EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 de dezembro de 2013
EMA/27446/2014

Restrições da utilização dos medicamentos contendo derivados da ergotamina

Em 27 de junho de 2013, o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA recomendou a restrição da utilização dos medicamentos contendo derivados da ergotamina. Estes medicamentos devem deixar de ser utilizados para o tratamento de várias doenças relacionadas com a circulação sanguínea, distúrbios de memória e perceção ou prevenção de enxaquecas, na medida em que os riscos são superiores aos benefícios nessas indicações. Esta decisão baseia-se numa análise dos dados que demonstra um risco aumentado de fibrose (formação de tecido conjuntivo em excesso que pode lesar órgãos e outras estruturas corporais) e ergotismo (sintomas de sobredosagem de ergotamina como, por exemplo, espasmos e obstrução da circulação sanguínea) associado a estes medicamentos.

As Autorizações de Introdução no Mercado dos derivados da ergotamina que só estão indicados para estas doenças serão suspensas na UE. Em alguns Estados-Membros da UE, os derivados da ergotamina estão também autorizados para outras indicações, como o tratamento de demência, incluindo a doença de Alzheimer, e o tratamento (e não a prevenção) de enxaquecas agudas. Estes medicamentos continuarão a ser autorizados para uso por doentes nessas indicações.

Na sua análise, o CHMP considerou todos os dados disponíveis sobre os benefícios e riscos dos derivados da ergotamina, incluindo dados de estudos clínicos, relatórios de segurança pós-comercialização no mercado e a literatura publicada. A revisão foi iniciada devido a preocupações identificadas pela Agência Nacional Francesa para a Segurança de Medicina e Produtos de Saúde (ANSM) numa análise nacional de farmacovigilância, em 2011.

A fibrose pode ser uma doença grave, por vezes fatal, que é muitas vezes difícil de diagnosticar devido à sintomatologia tardia, e que pode ser irreversível. O CHMP constatou que existe um mecanismo plausível por meio do qual os derivados da ergotamina podem causar fibrose e ergotismo. Tendo em conta que as evidências para os benefícios destes medicamentos nestas indicações eram muito limitadas, o CHMP concluiu que os benefícios nas indicações em causa não são superiores ao risco de fibrose e ergotismo.

As recomendações do CHMP foram enviadas para a Comissão Europeia, que as aprovou e emitiu decisões finais juridicamente vinculativas que são válidas em toda a UE.

7 Westferry Circus ● Canary Wharf ● London E14 4HB ● United Kingdom
Telephone +44 (0)20 7418 8400 **Facsimile** +44 (0)20 7523 7129
E-mail info@ema.europa.eu **Website** www.ema.europa.eu
An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2014. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Informações destinadas aos doentes

- Os medicamentos contendo substâncias conhecidas como derivados da ergotamina podem ter efeitos secundários graves, chamados fibrose e ergotismo. Como resultado, devem deixar de ser utilizados na UE no tratamento de uma série doenças relacionadas com a circulação sanguínea (que, habitualmente, afetam doentes idosos), distúrbios de memória e perceção ou prevenção de enxaquecas, na medida em que os riscos são superiores aos benefícios.
- Deve falar com o seu médico na próxima consulta não urgente se estiver a tomar um medicamento contendo qualquer uma das seguintes substâncias: di-hidroergocristina, di-hidroergotamina, di-hidroergotoxina, nicergolina ou uma associação de di-hidroergocriptina com cafeína. O seu médico informá-lo-á se deve mudar para um outro tratamento ou não.
- Se não tiver a certeza se isto lhe diz respeito ou caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Informações destinadas aos profissionais de saúde

- Os profissionais de saúde devem deixar de prescrever medicamentos contendo di-hidroergocristina, di-hidroergotamina, di-hidroergotoxina, nicergolina ou uma associação de di-hidroergocriptina com cafeína para qualquer uma das seguintes indicações:
  - tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurossensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências),
  - tratamento auxiliar da claudicação intermitente na doença oclusiva arterial periférica sintomática (DAOP estádio II),
  - tratamento auxiliar da doença de Raynaud,
  - tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem presumivelmente vascular,
  - retinopatias agudas de origem vascular,
  - profilaxia da enxaqueca,
  - hipotensão ortostática,
  - tratamento sintomático da insuficiência veno-linfática.
- O tratamento dos doentes que estão atualmente a tomar estes medicamentos para algumas das indicações supramencionadas deve ser revisto numa consulta médica de rotina (não urgente).
- Alguns derivados da ergotamina estão aprovados em alguns Estados-Membros da UE para utilização noutras indicações terapêuticas, incluindo outras doenças relacionadas com a circulação sanguínea, tratamento da demência (incluindo a doença de Alzheimer) e tratamento da enxaqueca aguda. Estas indicações não foram incluídas na revisão do CHMP. Por conseguinte, estes medicamentos continuarão autorizados e podem continuar a ser utilizado em tais indicações.

