Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio o della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio, se pertinenti, tenendo in considerazione le indicazioni approvate per ciascun prodotto

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di medicinali contenenti diidroergotamina (vedere Allegato I)

Il 18 gennaio 2012, la Francia ha presentato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i seguenti medicinali contenenti derivati dell'ergot: diidroergocriptina/caffeina, diidroergocristina, diidroergotamina, diidroergotossina e nicergolina. Dopo un riesame della farmacovigilanza nazionale tenuto nel 2011, sono state segnalate nuove notifiche spontanee di casi gravi di fibrosi ed ergotismo identificati con alcuni di tali prodotti e la Francia ha considerato che questo timore sulla sicurezza non è superato dalle limitate prove di efficacia. È stato pertanto richiesto al CHMP di fornire il suo parere circa il mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti derivati dell'ergot in relazione alle indicazioni nel seguito menzionate:

- trattamento sintomatico della compromissione cognitiva e neurosensoriale patologica cronica negli anziani (esclusi il morbo di Alzheimer e altre demenze)
- trattamento ausiliario della claudicatio intermittens nell'arteriopatia occlusiva periferica sintomatica (PAOD allo stadio II)
- trattamento ausiliario della sindrome di Raynaud
- trattamento ausiliario della diminuzione dell'acuità visiva e dei disturbi del campo visivo presumibilmente di origine vascolare
- retinopatie acute di origine vascolare
- profilassi della cefalea emicranica
- ipotensione ortostatica
- trattamento sintomatico dell'insufficienza veno-linfatica.

La diidroergotamina mesilato (diidroergotamina - DHE) è un derivato semi-sintetico dell'ergotamina. È stata a lungo usata nel trattamento dell'emicrania per la sua attività di vasocostrittore, che è più lieve rispetto a quella dell'ergotamina. Nel trattamento preventivo dell'emicrania, la diidroergotamina viene somministrata per via orale a lungo termine. Nel trattamento acuto dell'emicrania, essa viene somministrata per via parenterale o in forma di spray nasale, a causa della bassa biodisponibilità del farmaco immodificato attraverso la via orale.

L'efficacia della diidroergotamina nel trattamento acuto degli attacchi di emicrania non rientra nell'ambito di questo deferimento e non sarà trattata. Analogamente, l'efficacia della diidroergotamina somministrata mediante iniezione sottocutanea, intramuscolare o endovenosa o mediante spray intranasale non rientra nell'ambito di questo deferimento e non sarà trattata.

Tra le indicazioni approvate dei medicinali contenenti diidroergotamina, le uniche che rientrano nell'ambito di questa procedura di deferimento e che sono state approvate in almeno uno Stato membro sono le seguenti (la dicitura specifica dell'indicazione può variare da prodotto a prodotto):

- profilassi della cefalea emicranica
- ipotensione ortostatica
- trattamento sintomatico dell'insufficienza veno-linfatica.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) hanno presentato tutti i dati di efficacia disponibili dalle sperimentazioni cliniche e dagli studi osservazionali, inclusi i dati che sono stati resi disponibili dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno anche presentato le loro personali visioni d'insieme e sommari critici in merito a tutte le segnalazioni spontanee di reazioni fibrotiche (cardiache con o senza ipertensione polmonare arteriosa, polmonari, pleuriche, peritoneali, retroperitoneali ecc.) e di ergotismo con medicinali contenenti derivati dell'ergot. È stato fornito, ove possibile, un riesame di tutti gli altri dati disponibili (cioè dati di letteratura, dati pre-clinici e altri dati clinici, inclusi gli studi epidemiologici) rilevanti per la valutazione del rischio di fibrosi.

Il CHMP ha considerato la globalità dei dati disponibili sulla sicurezza e l'efficacia della diidroergotamina.

Efficacia clinica

Dal punto di vista dell'efficacia per l'indicazione "*profilassi della cefalea emicranica*", i dati derivano da pochi studi randomizzati, in doppio cieco, controllati da placebo o da studi in doppio cieco non controllati da placebo e in aperto, la maggior parte dei quali è stata condotta dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale.

