

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață sau suspendarea autorizațiilor de punere pe piață, după caz, în funcție de indicațiile aprobate pentru fiecare produs

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele care conțin dihidroergotamină (vezi Anexa I)

La 18 ianuarie 2012, Franța a inițiat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru următoarele medicamente care conțin derivați de ergot: dihidroergocriptină/cafeină, dihidroergocristină, dihidroergotamină, dihidroergotoxină și nicergolină. În urma unei evaluări naționale de farmacovigilență desfășurate în 2011, noi notificări spontane raportate pentru unele dintre aceste produse au identificat cazuri grave de fibroză și ergotism, iar Franța a considerat că dovezile de eficacitate limitate nu prevalează asupra acestui motiv de îngrijorare privind siguranța. Prin urmare, CHMP a fost invitat să emită un aviz prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care conțin derivați de ergot trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase în ceea ce privește indicațiile menționate mai jos:

- tratamentul simptomatic al deficitului patologic cognitiv și neurosenzorial cronic la pacienți vârstnici (excluzând boala Alzheimer și alte forme de demență);
- tratamentul auxiliar al claudicației intermitente în boala arterială periferică ocluzivă (BAPO stadiul II) simptomatică;
- tratamentul auxiliar al sindromului Raynaud;
- tratamentul auxiliar al scăderii acuității vizuale și al tulburărilor de câmp vizual presupuse a fi de origine vasculară;
- retinopatii acute de origine vasculară;
- profilaxia migrenei;
- hipotensiune arterială ortostatică;
- tratamentul simptomatic al insuficienței veno-limfatice.

Mesilatul de dihidroergotamină (dihidroergotamină - DHE) este un derivat semisintetic de ergotamină. Acesta a fost utilizat de multă vreme în tratamentul migrenei, datorită acțiunii sale vasoconstrictoare, care este mult mai slabă decât cea a ergotaminei. În tratamentul preventiv al migrenei, dihidroergotamina se administrează oral pe termen lung. În tratamentul acut al migrenei, aceasta se administrează parenteral sau sub formă de spray nazal din cauza biodisponibilității scăzute a medicamentului nemodificat administrat pe cale orală.

Eficacitatea dihidroergotaminei în tratamentul acut al episoadelor de migrenă nu face obiectul acestei sesizări și nu va fi dezbătută. În mod similar, eficacitatea dihidroergotaminei administrate prin injecție subcutanată, intramusculară sau intravenoasă sau prin spray nazal nu face obiectul acestei sesizări și nu va fi dezbătută.

Dintre indicațiile aprobate pentru medicamentele care conțin dihidroergotamină, cele care fac obiectul acestei proceduri de sesizare și care sunt aprobate în cel puțin un stat membru sunt următoarele (formularea exactă a indicației poate diferi de la un produs la altul):

- profilaxia migrenei;
- hipotensiunea arterială ortostatică;
- tratamentul simptomatic al insuficienței veno-limfatice.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat toate datele privind eficacitatea disponibile din studii clinice și studii observaționale, inclusiv datele care au devenit disponibile de la acordarea autorizației inițiale de punere pe piață. De asemenea, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat propriile expuneri generale și rezumate critice ale tuturor raportărilor spontane de reacții fibrotice (cardiace cu sau fără hipertensiune arterială pulmonară, pulmonare, pleurale, peritoneale, retroperitoneale etc.) și ergotism asociate cu medicamentele lor care conțin derivați de ergot. A fost prezentată, în limita posibilităților, o trecere în revistă a tuturor celorlalte date disponibile (și anume, date din literatura de specialitate, date preclinice și alte date clinice, inclusiv date obținute din studii epidemiologice) care au fost relevante pentru evaluarea riscului de fibroză.

CHMP a analizat toate datele disponibile referitoare la siguranța și eficacitatea dihidroergotaminei.

Eficacitate clinică

În ceea ce privește eficacitatea pentru indicația „profilaxia migrenei”, datele provin dintr-o serie de studii randomizate, dublu orb, controlate cu placebo sau dublu orb necontrolate cu placebo și din studii deschise, majoritatea fiind realizate după acordarea autorizației inițiale de punere pe piață.

Studiile de tip dublu orb, randomizate, controlate cu placebo au fost vechi și, în general, nu au fost realizate în baza metodologiei actualizate curente. Numărul pacienților incluși a fost redus și durata tratamentului a fost prea scurtă, iar parametrii eficacității clinice utilizați nu sunt în conformitate cu ghidurile europene privind investigarea clinică a medicamentelor pentru tratamentul migrenei.

În singurul studiu de dată recentă, de mari dimensiuni, cu un concept corespunzător (studiu dublu orb, controlat cu placebo, cu durata de tratament de 5 luni) (studiul PROMISE), care a devenit disponibil după acordarea autorizației inițiale de punere pe piață, dovada eficacității dihidroergotaminei în prevenția migrenei nu a fost demonstrată deoarece nu a existat o diferență statistică semnificativă între dihidroergotamină și placebo. În total, 363 de pacienți au fost tratați cu dihidroergotamină sau cu placebo timp de 4 luni, după o lună de „inducție” cu placebo. Frecvența episoadelor de migrenă (criteriul primar de eficacitate) nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic [grupul tratat cu dihidroergotamină ($-1,84 \pm 1,55$) față de grupul placebo ($-1,67 \pm 1,49$) ($p=0,220$)]. În ceea ce privește procentajul de pacienți cu răspuns ($61,1\%$ în grupul tratat cu dihidroergotamină față de $55,9\%$ în grupul placebo), diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic.

A fost realizată o analiză *post-hoc* în subgrupul de pacienți ($n=288$) cu handicap funcțional și cu scăderea calității vieții [definită drept calitatea vieții specifică migrenei (*Migraine Specific Quality of Life*), $MSQ < 80$]. După 4 luni de tratament, frecvența episoadelor a scăzut cu $2,0 \pm 1,6$ ($-60,0\%$) cu dihidroergotamină față de $1,7 \pm 1,5$ ($-48,8\%$) cu placebo ($p = 0,014$ pentru modificările relative). Nu a fost observată nicio ameliorare semnificativă față de placebo la subgrupul de pacienți cărora nu le-a fost afectată calitatea vieții. Eficacitatea dihidroergotaminei în prevenția migrenei în acest studiu nu a fost demonstrată, ținând cont că nu a existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între dihidroergotamină și placebo în ceea ce privește reducerea frecvenței episoadelor de migrenă (criteriul primar de eficacitate) în cadrul întregii populații studiate.

Datele din literatura de specialitate indică o posibilă eficacitate în profilaxia migrenei pentru dihidroergotamina administrată oral, însă dovezile științifice clare rămân insuficiente. Există puține dovezi din studiile clinice de tip dublu orb, controlate cu placebo, iar din aceste studii nu reiese o imagine uniformă a eficacității ergotaminei administrate oral în comparație cu placebo sau cu alte substanțe în prevenția migrenei, întrucât studiile au raportat atât rezultate pozitive, cât și negative.

În concluzie, studiile furnizate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață nu au fost realizate cu metodologia actualizată. Numărul de pacienți incluși a fost mic, iar durata tratamentului a fost prea scurtă. În singurul studiu de dată recentă, de mari dimensiuni, cu un concept corespunzător (studiul PROMISE) nu a existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între dihidroergotamină și placebo în ceea ce privește reducerea frecvenței episoadelor de migrenă (criteriul primar de eficacitate) în cadrul întregii populații studiate.

În plus, la solicitarea CHMP, în decembrie 2012 a avut loc o reuniune a grupului științific consultativ (GSC), în cursul căreia experții au dezbătut, pe baza experienței lor clinice, dacă această substanță joacă un rol în profilaxia migrenei. Pe baza experienței clinice, grupul a considerat că nu există grupe speciale de pacienți care ar putea beneficia în urma tratamentului cu această substanță activă în profilaxia migrenei. Prin urmare, în opinia grupului nu există o populație clar definită care să răspundă în mod nesatisfăcător la tratamentul profilactic standard al migrenei și la care să existe o nevoie de tratament cu această substanță ca alternativă/ultimă opțiune de tratament.

Pentru indicația „hipotensiune arterială ortostatică”, studiile prezentate au fost considerate de către CHMP ca având o calitate metodologică slabă: acestea au fost în principal studii necontrolate, existând numai un studiu dublu orb, însă cu un număr redus de pacienți. Unele dintre acestea au evaluat calea de administrare injectabilă sau doze mai mari decât cea recomandată (până la 42 mg zilnic, în loc de 10 mg zilnic). Populația de pacienți a fost eterogenă sau formată din pacienți cu hipotensiune indusă de tratamentul cu medicamente psihotrope. În aceste studii, dihidroergotamina pare să fi avut o oarecare eficacitate numai pe cale injectabilă sau la doze mai mari decât doza autorizată. Dozele orale autorizate par să aibă o eficacitate mică sau nulă, din cauza biodisponibilității scăzute a medicamentului.

Un singur studiu, Thulesius (1986), a demonstrat o reducere semnificativă a scăderii imediate a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare, cu 10 mg de dihidroergotamină pe zi în comparație cu

placebo, la pacienții cu hipotensiune indusă de tratamentul cu medicamente psihotrope, și a devenit disponibil imediat după ce a fost acordată autorizația inițială de punere pe piață. Conceptul studiului a fost considerat acceptabil de către CHMP (și anume controlat, randomizat, dublu orb), însă dimensiunea studiului a fost considerată redusă ($n=58$). În plus, pacienții au fost incluși dacă au afișat o reducere a tensiunii arteriale sistolice mai mare de 10 mmHg, ceea ce nu este în conformitate cu definiția stabilită pentru hipotensiunea arterială ortostatică (cel puțin 20 mmHg sub valoarea de referință). Tensiunea arterială sistolică a grupului placebo și cea a grupului tratat cu dihidroergotamină erau deja diferite încă de la valoarea de referință. Eficacitatea a fost evaluată prin compararea măsurătorilor tensiunii arteriale absolute după tratament, în loc să fie comparate diferențele dintre poziția în decubit dorsal și în picioare, ceea ce nu s-a considerat a fi acceptabil. De asemenea, CHMP a declarat că populația studiului, constând numai în pacienți cu hipotensiune arterială ortostatică indusă de medicamente, nu este reprezentativă pentru a concluziona asupra eficacității dihidroergotaminei la populația totală de pacienți cu hipotensiune arterială ortostatică.

CHMP a remarcat, de asemenea, poziția mai multor deținători ai autorizațiilor de punere pe piață conform căreia nu există suficiente dovezi pentru a susține această indicație pentru dihidroergotamina administrată oral în hipotensiunea arterială ortostatică.

În plus, la solicitarea CHMP, în decembrie 2012 a avut loc o reuniune a grupului științific consultativ (GSC), în cursul căreia experții au dezbătut, pe baza experienței lor clinice, dacă această substanță joacă un rol în tratamentul hipotensiunii arteriale ortostatice. Pe baza experienței clinice, grupul a considerat că dihidroergotamina a fost utilizată numai rareori pentru tratamentul hipotensiunii arteriale ortostatice, fără beneficii clare pentru pacienți. În plus, a fost utilizată o formă cu administrare intravenoasă a produsului și nu forma cu administrare orală care face obiectul acestei proceduri de sesizare. Prin urmare, în opinia grupului, pe baza dovezilor disponibile, această substanță nu este necesară întrucât nu există o populație clar definită care ar avea beneficii în urma utilizării sale.

Pentru indicația „*tratament simptomatic al insuficienței veno-limfatice*” au fost realizate foarte puține studii. Studiul deschis (Wenzel-E et al, 1989) care a devenit disponibil după acordarea autorizației inițiale de punere pe piață dezbate utilizarea dihidroergotaminei în insuficiența venoasă. Doisprezece pacienți care sufereau de insuficiență venoasă periferică au fost tratați inițial cu dihidroergotamină administrată intravenos, urmată de administrarea orală a dihidroergotaminei timp de o săptămână. Deși au fost demonstrate reduceri semnificative ale capacității venoase, fluxului capilar de eritrocite și fluxului maxim al hiperemiei reactive, din cauza grupului de studiu foarte mic, a conceptului necontrolat și a altor limitări metodologice, CHMP nu a putut concluziona cu privire la eficacitatea dihidroergotaminei.