O parecer do CHMP surge na sequência de uma revisão dos dados de segurança e eficácia disponíveis relativamente aos derivados da ergotamina nas indicações supramencionadas, incluindo estudos clínicos, dados de pós-comercialização no mercado europeu e literatura publicada:

- A fibrose foi notificada com mais frequência com a di-hidroergotamina, incluindo fibrose retroperitoneal, cardíaca, pulmonar e pleural. Obtiveram-se menos notificações de reações fibróticas com os outros derivados da ergotamina. O CHMP constatou a dificuldade de diagnosticar

a fibrose (devido ao surgimento tardio dos sintomas) e a probabilidade de subnotificação das reações fibróticas.

- Os derivados da ergotamina são reconhecidos como sendo capazes de induzir fibrose, sobretudo fibrose da válvula cardíaca, através da ativação do recetor serotoninérgico, situação exaustivamente descrita na literatura. A variabilidade da afinidade dos diferentes derivados da ergotamina para os recetores serotoninérgicos e as doses terapêuticas utilizadas poderão explicar as diferenças observadas a nível das frequências de notificação de reações fibróticas.
- Os casos de ergotismo ou sintomas potencialmente relacionados foram notificados com mais frequência com a di-hidroergotamina. Os doentes eram jovens (média de idades de 41 anos), aparecendo pouco tempo depois do início do tratamento com di-hidroergotamina (menos de 2 meses, média: 2 dias). Foi realçada a gravidade desses efeitos adversos e das suas eventuais consequências fatais. Foram igualmente identificados vários casos de ergotismo ou de sintomas potencialmente relacionados com o ergotismo (incluindo casos graves de sintomas de constrição dos vasos sanguíneos periféricos) com os outros derivados da ergotamina.
- Os dados de eficácia disponíveis para as indicações descritas foram considerados muito limitados. Além disso, grupos de aconselhamento científico, reunidos em dezembro de 2012 e em outubro de 2013, não consideraram existir evidências de uma necessidade terapêutica para os derivados da ergotamina nas indicações abrangidas pela revisão.

Informações adicionais acerca dos medicamentos

Os derivados da ergotamina são substâncias derivadas de um grupo de fungos vulgarmente conhecido como ergotamina. A revisão do CHMP abrangeu cinco derivados da ergotamina: di-hidroergocristina, di-hidroergotamina, di-hidroergotoxina, nicergolina ou uma associação de di-hidroergocriptina com cafeína.

Os medicamentos contendo derivados da ergotamina têm efeito na circulação sanguínea, sendo utilizados há décadas para o tratamento de doenças que envolvem problemas circulatórios. Determinados derivados da ergotamina têm sido utilizados no tratamento de doenças que afetam habitualmente doentes idosos, como a doença oclusiva arterial periférica sintomática (DAOP, quando as grandes artérias do corpo ficam obstruídas), causando dor ao caminhar, e síndrome de Raynaud (quando o fornecimento de sangue é bloqueado para as extremidades, geralmente os dedos das mãos e pés), bem como distúrbios da visão devido a problemas de circulação sanguínea. Têm também sido utilizados no tratamento de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurossensoriais (problemas de memória e perceção) e na prevenção de enxaquecas. Em alguns países da UE, determinados derivados da ergotamina estão igualmente autorizados para utilização noutras indicações terapêuticas não abrangidas pela revisão do CHMP, incluindo outras doenças relacionadas com a circulação sanguínea, tratamento da demência (incluindo a doença de Alzheimer) e tratamento da enxaqueca aguda.

Na UE, os medicamentos contendo derivados da ergotamina foram autorizados por procedimentos nacionais e têm sido comercializados sob vários nomes comerciais. As formas farmacêuticas e as indicações, dosagens e doses aprovadas variam nos diferentes países da UE.

Informações adicionais acerca do procedimento

A revisão dos derivados da ergotamina foi iniciada em 18 de janeiro de 2012, na sequência de um pedido da França, nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE. A agência reguladora dos medicamentos de França também solicitou ao CHMP que efetuasse uma avaliação da relação risco-

benefício e que procedesse à emissão de um parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado destes medicamentos deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas em toda a União Europeia.

O CHMP emitiu um parecer em 27 de junho de 2013. A pedido de um fabricante de medicamentos contendo di-hidroergotoxina, um dos derivados da ergotamina, o CHMP realizou uma reexaminação do seu parecer sobre este medicamento. A reexaminação foi concluída em 24 de outubro de 2013, tendo o Comité mantido as suas recomendações anteriores.

A Comissão Europeia aprovou o parecer do CHMP para a di-hidroergocristina, di-hidroergotamina, nicergolina e di-hidroergocriptina em 27 de setembro de 2013 e o parecer do CHMP para a di-hidroergotoxina em 18 de dezembro de 2013.

Contactar o nosso escritório de imprensa

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu