αυτές για την ανίχνευση ίνωσης, ιδίως δε της βαλβιδικής ίνωσης, δεν είναι αρκετά ευαίσθητες. Η πραγματική συχνότητα εμφάνισης ενδέχεται να είναι υποτιμημένη και ο κίνδυνος ίνωσης πιθανώς υψηλότερος. Όσον αφορά τον κίνδυνο οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης, υπάρχουν αποδείξεις αυξημένου κινδύνου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μεθυσσεργίδη (200 έναντι 1,3 στους 100 000 ασθενείς)<sup>23,24</sup>.

Τα υφιστάμενα δεδομένα δείχνουν ότι η ανάπτυξη ίνωσης δεν σχετίζεται με την ηλικία του ασθενούς. Επιπλέον, η ανάπτυξη ίνωσης φαίνεται να σχετίζεται με τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν ινωτικά συμβάματα μετά από μακροχρόνια θεραπεία (τουλάχιστον ενός έτους). Ωστόσο, δεδομένου ότι αναφέρθηκαν περιστατικά και σε περιπτώσεις θεραπείας διάρκειας έως έξι μηνών, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο εμφάνισης ίνωσης μετά από βραχυπρόθεσμη θεραπεία. Η πλειονότητα των ασθενών (92,4%) που ανέπτυξαν ίνωση λάμβαναν καθημερινές δόσεις μεθυσσεργίδης που ενέπιπταν στο επί του παρόντος συνιστώμενο εύρος δόσης ( $\leq 6$  mg/ημέρα). Λαμβανομένου υπόψη του αριθμού των αναφερθέντων και των πιθανώς μη αναφερθέντων περιστατικών ίνωσης, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ινωτικών αντιδράσεων που σχετίζονται με τη χρήση μεθυσσεργίδης. Η CHMP επεσήμανε ότι η ίνωση ενδέχεται να είναι απειλητική για τη ζωή και ότι ορισμένες από τις αναφερθείσες οπισθοπεριτοναϊκές ινωτικές αντιδράσεις είναι πολύ σοβαρές (ουρητηρική ίνωση, αμφοτερόπλευρη ουρητηρική πρόθεση, αμφοτερόπλευρη νεφροστομία κ.λπ.). Η CHMP επεσήμανε ότι η μηχανιστική βάση της ίνωσης φαίνεται να είναι τεκμηριωμένη και συνάδει με τη γνωστή συσχέτιση μεταξύ μεθυσσεργίδης και ίνωσης που έχει αναφερθεί για τη βαλβιδική καρδιακή νόσο από τα μέσα της δεκαετίας του 1960. Δεδομένου ότι οι ινωτικές αντιδράσεις θεωρείται ότι σχετίζονται με την ενεργοποίηση του επίμονου αγωνιστή του υποδοχέα 5-HT<sub>2B</sub>, η μακροχρόνια θεραπεία με μεθυσσεργίδη θα εκθέσει τους ασθενείς σε πιθανή ίνωση του ιστού, η οποία οφείλεται στον κύριο ενεργό μεταβολίτη της, τη μεθυλεργομετρίνη. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί ενδεχόμενη αιτιώδης σχέση μεταξύ ινωτικών αντιδράσεων και μεθυσσεργίδης.

Η CHMP έλαβε υπόψη τη γνώμη της SAG, η οποία εισηγήθηκε τη λήψη μέτρων για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ινωτικών αντιδράσεων όταν συνταγογραφείται μεθυσσεργίδη. Στα εν λόγω μέτρα περιλαμβάνονται ο περιορισμός της διάρκειας θεραπείας, η βέλτιστη δόση της θεραπείας, η επίβλεψη από εξειδικευμένο προσωπικό και η παροχή πληροφοριών για τους συνταγογραφούντες γιατρούς και τις

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

<sup>20</sup> 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.

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

<sup>22</sup> 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.

<sup>23</sup> 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.

<sup>24</sup> 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.

οργανώσεις ασθενών. Η SAG έκρινε, επίσης, ότι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται από την αρχή της θεραπείας και κάθε έξι μήνες ενόσω λαμβάνουν θεραπεία (υπερηχοκαρδιογράφημα, μαγνητική τομογραφία κοιλίας, εξετάσεις της πνευμονικής λειτουργίας) προκειμένου να μπορεί να εντοπισθεί τυχόν ίνωση πριν από την εμφάνιση σοβαρών και, ενδεχομένως, μη αναστρέψιμων αντιδράσεων.

Συνολικά, η CHMP έκρινε ότι η μεθυσσεργίδη φαίνεται να ωφελεί έναν μικρό πληθυσμό ασθενών που πάσχει από ημικρανία και από αθροιστική κεφαλαλγία. Ωστόσο, λαμβανομένου υπόψη του αποδεδειγμένου κινδύνου ίνωσης, πρέπει να εφαρμοστούν κατάλληλα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Η ένδειξη πρέπει να αφορά μόνον ασθενείς με λειτουργική αναπηρία οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε άλλες θεραπείες. Επίσης, η CHMP εισηγήθηκε την έναρξη και την επίβλεψη της θεραπείας με μεθυσσεργίδη από εξειδικευμένους γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της ημικρανίας και της αθροιστικής κεφαλαλγίας. Προειδοποιήσεις σχετικά με τον κίνδυνο ίνωσης, καθώς και μέτρα για την παρακολούθηση ασθενών με κίνδυνο ανάπτυξης ίνωσης πρέπει να περιληφθούν στις πληροφορίες του προϊόντος και να κοινοποιηθούν σε συνταγογράφους και ασθενείς μέσω ενημερωτικού υλικού.

