

### **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 subseqüentemente 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 seu 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 formigueiro 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.