

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché ou de la suspension des autorisations de mise sur le marché, le cas échéant, compte tenu des indications approuvées pour chaque produit

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant de la dihydroergotamine (voir Annexe I)

Le 18 janvier 2012, la France a lancé une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant les dérivés de l'ergot de seigle suivants: dihydroergocryptine/caféine, dihydroergocristine, dihydroergotamine, dihydroergotoxine et nicergoline. Après un examen de la pharmacovigilance nationale réalisé en 2011, de nouvelles notifications spontanées concernant certains de ces produits ont identifié des cas graves de fibrose et d'ergotisme et la France a estimé que les preuves limitées de leur efficacité ne compensent pas cette inquiétude quant à leur sécurité. Le CHMP a donc été invité à donner son avis sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle devaient être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées concernant les indications suivantes:

- traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique chez le sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues)
- traitement auxiliaire de la claudication intermittente dans la maladie occlusive artérielle périphérique (MOAP, stade II) symptomatique
- traitement auxiliaire du syndrome de Raynaud
- traitement auxiliaire de la baisse de l'acuité visuelle et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire
- rétinopathies aiguës d'origine vasculaire
- prophylaxie de la céphalée migraineuse
- hypotension orthostatique
- traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique

Le mésilate de dihydroergotamine (dihydroergotamine - DHE) est un dérivé semi-synthétique de l'ergotamine. Il est utilisé depuis longtemps dans le traitement de la migraine, en raison de son activité vasoconstrictrice, qui est plus légère que celle de l'ergotamine. Dans le traitement préventif de la migraine, la dihydroergotamine est administrée par voie orale sur une durée prolongée. Dans le traitement aigu de la migraine, elle est administrée par voie parentérale ou en pulvérisation nasale, en raison de la faible biodisponibilité du médicament inchangé administré par voie orale.

L'efficacité de la dihydroergotamine dans le traitement aigu de la crise de migraine n'entre pas dans le champ de la présente procédure de saisine et ne fera pas l'objet d'une discussion. Il en est de même pour l'efficacité de la dihydroergotamine administrée par injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, ou en pulvérisation nasale, qui ne sera donc pas discutée.

Parmi les indications approuvées des médicaments contenant de la dihydroergotamine, celles qui entrent dans le champ de la présente procédure de saisine et qui sont approuvées dans au moins un État membre sont les suivantes (la formulation spécifique de l'indication peut varier d'un produit à l'autre):

- prophylaxie de la céphalée migraineuse
- hypotension orthostatique
- traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique

Les titulaires des autorisations de mise sur le marché (titulaires des AMM) ont soumis toutes les données d'efficacité disponibles issues d'essais cliniques et d'études observationnelles, y compris des données qui sont devenues disponibles depuis l'octroi de l'autorisation initiale de mise sur le marché. Les titulaires des AMM ont également soumis leurs propres vues d'ensemble et résumés critiques de toutes les déclarations spontanées de réactions fibrotiques (cardiaques avec ou sans hypertension artérielle pulmonaire, pulmonaires, pleurales, péritonéales, rétropéritonéales, etc.) et d'ergotisme survenues avec leurs médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle. Une revue de toutes les autres données disponibles (à savoir des données de la littérature, des données précliniques et d'autres données cliniques, y compris celles issues d'études épidémiologiques), importantes pour l'évaluation du risque de fibrose, a été présentée lorsque cela était possible.

Le CHMP a examiné la totalité des données disponibles relatives à la sécurité et à l'efficacité de la dihydroergotamine.

Effficacité clinique

Du point de vue de l'efficacité pour l'indication «*prophylaxie de la céphalée migraineuse*», les données proviennent de quelques études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, ou en double aveugle non contrôlées versus placebo et d'études en ouvert, dont la majorité ont été menées après l'octroi de l'autorisation initiale de mise sur le marché.

