

### **Anexo III**

#### **Modificaciones de las secciones pertinentes del resumen de las características del producto y del prospecto**

Nota:

Este Resumen de las Características del Producto y prospecto son el resultado del procedimiento de arbitraje.

Posteriormente, las autoridades competentes de los Estados miembros, conjuntamente con el Estado miembro de referencia, en su caso, pueden actualizar la información sobre el producto de acuerdo con los procedimientos dispuestos en el capítulo 4 del título III de la Directiva 2001/83/CE.

La información actual sobre el producto se modificará (mediante la inserción, sustitución o eliminación del texto según corresponda) para reflejar la redacción acordada siguiente.

## I. Resumen de las Características del Producto

[...]

### Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas

[El texto de esta sección debe ser el siguiente]

- Tratamiento profiláctico de la migraña no tratable grave (con o sin aura) con discapacidad funcional en adultos.

[Denominación de fantasía] sólo se debe emplear tras el fracaso del tratamiento con otras clases de medicamentos de referencia (ver sección 4.4) administrado durante un tiempo suficiente (al menos 4 meses) a la dosis máxima tolerada. La intolerancia grave o la contraindicación de un medicamento de primera línea se considera fracaso del tratamiento.

[Denominación de fantasía] no es eficaz para tratar una crisis migrañosa ya establecida.

- Tratamiento profiláctico de la cefalea en brotes episódica y crónica en adultos.

Antes de iniciar el tratamiento con la metisergida, los pacientes deben haber estado tratados al menos 2 clases de medicamentos que hayan sido ineficaces (ver sección 4.4). La duración mínima del tratamiento antes de determinar el fracaso terapéutico es de 2 meses.

### Sección 4.2 Posología y forma de administración

[Esta sección se debe modificar para que refleje el texto siguiente]

El tratamiento con metisergida debe iniciarlo y supervisarlo un médico especialista con experiencia en el tratamiento de la migraña y la cefalea en brotes. (Ver sección 4.4 sobre la necesidad de una supervisión especializada)

El tratamiento no se debe iniciar hasta después de que el paciente haya sido reconocido para descartar patologías fibróticas previas. Una vez que ha comenzado el tratamiento, el paciente se debe someter cada seis meses a reconocimientos para la detección de fibrosis, debe incluirla estimación personalizada de la relación beneficio/riesgo.

#### Posología

Adultos

##### Profilaxis de la migraña

La dosis inicial es de un comprimido (1-1,65 mg) al día administrado con la comida. Esta dosis se puede aumentar gradualmente en fracciones de la dosis diaria hasta alcanzar la óptima. La dosis máxima no debe superar los 6 mg al día. La administración continuada no se debe prolongar más de seis meses. Entre los ciclos de tratamiento se debe respetar un periodo sin tratamiento de al menos 4 semanas.

##### Cefalea en brotes

Para la cefalea en brotes episódica, el tiempo del tratamiento se debe ajustar en función de la duración habitual de los episodios, que normalmente no supera los 2 o 3 meses. La dosis máxima no debe superar los 6 mg al día.

Para la cefalea en brotes crónica, la dosis terapéutica normalmente es de 6 mg, pero en ocasiones puede ser necesaria una dosis mayor. La administración continuada no se debe prolongar más de seis meses. Entre los ciclos de tratamiento se debe respetar un periodo sin medicación de al menos 4 semanas.

Población pediátrica

[Denominación de fantasía] no se debe utilizar en la población pediátrica.

[...]

#### **Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**

*[Esta sección se debe modificar para que refleje el texto siguiente]*

Debido a los riesgos potenciales graves sobre la seguridad (especialmente por las reacciones fibróticas), la metisergida solo se debe usar cuando hayan fracasado otros tratamientos previos.

- Para el tratamiento profiláctico de la migraña intratable grave se puede contemplar el uso de otras clases de medicamentos (por ejemplo beta-bloqueantes, medicamentos antiepilepticos, bloqueantes de los canales de calcio o antidepresivos tricíclicos).
- Para el tratamiento profiláctico de la cefalea en brotes episódica y crónica, primero se debe contemplar el uso de al menos dos clases distintas de medicamentos (por ejemplo, verapamilo, topiramato o litio).

Se debe informar a los pacientes del riesgo de fibrosis que conlleva el tratamiento con la metisergida y deben aceptar la necesidad de someterse a revisiones periódicas, como se describe más adelante.

El tratamiento se debe interrumpir si los pacientes no responden adecuadamente durante los 2 o 3 primeros meses.

Se debe realizar una selección inicial antes de comenzar el tratamiento con la metisergida y excluir a los pacientes con fibrosis previa o con cualquier otra patología que pueda suponer un riesgo de desarrollar fibrosis.

Antes de iniciar el tratamiento con la metisergida y posteriormente a intervalos semestrales se deben realizar las siguientes pruebas: ecocardiografía, pruebas de la función pulmonar y RMN abdominal.

Los pacientes se deben someter a una exploración periódica para descartar la presencia de: edema periférico, cambio de coloración de las piernas, dedos hipocráticos, pulso débil o irregular, taquicardia, soplo cardíaco, soplo vascular, hipertensión en las venas yugulares, crepitantes basales pulmonares, roces de fricción pleural o pericárdica, masas o dolor a la palpación abdominal o costal.

Durante la evaluación clínica del paciente, se debe prestar especial atención a los síntomas: dolor abdominal, lumbar o torácico, palpitaciones, disnea, tos seca, náuseas, malestar, cansancio, anorexia o pérdida de peso, síntomas urinarios, dolor, frío o insensibilidad en las extremidades.

Si se observan síntomas compatibles con la fibrosis, se debe interrumpir el tratamiento con la metisergida a no ser que se confirme una etiología alternativa.

La duración de la administración continuada no debe superar los seis meses debido al riesgo de fibrosis (ver sección 4.8). Entre los ciclos de tratamiento se debe respetar un periodo sin tratamiento de al menos 4 semanas. Se debe valorar la necesidad de continuar el tratamiento y analizar con el paciente el mejor momento para reinstaurarlo.

Durante las últimas dos o tres semanas de un ciclo de tratamiento se recomienda reducir gradualmente la dosis para evitar un efecto rebote de las cefaleas.

<[Denominación de fantasía] contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de la lactasa Lapp o absorción insuficiente de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.>

<O>

<[Denominación de fantasía] contiene lactosa y sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa o a la fructosa, deficiencia de la lactasa Lapp, absorción insuficiente de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.>

[...]

#### **Sección 4.8 Reacciones adversas**

*[Esta sección se debe modificar para que refleje el texto siguiente]*

[...]

##### **Trastornos del sistema nervioso**

Insomnio, somnolencia, mareos, cambios psicológicos menores de carácter temporal (nerviosismo, agitación, depresión y confusión en raras ocasiones).

##### **Trastornos cardíacos y vasculares**

Se han notificado casos aislados de infarto de miocardio, especialmente en pacientes que no prestan atención a las contraindicaciones sobre las patologías coronarias o el uso de tratamientos vasoconstrictores.

Fibrosis valvular (ver Trastornos generales).

Se puede presentar edema y vasoconstricción de las arterias de gran tamaño y de pequeño tamaño. Dependiendo de la localización del vaso afectado, esta complicación puede dar lugar a síntomas de dolor precordial (angina de pecho) o abdominal, sensaciones de frío, insensibilidad y dolor en las extremidades, con o sin parestesia, pulso lento o ausente y, en teoría, hipertensión arterial.

##### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Fibrosis pleuropulmonar (ver Trastornos generales), disnea, pleuritis, derrame pleural.

##### **Trastornos gastrointestinales**

Se pueden presentar náuseas y vómitos, pero estas reacciones adversas a menudo son menos graves si [Denominación de fantasía] se toma con las comidas.

Fibrosis retroperitoneal (ver Trastornos generales).

##### **Trastornos de la piel**

Reacciones cutáneas (por ejemplo sarpullido, urticaria)

##### **Trastornos generales**

Se han notificado reacciones fibróticas, especialmente de la pleura y el retroperitoneo y también del pericardio y las válvulas cardíacas. Estas reacciones pueden ser graves y en ocasiones potencialmente mortales. Se puede producir fibrosis retroperitoneal. Aunque los síntomas a veces mejoran al interrumpir el tratamiento, en algunos casos las reacciones fibróticas persisten.