Gli studi in doppio cieco, randomizzati, controllati da placebo sono vecchi e sono stati generalmente condotti senza l'attuale metodologia aggiornata. Il numero di pazienti inclusi era molto esiguo, la durata del trattamento era troppo breve e i parametri di efficacia clinica usati non sono in sintonia con le linee guida europee sull'indagine clinica dei medicinali per il trattamento dell'emicrania.

Nell'unico studio recente, ampio, con disegno adeguato (studio di trattamento di 5 mesi, in doppio cieco, controllato da placebo) (studio PROMISE) reso disponibile dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale, non è stata dimostrata nessuna evidenza di efficacia della diidroergotamina nella prevenzione dell'emicrania, poiché non si è riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra la diidroergotamina e il placebo. In totale 363 soggetti sono stati trattati con diidroergotamina o placebo per 4 mesi, dopo 1 mese di "rodaggio" con il placebo. La frequenza degli attacchi di emicrania (il criterio di efficacia primario) non è stata statisticamente significativa (gruppo diidroergotamina (-1,84 ± 1,55) vs. gruppo placebo (-1,67 ± 1,49) (p=0,220)). Non si è riscontrata differenza significativa nella percentuale dei responsivi (61,1% nel gruppo diidroergotamina vs. 55,9% nel gruppo placebo).

È stata condotta un'analisi post-hoc nel sotto-gruppo di pazienti (n=288) con handicap funzionale e diminuzione della qualità della vita (QOL) (definita attraverso la Migraine Specific Quality of Life, MSQ < 80). Dopo 4 mesi di trattamento, la frequenza degli attacchi è diminuita di 2,0 ± 1,6 (-60,0%) con diidroergotamina versus 1,7 ± 1,5 (-48,8%) con placebo (p = 0,014 per le variazioni relative). Non è stato rilevato alcun miglioramento significativo rispetto al placebo nel sottogruppo di pazienti con QOL inalterata. L'efficacia della diidroergotamina nella prevenzione dell'emicrania non è stata dimostrata in questo studio, tenendo in considerazione che non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra diidroergotamina e placebo in merito alla riduzione della frequenza degli attacchi di emicrania (il criterio di efficacia primario) nella popolazione globale.

I dati di letteratura indicano una possibile efficacia della diidroergotamina orale nella profilassi dell'emicrania, ma le prove scientifiche certe rimangono deboli. Esistono poche evidenze da sperimentazioni cliniche in doppio cieco controllate da placebo e non emerge da questi studi nessun quadro uniforme in merito all'efficacia dell'ergotamina orale rispetto al placebo o ad altre sostanze nella prevenzione dell'emicrania, dato che gli studi hanno riportato risultati sia positivi sia negativi.

In conclusione, gli studi forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono stati svolti con metodologie aggiornate. Il numero di pazienti incluso era esiguo e la durata del trattamento troppo breve. Nell'unico ampio studio recente, con disegno adeguato (studio PROMISE), non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa tra diidroergotamina e placebo in merito alla riduzione della frequenza degli attacchi di emicrania (il criterio di efficacia primario) nella popolazione globale.

Inoltre è stato convocato su richiesta del CHMP un gruppo consultivo scientifico (SAG) nel dicembre 2012 in cui gli esperti hanno discusso, sulla base delle loro esperienze cliniche, del ruolo ricoperto da questa sostanza nella profilassi della cefalea emicranica. Sulla base dell'esperienza clinica, il gruppo ha considerato che non esiste alcuna popolazione speciale che possa trarre beneficio dal trattamento con questo principio attivo nella profilassi della cefalea emicranica. Pertanto il gruppo è stato del parere che non esiste una popolazione nettamente definita, che risponda in modo insufficiente al trattamento standard di profilassi dell'emicrania, laddove esiste la necessità terapeutica per questo principio come trattamento alternativo/di ultima linea.