### **Σχέση οφέλους-κινδύνου**

Έχοντας λάβει υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν γραπτώς από τον ΚΑΚ, η CHMP απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της μεθυσσεργίδης είναι θετική για:

- *την προφυλακτική θεραπεία της σοβαρής ανιάτης ημικρανίας (με ή χωρίς αύρα) σε ενήλικες με λειτουργική αναπηρία.  
Η μεθυσσεργίδη προορίζεται για χρήση μόνον κατόπιν ανεπιτυχών θεραπειών με άλλες συνήθεις κατηγορίες φαρμάκων και επαρκούς διάρκειας θεραπείας (τουλάχιστον 4 μηνών) με τη μέγιστη ανεκτή δόση. Η σοβαρή δυσανεξία ή η αντένδειξη σε φάρμακο πρώτης γραμμής θεωρείται ως αστοχία της θεραπείας.  
Η μεθυσσεργίδη δεν είναι αποτελεσματική στη θεραπεία επεισοδίου ημικρανίας που έχει ήδη εκδηλωθεί.*
- *την προφυλακτική θεραπεία επεισοδιακής και χρόνιας αθροιστικής κεφαλαλγίας σε ενήλικες. Πριν από την έναρξη θεραπείας με μεθυσσεργίδη, οι ασθενείς πρέπει να έχουν υποβληθεί σε ανεπιτυχείς θεραπείες με τουλάχιστον 2 κατηγορίες φαρμάκων. Η ελάχιστη διάρκεια θεραπείας προτού αυτή θεωρηθεί ανεπιτυχής είναι 2 μήνες.*

Η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνηθεισών προειδοποιήσεων και λοιπών αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος και της λήψης επιπρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Σε ό,τι αφορά την ένδειξη «*θεραπεία της διάρροιας που οφείλεται σε καρκινοειδή νόσο*», η CHMP απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι αρνητική διότι έχει αποδειχθεί σαφώς κίνδυνος ίνωσης, ενώ δεν υπάρχουν αποδείξεις οφέλους.

## Λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεθυσεργίδη.
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεθυσεργίδη, ιδίως όσον αφορά τον κίνδυνο ινωτικών αντιδράσεων.
- Η επιτροπή έκρινε ότι, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, υπάρχει ενδεχόμενη αιτιώδης σχέση μεταξύ μεθυσεργίδης και ινωτικών αντιδράσεων (κυρίως για την οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση). Τέτοιου είδους ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να είναι σοβαρές, σε ορισμένες δε περιπτώσεις μη αναστρέψιμες και δυνητικά θανατηφόρες.
- Η επιτροπή επεσήμανε ότι δεν υπάρχουν αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα της μεθυσεργίδης στη θεραπεία της διάρροιας που οφείλεται σε καρκινοειδή νόσο και, ως εκ τούτου, το δυνητικό όφελος για τους ασθενείς της εν λόγω ένδειξης δεν υπερτερεί του διαπιστωθέντος κινδύνου.
- Η επιτροπή έκρινε ότι υπάρχουν ορισμένες αποδείξεις κλινικά σημαντικής αποτελεσματικότητας της μεθυσεργίδης στην προφυλακτική θεραπεία της σοβαρής ημικρανίας που συνεπάγεται αναπηρία και της αθροιστικής κεφαλαλγίας για την οποία οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες. Επιπλέον, μπορούν να εφαρμοστούν μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου ίνωσης.
  - Ως εκ τούτου, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν μεθυσεργίδη:
    - είναι θετική για την προφυλακτική θεραπεία της σοβαρής ανιάτης ημικρανίας (με ή χωρίς αύρα) σε ενήλικες με λειτουργική αναπηρία.  
*Η μεθυσεργίδη προορίζεται για χρήση μόνον κατόπιν ανεπιτυχών θεραπειών με άλλες συνήθεις κατηγορίες φαρμάκων και επαρκούς διάρκειας θεραπείας (τουλάχιστον 4 μηνών) με τη μέγιστη ανεκτή δόση. Η σοβαρή δυσανεξία ή η αντένδειξη σε φάρμακο πρώτης γραμμής θεωρείται ως αστοχία της θεραπείας.*  
*Η μεθυσεργίδη δεν είναι αποτελεσματική στη θεραπεία επεισοδίου ημικρανίας που έχει ήδη εκδηλωθεί.*  
*Η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική υπό την προϋπόθεση εφαρμογής των συνιστώμενων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.*
    - είναι θετική για την προφυλακτική θεραπεία επεισοδιακής και χρόνιας αθροιστικής κεφαλαλγίας σε ενήλικες.  
*Πριν από την έναρξη θεραπείας με μεθυσεργίδη, οι ασθενείς πρέπει να έχουν υποβληθεί σε ανεπιτυχείς θεραπείες με τουλάχιστον 2 κατηγορίες φαρμάκων. Η ελάχιστη διάρκεια θεραπείας προτού αυτή θεωρηθεί ανεπιτυχής είναι 2 μήνες.*  
*Η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική υπό την προϋπόθεση εφαρμογής των συνιστώμενων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.*
    - δεν είναι θετική για τη θεραπεία της διάρροιας που οφείλεται σε καρκινοειδή νόσο.

Κατά συνέπεια, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεθυσεργίδη, τα οποία αναφέρονται στο Παράρτημα Ι.