Studiile prezentate sunt vechi și au o calitate metodologică slabă: necontrolate, deschise, cu un număr mic de pacienți ($n=12$ în studiul Wenzel, 1989, cel mai recent studiu). Unele dintre acestea au fost realizate cu administrarea intravenoasă care nu face obiectul prezentei proceduri de sesizare pentru dihidroergotamină. Afecțiunea pacienților nu este bine definită și nici criteriile finale de evaluare. Relevanța criteriilor finale de evaluare clinică este discutabilă. CHMP a remarcat poziția mai multor deținători ai autorizațiilor de punere pe piață conform căreia nu există suficiente dovezi pentru susținerea indicației dihidroergotaminei administrate oral în tratamentul simptomatic al insuficienței veno-limfatice și a considerat că, pe baza rezultatelor acestor studii, nu poate fi trasă nicio concluzie științifică cu privire la eficacitatea dihidroergotaminei.

Siguranță clinică

Derivații de ergot sunt recunoscuți ca având capacitatea de a induce fibroza, în special fibroza valvelor cardiace. Relația dintre fibroză și activarea receptorilor serotoninergici, în special a receptorilor 5-HT_{2B}, de către derivații de ergot este descrisă pe larg în literatura de specialitate. Agonismul față de receptorii 5-HT_{2B} induce un răspuns proliferativ și mitogenitate a celulelor care exprimă acest receptor, conducând la fibrogeneză. În general, afinitatea variabilă a receptorilor serotoninergici la derivații de ergot și dozele terapeutice utilizate pot explica diferențele observate pentru ratele de notificare a reacțiilor fibrotice. Prin urmare, chiar dacă este foarte plauzibil din punct de vedere farmacologic ca derivații de ergot care acționează ca agonști ai receptorilor 5-HT_{2B} să inducă boala valvulară „serotonergică” similară cu cea indusă de tumorile carcinoide sau de leziunile fibrotice ale altor țesuturi, trebuie amintit că unii derivați de ergot nu sunt agonști ai receptorilor 5-HT_{2B}. Prin urmare, nu pot fi excluse alte mecanisme de inducere a fibrozei, ceea ce sugerează o legătură cauzală între fibroză și agonismul receptorilor 5-HT_{2A} și 5-HT_{1B}, precum și un efect plauzibil asupra transportorului de serotonină.

Referitor la cazurile raportate, CHMP a remarcat problema subraportării pentru acest produs, având în vedere perioada de când se află pe piață. Subnotificarea poate fi suspectată dat fiind că:

- reacțiile adverse la un medicament cu o substanță comercializată de mult timp sunt, în general, mai puțin raportate;
- fibroza este menționată în mai multe Rezumate ale caracteristicilor produsului (RCP) europene și reacțiile preconizate sunt deseori subraportate
- de asemenea, fibroza este o reacție insidioasă care apare după perioade îndelungate de tratament și astfel diagnosticarea este deseori întârziată.

În plus, datele privind siguranța furnizate de unii deținători ai autorizațiilor de punere pe piață sunt incomplete (decalaj între perioada de evaluare și perioada de comercializare a produsului) și nu poate fi exclus faptul că lipsesc raportările de cazuri în legătură cu produsele lor.

În total, 8 cazuri de reacții adverse fibrotice, obținute într-un studiu francez realizat în 2011, și 50 de cazuri dintre cele 75 raportate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost considerate ca fiind potențial asociate cu dihidroergotamina, inclusiv 24 fără factori de confuzie. Un caz a fost confundat în timpul anamnezei, iar în 25 de cazuri au fost raportate medicamente suspecte a fi asociate cu aceste reacții adverse: benfluorex (4 cazuri), dexflenfuramină (4 cazuri), pergolidă (1 caz), beta blocante (9 cazuri), fenofibrat (2 cazuri) și medicament derivat de ergot (8 cazuri). Se știe că aceste medicamente suspectate induc fibroza. Totuși, CHMP a remarcat că betabloacantele nu sunt recunoscute pe scară largă drept cauză a fibrozei. În unele documente de specialitate publicate, acestea sunt considerate ca etiologie pentru fibroza retroperitoneală (*P. Meier et al, La fibrose rétro-péritonéale, une maladie inflammatoire méconnue. Observations cliniques et revue de la littérature. Néphrologie Vol. 24 n° 4 2003, pp. 173-180*).