Per l'indicazione "*ipotensione ortostatica*" il CHMP ha valutato gli studi presentati di qualità metodologica scadente: si trattava principalmente di sperimentazioni non controllate con 1 solo studio in doppio cieco su un numero di pazienti esiguo. Alcuni di essi hanno valutato la via di somministrazione iniettiva o dosi più elevate di quelle raccomandate (fino a 42 mg al giorno, invece di 10 mg al giorno). La popolazione dei pazienti era eterogenea o comprendeva pazienti con ipotensione indotta da trattamento con farmaci psicotropi. In questi studi, la diidroergotamina sembra avere qualche efficacia solo mediante la via di somministrazione iniettiva o a dosi più elevate di quelle autorizzate. Le dosi orali autorizzate sembrano avere un'efficacia debole o nulla a causa della bassa biodisponibilità del farmaco.

Un unico studio, Thulesius (1986), ha dimostrato una diminuzione significativa dell'immediato crollo della pressione sanguigna nel passaggio in posizione eretta con 10 mg al giorno di diidroergotamina rispetto al placebo, in pazienti con ipotensione indotta dal trattamento con farmaci psicotropi e tale studio è stato reso disponibile dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. Il disegno di questo studio è stato considerato accettabile dal CHMP (cioè controllato, randomizzato, in doppio cieco), ma la dimensione dello studio è stata considerata esigua (n=58). Inoltre i pazienti sono stati inclusi se manifestavano una riduzione della pressione sistolica superiore a 10 mmHg, condizione non conforme alla definizione stabilita di ipotensione ortostatica (almeno 20 mmHg in meno rispetto al basale). La pressione sistolica del gruppo placebo e del gruppo diidroergotamina erano differenti già al basale. L'efficacia è stata valutata confrontando le misurazioni della pressione sanguigna assoluta dopo il trattamento, piuttosto che confrontando le differenze tra la posizione supina e quella eretta, il che non è stato considerato accettabile. Il CHMP ha inoltre indicato che la popolazione dello studio, composta esclusivamente da pazienti con ipotensione ortostatica farmaco-indotta, non è rappresentativa per concludere che la diidroergotamina sia efficace nella popolazione totale di pazienti affetti da ipotensione ortostatica.

Il CHMP ha anche rilevato la posizione di alcuni titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio secondo cui mancano evidenze sufficienti a supporto di un'indicazione di diidroergotamina orale per l'ipotensione ortostatica.

Inoltre è stato convocato su richiesta del CHMP un gruppo consultivo scientifico (SAG) nel dicembre 2012 in cui gli esperti hanno discusso, sulla base delle loro esperienze cliniche, del ruolo ricoperto da questa sostanza nel trattamento dell'ipotensione ortostatica. Sulla base dell'esperienza clinica, il gruppo ha considerato che la diidroergotamina è stata usata solo raramente per il trattamento dell'ipotensione ortostatica, senza alcun beneficio evidente per i pazienti. Inoltre il prodotto è stato usato nella formulazione EV e non nella formulazione orale che rientra nell'ambito di questa procedura di deferimento. Pertanto il gruppo è stato del parere che, sulla base delle evidenze disponibili, non esiste alcuna necessità di questa sostanza, poiché non esiste un netto sottogruppo di pazienti che tragga beneficio dalla sua assunzione.

Per l'indicazione "*trattamento sintomatico dell'insufficienza veno-linfatica*" sono stati condotti pochissimi studi. Lo studio in aperto (Wenzel-E et al, 1989), che è stato reso disponibile dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale, riguarda l'uso di diidroergotamina nell'insufficienza venosa. Dodici pazienti affetti da insufficienza venosa periferica sono stati trattati con diidroergotamina endovenosa, seguita da somministrazione orale di diidroergotamina per una settimana. Sebbene siano stati dimostrati una significativa riduzione della capacità venosa, un flusso capillare di eritrociti e un flusso massimo di iperemia reattiva, a causa di un gruppo di studio molto ristretto, del progetto non controllato e di altri limiti metodologici, il CHMP non ha tratto alcuna conclusione sull'efficacia della diidroergotamina.

Gli studi presentati sono vecchi e di qualità metodologica scadente: non controllati, progettati in aperto, con un ridotto numero di pazienti (n=12 in Wenzel, 1989, lo studio più recente). Alcuni di essi sono stati condotti con somministrazione endovenosa, che non rientra nell'ambito di questa procedura di deferimento per la diidroergotamina. La malattia dei pazienti non è stata ben definita, né sono stati definiti gli endpoint di efficacia. La rilevanza degli esiti clinici è quindi discutibile. Il CHMP ha rilevato la posizione di alcuni titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio che non esistono evidenze sufficienti per supportare un'indicazione di diidroergotamina orale nel trattamento sintomatico dell'insufficienza veno-linfatica ed è stato del parere che non possa essere tratta alcuna conclusione scientifica in merito all'efficacia della diidroergotamina sulla base dei risultati di questi studi.

Sicurezza clinica

È riconosciuto che i derivati dell'ergot siano in grado di indurre fibrosi, in particolare fibrosi delle valvole cardiache. Il rapporto tra la fibrosi e l'attivazione del recettore serotoninergico, in particolare dei recettori 5-HT_{2B}, da parte dei derivati dell'ergot, è descritto in modo estensivo in letteratura. L'agonismo con i recettori 5-HT_{2B} induce una risposta proliferativa e la mitogenicità delle cellule che esprimono tale recettore, comportando fibrogenesi. Nell'insieme, l'affinità variabile dei recettori serotoninergici, i vari derivati dell'ergot e le dosi terapeutiche usate possono spiegare le differenze osservate nelle percentuali di notifica di reazioni fibrotiche. Di conseguenza, anche se farmacologicamente è altamente plausibile che i derivati dell'ergot, che agiscono da agonisti del recettore 5-HT_{2B}, possano indurre malattia valvolare "serotoninergica" simile a quella indotta dai tumori carcinoidi o dalle lesioni fibrotiche di altri tessuti, deve essere ricordato che alcuni derivati dell'ergot non sono agonisti del recettore 5-HT_{2B}. Pertanto non possono essere esclusi altri meccanismi che inducono

fibrosi, il che suggerisce un collegamento causale tra la fibrosi e l'agonismo con i recettori 5-HT_{2A} e 5-HT_{1B}, oltre a un effetto plausibile sul trasportatore della serotonina.

In merito ai casi riportati, il CHMP ha rilevato il problema delle sotto-segnalazioni per questo prodotto, in considerazione del fatto che esso è in commercio da molto tempo. Si può supporre che i motivi di tale sotto-notifica siano che:

- le reazioni avverse al farmaco con una sostanza in commercio da molto tempo sono generalmente meno segnalate;
- la fibrosi è menzionata in numerosi Riassunti delle caratteristiche del prodotto europei (RCP) attuali e le reazioni attese sono spesso sotto-riportate;
- la fibrosi è anche una reazione insidiosa, che si presenta dopo un lungo periodo di trattamento e pertanto ha spesso una diagnosi ritardata.

Inoltre i dati di sicurezza forniti da alcuni titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono incompleti (intervallo tra il periodo di revisione e il periodo dell'immissione in commercio del prodotto) e non può essere escluso che i casi riportati con i loro prodotti siano mancanti.

Nell'insieme, 8 casi di reazioni avverse fibrotiche in un'indagine francese condotta nel 2011 e 50 dei 75 casi riportati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati considerati come potenzialmente correlati alla diidroergotamina (24 di essi senza alcun fattore di confusione). Un caso è stato confuso dall'anamnesi e in 25 casi sono stati segnalati farmaci co-sospettati: benfluorex (4 casi), dexflenfuramina (4 casi), pergolide (1 caso), betabloccanti (9 casi), fenofibrato (2 casi) e farmaci derivati dall'ergot (8 casi). È noto che questi farmaci co-sospettati possono indurre fibrosi. Tuttavia il CHMP ha rilevato che i betabloccanti non sono ampiamente riconosciuti come causa di fibrosi. In alcune pubblicazioni, essi sono considerati come eziologia di fibrosi retroperitoneale (*P. Meier et al, La fibrose rétropéritonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 n° 4 2003, pp. 173-180*).