La fibrosis pleuropulmonar se presenta con síntomas de dolor precordial, disnea, roce de fricción pleural, crepitantes basales pulmonares o derrame pleural, dedos hipocráticos, tos seca, anorexia y pérdida de peso.

La fibrosis retroperitoneal puede provocar obstrucción de las vías urinarias con síntomas como astenia generalizada, lumbalgia, disuria, oliguria, aumento de los niveles de nitrógeno en sangre, náuseas, anorexia e insuficiencia vascular, pulso débil y cambio de coloración de la piel de las extremidades inferiores.

La fibrosis valvular puede provocar cambios en la función cardíaca, con signos de soplo cardíaco o vascular, taquicardia, edema periférico, hipertensión de las venas yugulares o palpitaciones.

La medicación se debe interrumpir en el momento en que se compruebe la presencia de estos síntomas o signos.

[...]

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Hacerlo permite realizar un seguimiento continuado de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

## **II. Prospecto**

[...]

### **1. Qué es [Denominación de fantasía] y para qué se utiliza**

*[El texto de esta sección debe ser el siguiente]*

[Denominación de fantasía] pertenece a un grupo de medicamentos llamados antimigrañosos.

[Denominación de fantasía] está destinado a las personas que sufren migrañas intensas, con o sin aura, que afectan a su capacidad de realizar una vida normal. Se toma de forma regular como tratamiento preventivo para reducir la frecuencia de las migrañas. Sin embargo, sólo se debe usar cuando hayan sido ineficaces otros tratamientos de referencia, que se hayan probado durante al menos 4 meses a la dosis máxima sin éxito antes de iniciar el tratamiento con [Denominación de fantasía].

[Denominación de fantasía] no se debe usar para aliviar el dolor de cabeza una vez haya comenzado.

[Denominación de fantasía] también lo toman las personas que sufren cefaleas «en brotes» episódicas o regulares. Se toma de forma regular como tratamiento preventivo para reducir la frecuencia de este tipo de dolor de cabeza. Sin embargo, sólo se debe usar cuando se hayan probado al menos otras dos clases de medicamentos para este tipo de dolor de cabeza durante al menos 2 meses y no hayan conseguido tratar adecuadamente las cefaleas en brotes.

### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [Denominación de fantasía]**

[...]

#### **Tome precauciones especiales con [Denominación de fantasía]**

*[Esta sección se debe modificar para que refleje el texto siguiente]*

Antes de tomar [Denominación de fantasía] informe a su médico si:

Observa insensibilidad u hormigüeo en los dedos de las manos y de los pies.

Su médico le hará unas pruebas antes de iniciar el tratamiento y después cada 6 meses para asegurarse de que no tiene ni desarrolla fibrosis (cicatrices en los órganos del cuerpo). Estas pruebas consistirán en una ecocardiografía, pruebas de la función pulmonar y una exploración abdominal, por ejemplo una RMN.

Debe informar inmediatamente a su médico si observa cualquiera de los siguientes síntomas: dolor en el pecho o el abdomen, conciencia del latido del corazón, dificultad para respirar, tos seca, náuseas, debilidad generalizada, cansancio, falta de apetito o pérdida de peso, síntomas urinarios, dolor o frío o insensibilidad en las extremidades. Su médico le hará una revisión y decidirá si debe interrumpir la medicación.

El tratamiento se debe interrumpir si los pacientes no respondan adecuadamente durante los 2 o 3 primeros meses.

No debe tomar la metisergida de forma continua (sin descanso) durante más de seis meses. Consulte a su médico si este fuera el caso. Entre los ciclos se debe respetar un periodo sin-tratamiento de al menos 4 semanas. Durante las últimas dos o tres semanas de un ciclo de tratamiento se recomienda reducir gradualmente la dosis para evitar un efecto rebote de las cefaleas.

<Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de la lactasa Lapp o absorción insuficiente de glucosa-galactosa no deben tomar [Denominación de fantasía].>

<O>

<Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa o a la fructosa, deficiencia de la lactasa Lapp, absorción insuficiente de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar [Denominación de fantasía].>

[...]