Les études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo étaient des études anciennes et n'ont en général pas été menées selon la méthodologie actualisée utilisée actuellement. Le nombre de patients inclus était faible, la durée du traitement était trop courte et les paramètres cliniques d'évaluation de l'efficacité utilisés ne sont pas conformes aux lignes directrices européennes relatives à l'examen des médicaments destinés au traitement de la migraine.

Dans la seule étude récente de grande taille d'une conception appropriée (en double aveugle, contrôlée versus placebo, portant sur un traitement de 5 mois), l'étude PROMISE, qui est devenue disponible après l'octroi de l'autorisation initiale de mise sur le marché, l'efficacité de la dihydroergotamine dans la prévention de la migraine n'a pas été démontrée, car il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la dihydroergotamine et le placebo. Un total de 363 sujets ont été traités par la dihydroergotamine ou le placebo pendant 4 mois, après une période de préinclusion de 1 mois sous placebo. La différence de fréquence des crises de migraine (critère principal d'évaluation de l'efficacité) n'était pas statistiquement significative (groupe dihydroergotamine ($-1,84 \pm 1,55$) vs groupe placebo ($-1,67 \pm 1,49$) ($p = 0,220$)). Pour le pourcentage de répondeurs (61,1 % dans le groupe dihydroergotamine vs 55,9 % dans le groupe placebo), la différence n'était pas statistiquement significative.

Une analyse *post-hoc* a été réalisée dans le sous-groupe de patients ($n = 288$) présentant un handicap fonctionnel et une diminution de la qualité de vie (QDV), définie par un score de qualité de vie spécifique de la migraine MSQ (*Migraine Specific Quality of Life*) inférieur à 80. Après 4 mois de traitement, la fréquence des crises avait diminué de $2,0 \pm 1,6$ ($-60,0\%$) sous dihydroergotamine versus $1,7 \pm 1,5$ ($-48,8\%$) sous placebo ($p = 0,014$ pour les variations relatives). Il n'a pas été observé d'amélioration significative par rapport au placebo dans le sous-groupe des patients dont la QDV était inchangée. L'efficacité de la dihydroergotamine dans la prévention de la migraine n'a pas été démontrée dans cette étude, étant donné qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la dihydroergotamine et le placebo en ce qui concerne la diminution de la fréquence des crises de migraine (critère principal d'évaluation de l'efficacité) dans la population globale.

Les données issues de la littérature indiquent une efficacité possible de la dihydroergotamine orale dans la prophylaxie de la migraine, mais la preuve scientifique nette reste faible. Les essais cliniques en double aveugle, contrôlés versus placebo apportent peu d'éléments de preuve et il ne se dégage pas de tableau uniforme pour l'efficacité de l'ergotamine orale, comparée au placebo ou à d'autres substances dans la prévention de la migraine, de ces études, puisqu'elles font état à la fois de résultats positifs et négatifs.

En conclusion, les études présentées par les titulaires des AMM n'ont pas été menées selon la méthodologie actualisée. Le nombre de patients inclus était faible et la durée du traitement était trop courte. Dans la seule étude récente de grande taille d'une conception appropriée (l'étude PROMISE), il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la dihydroergotamine et le placebo en ce qui concerne la diminution de la fréquence des crises de migraine (critère principal d'évaluation de l'efficacité) dans la population globale.

De plus, le CHMP a demandé la réunion d'un groupe scientifique consultatif (GSC) en décembre 2012, au cours de laquelle les experts ont discuté, sur la base de leur expérience clinique, de la question de savoir si la substance joue un rôle dans la prophylaxie de la céphalée migraineuse. Sur la base de l'expérience clinique, le groupe a considéré qu'il n'existe pas de population spéciale qui pourrait bénéficier du traitement par cette substance active dans la prophylaxie de la céphalée migraineuse. Par conséquent, le groupe a estimé qu'il n'y a pas de population clairement définie, qui répond de façon non satisfaisante au traitement standard de prophylaxie de la migraine, pour laquelle il existe un besoin thérapeutique de cette substance comme traitement alternatif/de dernière intention.