Nei casi riportati, la diidroergotamina è principalmente indicata per l'emicrania o la cefalea (30 pazienti) ed è stata usata con il dosaggio giornaliero raccomandato. Come atteso, la fibrosi si è manifestata principalmente nelle pazienti donne (68%) dopo un lungo periodo di trattamento con diidroergotamina (9,1 anni di media) e il tipo di reazione fibrotica riportata più di frequente è stato quello retroperitoneale (36%), seguito da quello cardiaco (30%) e pleurico (18%).

Quasi tutti i casi erano gravi (è stata riportata gravità nel 93% dei casi) e il trattamento con diidroergotamina è stato interrotto nel 91% dei casi (per i quali sono disponibili informazioni) e nel 57% di questi casi, l'esito è stato segnalato come "migliorato" o "recuperato". Tuttavia il CHMP ha rilevato che nella maggior parte di questi pazienti il miglioramento o il recupero è stato osservato dopo il trattamento con corticosteroidi o la chirurgia (sostituzione di valvola) e, nella maggior parte dei casi, il miglioramento è stato stabilito sulla base dei sintomi clinici (nessuna scansione).

Per concludere, visti i casi segnalati per una reazione difficile da diagnosticare precocemente (sintomi ritardati) e probabilmente sotto-segnalati, l'uso del farmaco a un dosaggio approvato, aggiunto a un profilo farmacologico plausibile, la diidroergotamina è da considerare fortemente associata a un rischio di reazioni fibrotiche. Inoltre, dato che la fibrosi è una grave reazione pericolosa per la vita, osservata dopo un trattamento di lunga durata con diidroergotamina (un farmaco usato nelle indicazioni che richiedono un trattamento di lunga durata), essa ha un impatto sul rapporto rischi/benefici dei prodotti. In più, le 8 nuove notifiche spontanee segnalate durante l'indagine francese condotta nel 2011 mostrano che le misure di minimizzazione dei rischi attuate al momento non sono sufficienti per prevenire i rischi di reazioni fibrotiche.

In merito al rischio di ergotismo, il riesame dei casi forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non è stato esaustivo e la metodologia utilizzata per rintracciare i casi di ergotismo non è stata chiara per la maggior parte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Alcuni sintomi correlati all'ergotismo possono essere confusi con i sintomi dell'emicrania e pertanto non essere riportati come reazione avversa al farmaco. Tuttavia sono stati riportati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio un totale di 134 casi di ergotismo o di sintomi potenzialmente correlati a ergotismo.

L'ergotismo è una reazione grave che porta nei rari casi riportati a importanti sequele, a seguito di amputazione o resezione del colon ad esempio. Questa reazione si è verificata in pazienti giovani (età media tra i casi riportati: 41 anni), con un tempo di esordio breve dall'inizio dell'assunzione di diidroergotamina (meno di 2 mesi, media: 2 giorni). È stata sottolineata la gravità di tali effetti avversi e il loro possibile esito fatale.

I sintomi di ergotismo sono elencati nei paragrafi 4.8, 4.9 di tutti gli RCP e l'ergotismo è identificato nel paragrafo 4.4 come conseguenza dell'uso prolungato della diidroergotamina o di un suo dosaggio elevato. Per tutti i prodotti è controindicato l'uso concomitante di inibitori del CYP3A e diidroergotamina (paragrafo 4.5) e per altri è anche controindicato l'uso concomitante di vasocostrittori. Tuttavia più della metà dei casi riportati di ergotismo sono stati descritti al di fuori di un contesto di sovradosaggio o senza l'uso di un farmaco controindicato. In più, il numero di casi riportati con un farmaco concomitante controindicato rivela che le informazioni dell'RCP non sono sufficienti per evitare l'esposizione del paziente al grave rischio di ergotismo.