### **3. Cómo tomar [Denominación de fantasía]**

*[Esta sección debe modificarse para que refleje el texto siguiente]*

Su tratamiento debe iniciarla y supervisarlo un médico especializado en el tratamiento de la migraña y la cefalea en brotes (neurólogo).

Siga exactamente las instrucciones de administración de [Denominación de fantasía] indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Inicialmente, tome un comprimido al día.

Después aumente gradualmente la dosis según las instrucciones de su médico.

#### Migraña

La duración del tratamiento no debe superar los 6 meses.

#### Cefalea en brotes

Para la cefalea en brotes episódica, la duración del tratamiento se debe ajustar en función de la duración habitual de los episodios, pero normalmente no debe superar los 2 o 3 meses. Para la cefalea en brotes crónica, la duración del tratamiento no debe superar los 6 meses.

Entre dos periodos de tratamiento debe descansar 3 o 4 semanas para comprobar si sigue necesitando tomar [Denominación de fantasía]. La interrupción del tratamiento se debe realizar de forma gradual (en 2 o 3 semanas).

Si se produce una reacción fibrótica es necesario interrumpir el tratamiento inmediatamente.

[Denominación de fantasía] no se debe utilizar en niños.

#### **Vía y forma de administración**

Tome los comprimidos durante las comidas con alguna bebida.

[...]

### **4. Posibles efectos adversos**

*[Esta sección se debe modificar para que refleje el texto siguiente]*

Al igual que todos los medicamentos, [Denominación de fantasía], puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

#### ***Trastornos del sistema nervioso***

Insomnio, somnolencia, mareos, cambios menores del estado de ánimo (nerviosismo, agitación, depresión y confusión en raras ocasiones).

#### ***Trastornos cardíacos y vasculares***

Se han notificado casos aislados de infarto de miocardio, especialmente en pacientes que no prestan atención a las contraindicaciones sobre las patologías coronarias o el uso de tratamientos vasoconstrictores.

Fibrosis valvular (ver Trastornos generales).

Se puede presentar edema y vasoconstricción de las arterias de gran tamaño y de pequeño tamaño. Dependiendo de la localización del vaso afectado, esta complicación puede dar síntomas de dolor en el pecho o el abdomen, sensaciones de frío, insensibilidad y dolor en las extremidades, con o sin entumecimiento, pulso lento o ausente y, en teoría, hipertensión arterial.

#### ***Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos***

Fibrosis pleuropulmonar (ver Trastornos generales), dificultad para respirar, inflamación pleural, presencia de líquido en la pleura.

#### ***Trastornos gastrointestinales***

Náuseas y vómitos, especialmente si [*Denominación de fantasía*] se toma sin alimento.

Fibrosis retroperitoneal (ver Trastornos generales).

#### ***Trastornos de la piel***

Reacciones en la piel (por ejemplo sarpullido, urticaria)

#### ***Trastornos generales***

Cuando [*Denominación de fantasía*] se toma de forma ininterrumpida durante mucho tiempo, se ha observado la aparición de fibrosis (acumulación de cicatrices en los órganos del cuerpo) en la pleura (la membrana que recubre los pulmones), el peritoneo (la membrana que recubre la cavidad abdominal y los órganos abdominales) y las válvulas cardíacas.

Los síntomas de fibrosis en la pleura son: dolor en el pecho y dificultad para respirar, tos seca y pérdida de peso.

La fibrosis del peritoneo puede provocar síntomas como malestar general, dolor de espalda, dolor en la cintura o las costillas, dolor al orinar, disminución de la cantidad de orina, pérdida del apetito y cambio de coloración de la piel de las piernas.

La fibrosis de las válvulas cardíacas puede aumentar la frecuencia cardíaca y provocar hinchazón de las manos y los pies y se puede identificar mediante una exploración clínica.

La medicación se debe interrumpir en el momento en que se compruebe la presencia de estos síntomas o signos.

[...]

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta efectos adversos, consulte a su <médico> <o> <,><farmacéutico> <o enfermero>, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.