Pour l'indication «*hypotension orthostatique*», les études présentées ont été considérées par le CHMP comme étant de qualité méthodologique médiocre: il s'agissait principalement d'essais non contrôlés, dont une seule étude en double aveugle, mais avec un faible nombre de patients. Certains de ces essais visaient à évaluer le mode d'administration par injection ou des doses supérieures à celles recommandées (jusqu'à 42 mg par jour, au lieu de 10 mg par jour). La population de patients était

hétérogène ou composée de patients en hypotension induite par un traitement par des médicaments psychotropes. Dans ces études, la dihydroergotamine semble présenter une certaine efficacité seulement pour le mode d'administration par injection ou à des doses supérieures à la dose autorisée. Les doses orales autorisées semblent être d'une efficacité faible ou nulle, en raison de la faible biodisponibilité du médicament.

Une seule étude (Thulesius, 1986) a démontré une réduction significative de la chute immédiate de la pression artérielle après passage à la position debout avec la dose de 10 mg de dihydroergotamine par jour par comparaison au placebo, chez des patients en hypotension induite par un traitement par des médicaments psychotropes et elle est devenue disponible après l'octroi de l'autorisation initiale de mise sur le marché. La conception de cette étude a été considérée comme acceptable par le CHMP (étude contrôlée, randomisée, en double aveugle), mais la taille de l'étude a été jugée trop petite ($n = 58$). De plus, les patients avaient été inclus s'ils présentaient une réduction de la pression artérielle systolique de plus de 10 mm Hg, ce qui n'est pas conforme à la définition établie de l'hypotension orthostatique (au moins 20 mm Hg en dessous de la ligne de base). La pression artérielle systolique dans le groupe placebo et le groupe dihydroergotamine était déjà différente avant le traitement. L'efficacité a été évaluée par comparaison des mesures de la pression artérielle absolue après le traitement, plutôt que par comparaison des différences entre la position couchée et debout, ce qui n'a pas été considéré comme étant acceptable. Le CHMP a également déclaré que la population de l'étude, comprenant uniquement des patients en hypotension orthostatique induite par des médicaments, n'est pas représentative pour tirer une conclusion concernant l'efficacité de la dihydroergotamine dans la population totale des patients souffrant d'hypotension orthostatique.

Le CHMP a également noté la position de plusieurs titulaires d'AMM, qui estiment qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour justifier une indication de la dihydroergotamine orale dans le traitement de l'hypotension orthostatique.

De plus, le CHMP a demandé la réunion d'un groupe scientifique consultatif (GSC) en décembre 2012, au cours de laquelle les experts ont discuté, sur la base de leur expérience clinique, de la question de savoir si la substance joue un rôle dans le traitement de l'hypotension orthostatique. Sur la base de l'expérience clinique, le groupe a considéré que la dihydroergotamine n'a été utilisée que rarement pour le traitement de l'hypotension orthostatique, sans bénéfice clair pour les patients. En outre, c'est la formulation IV du produit qui a été utilisée et non la formulation orale, qui entre dans le champ de la présente procédure de saisine. Par conséquent, le groupe a estimé que sur la base des preuves disponibles, il n'y a pas de besoin pour cette substance, car il n'existe pas de sous-groupe clairement identifié de patients qui en bénéficieraient.

Pour l'indication «*traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique*», très peu d'études ont été menées. L'étude en ouvert (Wenzel-E *et al.*, 1989), qui est devenue disponible après l'octroi de l'autorisation initiale de mise sur le marché, comprend une discussion de l'utilisation de la dihydroergotamine dans l'insuffisance veineuse. Douze patients souffrant d'insuffisance veineuse périphérique ont été traités d'abord par de la dihydroergotamine intraveineuse, puis ils ont reçu une administration de dihydroergotamine orale pendant une semaine. Bien que des baisses significatives de la capacité veineuse, de la circulation des érythrocytes dans les capillaires et du pic du débit circulatoire de l'hyperhémie réactive aient été démontrées, le CHMP n'a pu tirer aucune conclusion concernant l'efficacité de la dihydroergotamine, en raison d'une très petite taille du groupe d'étude, d'une conception sans groupe de contrôle et d'autres limites méthodologiques.

Les études présentées sont anciennes et d'une qualité méthodologique médiocre: non contrôlées, menées en ouvert, avec un faible nombre de patients ($n = 12$ dans l'étude de Wenzel, 1989, l'étude la plus récente). Certaines de ces études ont porté sur l'administration intraveineuse, qui n'entre pas dans le champ de la présente procédure de saisine pour la dihydroergotamine. La maladie des patients et les critères d'évaluation de l'efficacité ne sont pas bien définis. La pertinence des critères cliniques d'évaluation est discutable. Le CHMP a noté la position de plusieurs titulaires d'AMM, qui estiment qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour justifier une indication de la dihydroergotamine orale dans le traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique et il a jugé qu'aucune conclusion scientifique ne peut être tirée concernant l'efficacité de la dihydroergotamine sur la base des résultats de ces études.

Sécurité clinique

Les dérivés de l'ergot de seigle sont reconnus comme pouvant induire une fibrose, en particulier une fibrose des valves cardiaques. Le lien entre la fibrose et l'activation des récepteurs sérotoninergiques, en particulier celle des récepteurs 5-HT_{2B}, par les dérivés de l'ergot de seigle, est abondamment décrit

dans la littérature. L'agonisme vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{2B} induit une réponse proliférative et une mitogénicité des cellules exprimant ce récepteur, qui conduit à la fibrogénèse. Globalement, les différences d'affinité des différents dérivés de l'ergot de seigle pour les récepteurs sérotoninergiques et les doses thérapeutiques utilisées peuvent expliquer les différences observées pour les fréquences de notification des réactions fibrotiques. Par conséquent, même s'il est hautement plausible du point de vue pharmacologique que des dérivés de l'ergot de seigle agissant comme des agonistes du récepteur 5-HT_{2B} puissent induire une maladie "sérotoninergique" des valves similaire à celle induite par des tumeurs carcinoïdes ou des lésions fibrotiques au niveau d'autres tissus, il convient de rappeler que certains dérivés de l'ergot de seigle ne sont pas des agonistes du récepteur 5-HT_{2B}. Par conséquent, d'autres mécanismes d'induction de la fibrose ne peuvent être exclus, ce qui suggère un lien de cause à effet entre la fibrose et l'agonisme vis-à-vis des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{1B} et également un effet plausible sur le transporteur de la sérotonine.

En ce qui concerne les cas rapportés, le CHMP a pris note du problème de sous-déclaration pour ce produit compte tenu du temps depuis lequel il est commercialisé. Une sous-déclaration peut être suspectée, pour les raisons suivantes:

- les effets indésirables d'un médicament contenant une substance commercialisée depuis longtemps sont en général moins signalés;
- la fibrose est mentionnée dans plusieurs résumés européens actuels des caractéristiques du produit (RCP) et les réactions attendues sont souvent sous-déclarées;
- la fibrose est aussi une réaction insidieuse, qui survient après une longue période de traitement; son diagnostic est donc souvent tardif.

En outre, les données de sécurité fournies par certains titulaires d'AMM sont incomplètes (écart entre la période prise en compte pour l'examen et la durée de commercialisation du produit) et il ne peut être exclu que des cas rapportés avec leurs produits soient manquants.

Globalement, 8 cas d'effets indésirables fibrotiques mentionnés dans une enquête française menée en 2011 et 50 des 75 cas rapportés par les titulaires des AMM ont été considérés comme potentiellement liés à la dihydroergotamine, dont 24 cas sans facteur de confusion. Un cas était incertain en raison d'antécédents médicaux et dans 25 cas, une administration concomitante de médicaments suspectés d'induire une fibrose a été rapportée: benfluorex (4 cas), dexflénfuramine (4 cas), pergolide (1 cas), bêta-bloquants (9 cas), fénofibrate (2 cas) et médicament contenant un dérivé de l'ergot de seigle (8 cas). Ces médicaments également suspectés sont connus pour induire une fibrose. Cependant, le CHMP a noté que les bêta-bloquants ne sont pas largement reconnus comme une cause de fibrose. Dans certains articles publiés, ils sont considérés comme étant à l'origine d'une fibrose rétropéritonéale (*P. Meier et al., La fibrose rétropéritonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 n° 4 2003, p. 173-180*).

Dans les cas rapportés, la dihydroergotamine est principalement indiquée pour la migraine ou la céphalée (30 patients) et utilisée à la dose quotidienne recommandée. Comme prévu, la fibrose est apparue essentiellement chez les femmes (68 %) après une longue période de traitement par la dihydroergotamine (en moyenne 9,1 années) et le type de réaction fibrotique le plus fréquemment signalé était la fibrose rétropéritonéale (36 %), suivie de la fibrose cardiaque (30 %) et de la fibrose pleurale (18 %).

Presque tous les cas étaient graves (93 % des cas pour lesquels la gravité était indiquée); le traitement par la dihydroergotamine a été interrompu dans 91 % des cas (pour lesquels cette information est disponible) et dans 57 % de ces cas, l'issue indiquée était une amélioration ou une guérison. Cependant, le CHMP a noté que chez la majorité de ces patients une amélioration ou une guérison avait été observée après un traitement corticostéroïde ou chirurgical (remplacement de valve) et dans la plupart des cas l'amélioration est déclarée sur la base des symptômes cliniques (pas de scanner).

En conclusion, au vu des cas signalés pour une réaction dont le diagnostic précoce est difficile à établir (symptômes apparaissant tardivement) et qui fait sans doute l'objet d'une sous-déclaration, de l'utilisation du médicament à une posologie approuvée, ajoutés à un profil pharmacologique plausible, la dihydroergotamine est considérée comme étant fortement associée à un risque de réactions fibrotiques. De plus, le fait que la fibrose soit une réaction grave mettant en jeu le pronostic vital, observée après une période prolongée de traitement par la dihydroergotamine (un médicament utilisé dans des indications nécessitant des durées de traitement longues), a un impact sur le profil bénéfice-risque des produits.

En outre, les 8 nouvelles déclarations spontanées intervenues pendant l'enquête française menée en 2011 montrent que les mesures de minimisation des risques actuellement en place sont insuffisantes pour prévenir le risque de réactions fibrotiques.

Concernant le risque d'ergotisme, l'examen des cas présentés par les titulaires des AMM n'était pas exhaustif et la méthodologie utilisée pour retrouver des cas d'ergotisme n'était pas claire pour la majorité des titulaires des AMM. Certains symptômes liés à l'ergotisme peuvent être confondus avec ceux de la migraine et donc ne pas être signalés en tant qu'effet indésirable du médicament. Cependant, un total de 134 cas d'ergotisme ou de symptômes potentiellement liés à un ergotisme ont été signalés par les titulaires des AMM.

L'ergotisme est une réaction grave, qui laisse dans de rares cas rapportés des séquelles importantes après une amputation ou une résection du côlon, par exemple. Cette réaction est survenue chez des patients jeunes (âge moyen pour les cas signalés: 41 ans), avec un délai d'apparition court après le début du traitement par la dihydroergotamine (moins de 2 mois, en moyenne: 2 jours). La gravité de ces effets indésirables et leur issue fatale possible sont soulignées.

Des listes des symptômes de l'ergotisme figurent dans les rubriques 4.8 et 4.9 de tous les RCP et l'ergotisme est identifié dans la rubrique 4.4 comme une conséquence d'une utilisation prolongée ou d'un fort dosage de la dihydroergotamine. Pour tous les produits, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A avec la dihydroergotamine est contre-indiquée (rubrique 4.5) et pour certains l'utilisation concomitante d'un agent vasoconstricteur est également contre-indiquée. Cependant, plus de la moitié des cas d'ergotisme rapportés ont été décrits en dehors d'un contexte de surdosage ou sans utilisation d'un médicament contre-indiqué. De plus, le nombre de cas rapportés avec une utilisation concomitante d'un médicament contre-indiqué révèle que les informations dans le RCP sont insuffisantes pour éviter une exposition du patient au risque grave d'ergotisme.

