

Den 18. december 2013
EMA/27446/2014

Begrænsninger i brugen af lægemidler indeholdende ergotderivater

Den 27. juni 2013 anbefalede EMA's udvalg for lægemidler til mennesker (CHMP) begrænsninger i brugen af lægemidler indeholdende ergotderivater. Disse lægemidler bør ikke længere bruges til behandling af forskellige sygdomme, der medfører kredsløbsproblemer eller problemer med hukommelse og følesans eller til forebyggelse af migræne, da risiciene er større end fordelene til disse indikationer. Dette er baseret på en gennemgang af data, der viser, at lægemidlerne er forbundet med øget risiko for unormal bindevævsdannelse (fibrose), som kan beskadige organer og indre strukturer i kroppen, samt symptomer på ergotforgiftning (ergotisme) i form af spasmer og nedsat blodcirkulation.

Markedsføringstilladelserne vil blive ophævet i hele EU for ergotderivater, der kun er godkendt til disse sygdomme. I nogle EU medlemsstater er ergotderivater desuden godkendt til andre anvendelser såsom behandling af demens, herunder Alzheimers sygdom, og behandling (men ikke forebyggelse) af akut migræne. De vil fortsat være godkendt til disse indikationer.

CHMP's gennemgang omfattede alle foreliggende data om fordele og risici ved ergotderivater, herunder data fra kliniske undersøgelser, indberetninger efter markedsføring og den publicerede litteratur. Gennemgangen blev indledt på grund af problemer konstateret af den franske lægemiddelstyrelse (ANSM) ved en national gennemgang af lægemiddelovervågning i 2011.

Fibrose kan være en alvorlig, undertiden dødelig sygdom, som ofte er vanskelig at diagnosticere på grund af sent indsættende symptomer, og sygdommen kan have uoprettelige følger. CHMP bemærkede, at der ligger en plausibel mekanisme til grund for ergotderivaters evne til at medføre fibrose og ergotisme. I betragtning af, at dokumentationen for disse lægemidlers fordele til disse indikationer er meget begrænset, konkluderede CHMP, at fordelene til de omhandlede indikationer ikke overstiger risikoen for fibrose og ergotisme.

CHMP's anbefalinger blev forelagt Europa-Kommissionen, som har godkendt dem og truffet en endelig bindende beslutning med gyldighed i hele EU.

Information til patienter

- Lægemidler indeholdende ergotderivater kan have alvorlige bivirkninger i form af fibrose og ergotisme. Derfor bør de ikke længere anvendes i EU til behandling af en række sygdomme med

kredsløbsproblemer (sædvanligvis hos ældre patienter), hukommelsesproblemer og nedsat følesans, eller til forebyggelse af migræne, da risiciene overstiger fordelene.

- Hvis du tager et lægemiddel, der indeholder et af følgende stoffer, skal du få tid hos lægen til en ikke-hastende konsultation: dihydroergocristin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin, nicergolin eller en kombination af dihydroergocryptin med koffein. Lægen vil afgøre, om du bør skifte til anden behandling.
- Hvis du ikke er sikker på, om du er omfattet, eller hvis du har spørgsmål, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet.

Information til sundhedspersoner

- Der bør ikke længere ordineres lægemidler indeholdende dihydroergotamin, dihydroergotoxin, nicergolin eller en kombination af dihydroergocryptin med koffein til følgende indikationer:
 - Symptomatisk behandling af kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse hos ældre (bortset fra Alzheimers sygdom og anden form for demens)
 - Supplerende behandling af claudicatio intermittens ved symptomatisk perifer arteriel okklusiv sygdom (PAOD stadium II)
 - Supplerende behandling af Raynauds syndrom
 - Supplerende behandling af synsnedsættelse og synsfeltforstyrrelser af formodet vaskulær årsag
 - Akutte retinopatier af vaskulær årsag
 - Forebyggelse af migræne
 - Ortostatisk hypotension
 - Symptomatisk behandling af venolymfatisk insufficiens
- Patienter, der for øjeblikket er i behandling med disse lægemidler for nogen af ovennævnte indikationer, bør få behandlingen revideret ved en rutinemæssig (ikke hastende) lægekonsultation.
- Nogle ergotderivater er i visse EU medlemsstater godkendt til andre terapeutiske indikationer, herunder andre kredsløbsforstyrrelser, behandling af demens (herunder Alzheimers sygdom) og behandling af akut migræne. Disse indikationer var ikke omfattet af CHMP's gennemgang; produkterne vil derfor fortsat være godkendt til anvendelse ved disse indikationer.