În cazurile raportate, dihidroergotamina este indicată în general pentru migrenă sau cefalee (30 de pacienți) și este utilizată la doza zilnică recomandată. Așa cum era de așteptat, fibroza a apărut în general la pacienții femei (68%) după perioade lungi de tratament cu dihidroergotamină (în medie 9,1 ani) și tipul cel mai frecvent raportat de reacție fibrotică a fost cea retroperitoneală (36%), urmată de cea cardiacă (30%) și de cea pleurală (18%).

Aproape toate cazurile au fost grave (93% din cazurile în care a fost raportată gravitatea) și tratamentul cu dihidroergotamină a fost întrerupt în 91% din cazuri (pentru care sunt disponibile informații), iar în 57% din aceste cazuri rezultatul raportat a fost de ameliorare sau de recuperare. Totuși, CHMP a remarcat că pentru majoritatea acestor pacienți s-a observat o ameliorare sau recuperarea după tratamentul cu corticosteroizi sau intervenția chirurgicală (înlocuirea valvei), iar în majoritatea cazurilor ameliorarea este declarată pe baza simptomelor clinice (fără scanografie).

În concluzie, date fiind cazurile raportate pentru o reacție dificil de diagnosticat în stadiu precoce (simptome întârziate) și probabil subraportată, precum și utilizarea medicamentului la o doză aprobată, la care se adaugă un profil farmacologic plauzibil, dihidroergotamina este considerată a fi strâns legată cu un risc de reacții fibrotice. În plus, dat fiind faptul că fibroza este o reacție gravă care pune în pericol viața, lucru observat după perioade lungi de tratament cu dihidroergotamină (un medicament utilizat în indicații care necesită tratament de lungă durată), aceasta are un impact asupra raportului beneficiu-risc al produselor.

În plus, cele 8 noi notificări spontane raportate în cursul studiului francez realizat în 2011 indică faptul că măsurile de reducere la minimum a riscurilor care se aplică în prezent nu sunt suficiente pentru a preveni riscul de reacții fibrotice.

Referitor la riscul de ergotism, evaluarea cazurilor furnizate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață nu a fost exhaustivă, iar metodologia utilizată pentru selectarea cazurilor de ergotism nu a fost clară pentru cea mai mare parte a deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață. Unele simptome legate de ergotism pot fi confundate cu simptomele migrenei, nefiind astfel raportate ca reacție adversă la medicament. Totuși, un total de 134 de cazuri de ergotism sau de simptome având o potențială legătură cu ergotismul a fost raportat de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață.

Ergotismul este o reacție gravă, care conduce, în cazurile rare raportate, la sechele importante, de exemplu după amputare sau rezecția colonului. Această reacție a apărut la pacienți tineri (vârsta medie în cazurile raportate: 41 de ani), cu un timp scurt până la debut după inițierea tratamentului cu dihidroergotamină (mai puțin de 2 luni, media: 2 zile). Sunt subliniate severitatea acestor reacții adverse și posibilul lor rezultat letal.

Simptomele de ergotism sunt menționate la punctele 4.8, 4.9 din toate RCP-urile, iar ergotismul este identificat la punctul 4.4 drept consecință a utilizării prelungite a dihidroergotaminei sau a dozelor crescute. Pentru toate produsele, este contraindicată utilizarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A în asociere cu dihidroergotamina (punctul 4.5), pentru anumite produse fiind de asemenea contraindicată

utilizarea concomitentă a altor medicamente vasoconstrictoare. Totuși, mai mult de jumătate din cazurile de ergotism raportate au fost descrise în afara contextului supradozajului sau fără utilizarea unui medicament contraindicat. În plus, numărul de cazuri raportate în asociere cu medicația concomitentă contraindicată evidențiază faptul că informațiile din RCP nu sunt suficiente pentru a preveni expunerea pacientului la riscul grav de ergotism.

În concluzie, ergotismul este o reacție adversă a medicamentelor derivate de ergot, despre care se știe că apare în contextul supradozajului sau al interacțiunii. Totuși, având în vedere numărul de cazuri raportate referitor la dihidroergotamină cu simptome asociate ergotismului (în pofida cazurilor care probabil lipsesc), chiar și atunci când dihidroergotamina este utilizată conform recomandării (fără supradozaj, fără medicamente contraindicate și în tratament de scurtă durată), plauzibilitatea farmacologică mare și o cronologie sugestivă în majoritatea cazurilor, se consideră că pacienții sunt expuși la un risc crescut de ergotism atunci când sunt tratați cu dihidroergotamină. În plus, date fiind gravitatea ergotismului și consecințele acestuia (sechele, nevoia intervenției chirurgicale, amputare), tinerețea pacienților cu simptome de ergotism și perioada scurtă până la debutul reacției, profilul de siguranță al dihidroergotaminei este foarte discutabil.

CHMP a analizat propunerile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață privind măsurile de reducere la minimum a riscurilor. Acestea au inclus limitarea indicațiilor terapeutice, recomandarea monitorizării atente a pacienților și emiterea unei comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC). Deși unele dintre măsurile propuse ar putea ajuta la identificarea precoce a pacienților cu fibroză, este posibil să fie prea târziu, deoarece aceste reacții sunt uneori ireversibile. Prin urmare, comitetul a subliniat că măsurile propuse sunt insuficiente pentru a preveni apariția fibrozei sau a ergotismului în cursul tratamentului la unii pacienți.

În general, în opinia CHMP nicio situație nu a putut justifica expunerea pacientului la riscul de fibroză sau ergotism, ținând cont de datele foarte limitate privind eficacitatea.

Raportul beneficiu-risc

Comitetul a concluzionat că, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, raportul beneficiu-risc al produselor care conțin dihidroergotamină cu utilizare orală nu este favorabil pentru profilaxia migrenei, pentru hipotensiunea arterială ortostatică și pentru tratamentul simptomatic al insuficienței veno-limfatice.

Motive pentru modificarea termenilor/suspendarea autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin derivați de ergot în indicațiile vizate.
- Comitetul a analizat ansamblul datelor prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și rezultatul grupului științific consultativ.
- Comitetul a considerat că o potențială asociere cauzală între reacțiile fibrotice sau ergotism și dihidroergotamina administrată oral nu poate fi exclusă. Datele disponibile indică în realitate o astfel de relație cauzală. Se subliniază gravitatea acestor reacții adverse și posibilul rezultat fatal al acestora.
- Comitetul este de părere că dovezile pentru eficacitatea semnificativă din punct de vedere clinic a dihidroergotaminei cu administrare orală în indicațiile evaluate în prezent sunt foarte limitate și, prin urmare, riscul identificat mai sus este mai mare decât potențialul beneficiu pentru pacienți în aceste indicații.
- Comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc pentru produsele care conțin dihidroergotamină cu administrare orală:
 - nu este favorabil pentru profilaxia migrenei;

- nu este favorabil pentru hipotensiunea arterială ortostatică;
- nu este favorabil pentru tratamentul simptomatic al insuficienței veno-limfatice.

Prin urmare, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, CHMP recomandă:

- Modificarea termenilor autorizației de punere pe piață pentru medicamentele care conțin dihidroergotamină menționate în Anexa I, pentru a elimina indicațiile de mai jos din informațiile despre produs (formularea specifică a indicației poate varia de la un produs la altul și de la o țară la alta), precum și orice trimitere relevantă la aceste indicații din informațiile despre produs, în cazul în care există alte indicații terapeutice aprobate în cadrul autorizației de punere pe piață a acestora:
 - profilaxia migrenei;
 - hipotensiunea arterială ortostatică;
 - tratamentul simptomatic al insuficienței veno-limfatice.
- Suspendarea autorizației de punere pe piață pentru medicamentele care conțin dihidroergotamină menționate în Anexa I în cazul în care nu sunt aprobate alte indicații în cadrul autorizației de punere pe piață a acestora. Pentru ridicarea suspendării, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să identifice o populație specifică de pacienți pentru care beneficiile produsului să fie mai mari decât riscurile identificate.