Per concludere, è ben noto che l'ergotismo è una reazione avversa provocata dai farmaci derivati dell'ergot in un contesto di sovradosaggio o interazione. Tuttavia, visto il numero di casi riportati con diidroergotamina, con sintomi correlati a ergotismo (malgrado i probabili casi mancanti), anche quando la diidroergotamina è usata come raccomandato (nessun sovradosaggio, nessun farmaco controindicato e periodo di trattamento breve), l'alta plausibilità farmacologica e una cronologia indicativa nella maggior parte dei casi, è stato considerato che i pazienti sono esposti a un rischio elevato di ergotismo durante il trattamento con diidroergotamina. In più, vista la gravità dell'ergotismo e delle sue conseguenze (sequele, necessità di chirurgia, amputazione), la giovane età dei pazienti con sintomi di ergotismo e il tempo di esordio breve della reazione, il profilo di sicurezza della diidroergotamina è altamente discutibile.

Il CHMP ha considerato le proposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per le misure di minimizzazione dei rischi. Queste includevano il restringimento delle indicazioni terapeutiche, la raccomandazione di uno stretto monitoraggio dei pazienti e l'emissione di una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC). Anche se alcune delle misure proposte possono essere utili per l'identificazione precoce dei pazienti con fibrosi, ciò può avvenire troppo tardi poiché queste reazioni sono a volte irreversibili. Il comitato ha pertanto sottolineato che le misure proposte sono insufficienti per evitare che tali pazienti sviluppino fibrosi ed ergotismo durante il trattamento.

Nell'insieme, il CHMP era del parere che nessuna situazione possa giustificare l'esposizione di un paziente al rischio di fibrosi ed ergotismo, in considerazione dei dati di efficacia molto limitati.

Rapporto rischi / benefici

Il comitato ha concluso che, conformemente all'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti diidroergotamina per uso orale per la profilassi dell'emicrania, l'ipotensione ortostatica e il trattamento sintomatico dell'insufficienza veno-linfatica non è favorevole.

Motivi della sospensione / variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerando che

- il comitato ha considerato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti derivati dell'ergot nelle indicazioni di interesse;
- il comitato ha considerato i dati globali presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e l'esito del gruppo consultivo scientifico;
- il comitato ha considerato che non può essere esclusa una potenziale associazione causale tra le reazioni fibrotiche o l'ergotismo e la diidroergotamina orale. I dati disponibili sono infatti indicativi di tale rapporto causale. È stata sottolineata la gravità di tali effetti avversi e il loro possibile esito fatale;
- il comitato è del parere che le evidenze di una significativa efficacia clinica della diidroergotamina orale nelle indicazioni attualmente valutate sono molto limitate, pertanto il beneficio potenziale per i pazienti in queste indicazioni è superato dal rischio sopra identificato;
- il comitato ha considerato che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti diidroergotamina somministrati per via orale:
  - non è favorevole per la profilassi della cefalea emicranica;

- non è favorevole per l'ipotensione ortostatica;
- non è favorevole per il trattamento sintomatico dell'insufficienza veno-linfatica.

Pertanto, conformemente all'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il CHMP raccomanda:

- la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali contenenti diidroergotamina riportati nell'Allegato I, per eliminare le indicazioni che seguono dalle informazioni sul prodotto (la dicitura specifica dell'indicazione può variare da prodotto a prodotto e da paese a paese), così come qualsiasi riferimento relativo a tali indicazioni nelle informazioni sul prodotto, laddove esistono altre indicazioni terapeutiche approvate nell'ambito della loro autorizzazione all'immissione in commercio:
  - profilassi della cefalea emicranica;
  - ipotensione ortostatica;
  - trattamento sintomatico dell'insufficienza veno-linfatica;
- la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali contenenti diidroergotamina riportati nell'Allegato I, nel caso in cui non sia approvata nessun'altra indicazione nell'ambito della loro autorizzazione all'immissione in commercio. Per la revoca della sospensione, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono identificare una popolazione di pazienti specifica per la quale i benefici del prodotto superino il rischio.