Pour conclure, l'ergotisme est un effet indésirable des médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle, bien connu pour survenir dans un contexte de surdosage ou d'interaction. Cependant, au vu du nombre de cas rapportés avec la dihydroergotamine avec des symptômes liés à l'ergotisme (sans compter des cas manquants probables), même lorsque la dihydroergotamine est utilisée conformément aux recommandations (sans surdosage, sans médicament contre-indiqué et avec une durée courte de traitement), de la forte plausibilité pharmacologique et d'une chronologie suggestive dans la plupart des cas, il est considéré que les patients sont exposés à un risque élevé d'ergotisme, lorsqu'ils sont traités par la dihydroergotamine. En outre, étant donné la gravité de l'ergotisme et ses conséquences (séquelles, nécessité d'une intervention chirurgicale, amputation), le jeune âge des patients présentant des symptômes d'ergotisme et le délai court d'apparition de l'effet, le profil de sécurité de la dihydroergotamine est hautement discutable.

Le CHMP a examiné les propositions de mesures de minimisation des risques des titulaires des AMM. Elles comprennent une restriction des indications thérapeutiques, une recommandation de surveillance étroite des patients et la diffusion d'une DHPC. Même si certaines des mesures proposées pourraient faciliter une identification précoce des patients atteints de fibrose, il peut être trop tard, car ces réactions sont parfois irréversibles. Le comité a donc indiqué que les mesures proposées sont insuffisantes pour éviter que certains patients développent une fibrose et un ergotisme pendant le traitement.

Globalement, le CHMP a estimé qu'aucune situation ne pouvait justifier l'exposition d'un patient au risque de fibrose et d'ergotisme, au vu des données très limitées concernant l'efficacité.

Rapport bénéfice / risque

Le comité a conclu que le rapport bénéfice/risque des produits contenant de la dihydroergotamine destinés à un usage oral n'est pas favorable, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, pour la prophylaxie de la migraine, pour l'hypotension orthostatique et pour le traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique.

Motifs de la suspension / de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- le comité a examiné la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant des dérivés de l'ergot de seigle dans les indications concernées;

- le comité a passé en revue l'ensemble des données présentées par les titulaires des AMM et les conclusions du groupe scientifique consultatif;
- le comité a considéré qu'un lien causal potentiel entre des réactions fibrotiques ou un ergotisme et la dihydroergotamine orale ne peut être exclu. Les données disponibles indiquent effectivement un tel lien causal. La gravité de ces effets indésirables et la possibilité qu'ils aient une issue fatale sont soulignées;
- le comité estime que les preuves d'une efficacité cliniquement importante de la dihydroergotamine orale dans les indications actuellement évaluées sont très limitées et que par conséquent le bénéfice potentiel pour les patients dans ces indications n'est pas supérieur au risque identifié ci-dessus;
- le comité a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la dihydroergotamine pour un usage oral:
 - n'est pas favorable pour la prophylaxie de la céphalée migraineuse;
 - n'est pas favorable pour l'hypotension orthostatique;
 - n'est pas favorable pour le traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique.

Par conséquent, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le CHMP recommande:

- la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la dihydroergotamine mentionnés dans l'annexe I, la suppression des indications ci-dessous dans les informations sur le produit (la formulation spécifique de l'indication peut varier d'un produit à l'autre et d'un pays à l'autre), ainsi que de toute référence pertinente à ces indications dans les informations sur le produit, lorsque d'autres indications thérapeutiques approuvées figurent dans leur autorisation de mise sur le marché:
 - prophylaxie de la céphalée migraineuse;
 - hypotension orthostatique;
 - traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique;
- la suspension de l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la dihydroergotamine mentionnés dans l'annexe I, dans le cas où aucune autre indication n'est approuvée dans leur autorisation de mise sur le marché. Pour lever la suspension, les titulaires des AMM doivent identifier une population spécifique de patients dans laquelle les bénéfices du produit sont supérieurs au risque.