CHMP's udtalelse følger efter en gennemgang af de foreliggende data om sikkerheden og virkningen af ergotderivater til ovennævnte indikationer, herunder kliniske undersøgelser, data efter markedsføring i Europa og den publicerede litteratur:

- Fibrose blev oftest indberettet med dihydroergotamin, herunder retroperitoneal, kardial, pulmonal og pleural fibrose. Der var færre indberetninger af fibrotiske reaktioner med de øvrige ergotderivater. CHMP tog i betragtning, at det er vanskeligt at diagnosticere fibrose (som følge af forsinket indsættelse af symptomer), og at fibrotiske reaktioner sandsynligvis underindberettes.
- Det er anerkendt, at ergotderivater er i stand til at inducere fibrose, navnlig af hjerteklapperne, gennem aktivering af serotoninerge receptorer, hvilket er udførligt beskrevet i litteraturen. De iagttagne forskelle i indberetningshyppigheden af fibrotiske reaktioner kan forklares dels af de forskellige ergotderivaters forskellige affinitet for serotoninerge receptorer, dels de anvendte terapeutiske doser.

- Tilfælde af ergotisme eller potentielt relaterede symptomer blev oftest indberettet med dihydroergotamin. Patienterne var unge (gennemsnitsalder 41 år), og tiden til indsætten efter initiering af behandlingen med dihydroergotamin var kort (under to måneder, gennemsnit: 2 dage). Sværhedsgraden af sådanne bivirkninger og deres potentielle fatale udfald blev understreget. Med de øvrige ergotderivater blev der desuden fundet adskillige tilfælde af ergotisme og potentielt ergotismerelaterede symptomer (herunder tilfælde med svære symptomer på perifer vasokonstriktion).
- De foreliggende data om virkning ved de beskrevne indikationer blev fundet meget begrænsede. På møder i den videnskabelige rådgivende gruppe i december 2012 og oktober 2013 blev der desuden ikke fundet evidens for, at der er terapeutisk behov for ergotderivater til de indikationer, som gennemgangen omfatter.

Mere om lægemidlerne

Ergotderivater er stoffer, der udvindes af en gruppe svampe almindeligt kendt som ergot. CHMP's gennemgang omfattede 5 ergotderivater: dihydroergocristin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin, nicergolin og en kombination af dihydroergocryptin med koffein.

Lægemidler indeholdende ergotderivater har virkning på kredsløbet og har i årtier været anvendt til behandling af sygdomme med kredsløbsproblemer. Visse ergotderivater har været anvendt til behandling af sygdomme, sædvanligvis hos ældre patienter, såsom blokering af kroppens store arterier (perifer arteriel okklusiv sygdom (PAOD)), der medfører smerter ved gang, og Raynauds syndrom (med blokering af blodtilførslen til lemmerne, sædvanligvis fingre og tæer) samt synsforstyrrelser på grund af kredsløbsproblemer. De har desuden været anvendt til behandling af problemer med nedsat hukommelse og følesans (kronisk patologisk kognitiv og neurosensorisk funktionsnedsættelse) og til forebyggelse af migræne. I nogle EU-lande er visse ergotderivater desuden godkendt til andre indikationer, der ikke er omfattet af CHMP's gennemgang, herunder andre kredsløbsforstyrrelser, behandling af demens (herunder Alzheimers sygdom) og behandling af akut migræne.

I EU har lægemidler indeholdende ergotderivater været godkendt ved nationale procedurer og har været markedsført under forskellige handelsnavne. Lægemiddelformer og de godkendte anvendelser, styrker og doser er forskellige i forskellige EU-lande.

Mere om proceduren

Gennemgangen af ergotderivater blev indledt den 18. januar 2012 på anmodning af Frankrig i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF. Den franske lægemiddelstyrelse bad CHMP om at foretage en vurdering af forholdet mellem fordele og risici og fremsætte en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelse for disse lægemidler bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages i hele EU.

CHMP afgav en udtalelse den 27. juni 2013. På anmodning af en fremstiller af lægemidler indeholdende dihydroergotoxin, som er et af ergotderivaterne, foretog CHMP et fornyet overvejelser af sin udtalelse om dette lægemiddel. Den fornyede overvejelse sluttede den 24. oktober 2013 med, at udvalget fastholdt sine tidligere anbefalinger.

Europa-Kommissionen vedtog CHMP's udtalelse for dihydroergocristin, dihydroergotamin, nicergolin og dihydroergocryptin den 27. september 2013, og CHMP's udtalelse for dihydroergotoxin den 18. december 2013.

Kontakt vores pressemedarbejdere

Monika Benstetter eller Martin Harvey

Tlf. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu