



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18. Dezember 2013
EMA/27446/2014

Anwendungsbeschränkungen für Ergot-Derivate enthaltende Arzneimittel

Am 27. Juni 2013 empfahl der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA eine Anwendungsbeschränkung für Ergot-Derivate enthaltende Arzneimittel. Diese Arzneimittel sollten zur Behandlung verschiedener Erkrankungen, einschließlich Durchblutungsstörungen oder Probleme mit dem Gedächtnis und der Sinnesempfindung, oder zur Vorbeugung von Migränekopfschmerzen nicht mehr angewendet werden, da in diesen Anwendungsgebieten die Risiken größer als der Nutzen sind. Dies beruht auf einer Überprüfung der Daten, die ein erhöhtes Risiko für Fibrose (Bildung von überschüssigem Bindegewebe, das Organe und Körperstrukturen beschädigen kann) und Ergotismus (Symptome einer Mutterkornvergiftung, wie etwa Spasmen und gestörte Durchblutung) im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln zeigen.

Bei Ergot-Derivaten, die nur für diese Erkrankungen zugelassen sind, wird die Genehmigung für das Inverkehrbringen in der EU ausgesetzt werden. In einigen EU-Mitgliedstaaten sind Ergot-Derivate auch für andere Anwendungsgebiete, wie etwa zur Behandlung von Demenz, einschließlich Alzheimer-Krankheit, und zur Behandlung (im Gegensatz zur Prävention) von akuten Migräne-Kopfschmerzen, zugelassen. Sie werden für die Anwendung bei Patienten in diesen Anwendungsgebieten weiterhin zugelassen sein.

Bei der Überprüfung berücksichtigte der CHMP alle verfügbaren Daten zum Nutzen und den Risiken von Ergot-Derivaten, einschließlich der Daten aus klinischen Studien, Sicherheitsberichten nach der Markteinführung und der veröffentlichten Literatur. Die Überprüfung wurde aufgrund von Bedenken, die von der französischen nationalen Agentur der Sicherheit von Medikamenten und Gesundheitsprodukten (ANSM) im Zuge einer nationalen Pharmakovigilanz-Überprüfung im Jahr 2011 aufkamen, eingeleitet.

Fibrose kann eine schwere, manchmal tödliche Krankheit, deren Diagnose aufgrund verzögerter Symptome oft schwierig ist, und irreversibel sein. Der CHMP stellte fest, dass ein plausibler Mechanismus besteht, aufgrund dessen Ergot-Derivate Fibrose und Ergotismus auslösen könnten. Da die Evidenz für den Nutzen dieser Arzneimittel in diesen Indikationen sehr begrenzt ist, kam der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen in den betroffenen Indikationen nicht gegenüber dem Risiko von Fibrose und Ergotismus überwiegt.



Die Empfehlungen des CHMP wurden an die Europäische Kommission geleitet, welche sie befürwortete und einen endgültigen EU-weiten rechtlich bindenden Beschluss verabschiedete.

Informationen für Patienten

- Arzneimittel, die sogenannte Ergot-Derivate enthalten, können schwere Nebenwirkungen verursachen, die als Fibrose und Ergotismus bezeichnet werden. Daher sollten diese Arzneimittel in der EU zur Behandlung einer Reihe von Erkrankungen, einschließlich Durchblutungsstörungen (die üblicherweise ältere Menschen betreffen) oder Probleme mit dem Gedächtnis und der Sinnesempfindung, oder zur Vorbeugung von Migränekopfschmerzen nicht mehr angewendet werden, da die Risiken gegenüber dem Nutzen überwiegen.
- Sie sollten einen nicht dringenden Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die einen der folgenden Stoffe enthalten: Dihydroergocristin, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Nicergolin oder eine Kombination aus Dihydroergocryptin und Koffein. Ihr Arzt wird bestätigen, ob Sie auf eine andere Behandlung umgestellt werden müssen.
- Wenn Sie unsicher sind, ob Sie betroffen sind, oder wenn Sie Fragen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Informationen für medizinisches Fachpersonal

- Medizinisches Fachpersonal sollte die Verschreibung von Arzneimitteln, die Dihydroergocristin, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Nicergolin oder eine Kombination aus Dihydroergocryptin und Koffein enthalten, in den folgenden Anwendungsgebieten einstellen:
 - symptomatische Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen bei älteren Menschen (ohne Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen);
 - Begleitbehandlung bei Claudicatio intermittens bei symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK-Stadium II);
 - Begleitbehandlung bei Raynaud-Syndrom;
 - Begleitbehandlung bei Abnahme der Sehschärfe und Gesichtsfeldstörungen, vermutlich vaskulären Ursprungs;
 - akute Retinopathie vaskulären Ursprungs;
 - Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen;
 - orthostatische Hypotonie;
 - symptomatische Behandlung von venös-lymphatischer Insuffizienz.
- Bei Patienten, die diese Arzneimittel gegenwärtig für die oben genannten Indikationen einnehmen, sollte die Behandlung bei einem (nicht dringenden) Routine-Termin überprüft werden.
- Einige Ergot-Derivate sind in einigen EU-Mitgliedstaaten zur Anwendung in anderen therapeutischen Indikationen, einschließlich anderer Kreislaufstörungen, zur Behandlung von Demenz (einschließlich Alzheimer-Krankheit) und zur Behandlung akuter Migräne, zugelassen. Diese Indikationen wurden nicht in die Überprüfung durch den CHMP einbezogen. Daher sind diese Arzneimittel weiterhin zugelassen und können bei diesen Indikationen angewendet werden.

Das Gutachten des CHMP folgte einer Überprüfung der verfügbaren Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu Ergot-Derivaten in den oben genannten Indikationen, einschließlich klinischer Studien, Daten nach der Markteinführung in Europa und der veröffentlichten Literatur:

- Fibrose wurde am häufigsten im Zusammenhang mit Dihydroergotamin berichtet, einschließlich retroperitonealer, kardialer, pulmonaler und pleuraler Fibrose. Es gab weniger Berichte über fibrotische Reaktionen im Zusammenhang mit anderen Ergot-Derivaten. Der CHMP nahm die Schwierigkeit der Diagnosestellung von Fibrose (aufgrund des verzögerten Auftretens der Symptome) und die Wahrscheinlichkeit der Untererfassung von fibrotischen Reaktionen zur Kenntnis.
- Es ist anerkannt, dass Ergot-Derivate in der Lage sind, durch die Aktivierung serotoninerger Rezeptoren Fibrosen, insbesondere Herzklappenfibrose, zu induzieren, was in der Literatur ausführlich beschrieben ist. Die variierende Affinität für serotoninerge Rezeptoren bei den verschiedenen Ergot-Derivaten und die verwendeten therapeutischen Dosen erklären eventuell die Unterschiede, die bezüglich der Melderaten fibrotischer Reaktionen beobachtet wurden.
- Fälle von Ergotismus oder potenziell in Zusammenhang stehenden Symptomen wurden am häufigsten mit Dihydroergotamin berichtet. Die Patienten waren jung (mittleres Alter: 41 Jahre), wobei die Zeit bis zum Auftreten der Reaktion nach Beginn der Behandlung mit Dihydroergotamin kurz war (weniger als 2 Monate, Mittel: 2 Tage). Die Schwere dieser Nebenwirkungen und ihr möglicher tödlicher Verlauf wurden betont. Mehrere Fälle von Ergotismus oder potenziell in Zusammenhang stehenden Symptomen (einschließlich schwerer Fälle von Symptomen einer Verengung der peripheren Blutgefäße) wurden auch im Zusammenhang mit den anderen Ergot-Derivaten festgestellt.
- Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit in den beschriebenen Indikationen wurden als sehr begrenzt erachtet. Darüber hinaus waren die wissenschaftlichen Beratungsgruppen bei ihren Treffen im Dezember 2012 und Oktober 2013 nicht der Ansicht, dass Evidenz für eine therapeutische Notwendigkeit für Ergot-Derivate in den Indikationen, die Gegenstand der Überprüfung waren, vorliegt.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Ergot-Derivate sind Stoffe, die von einer Gruppe von Pilzen, die gemeinhin als Mutterkorn oder Ergot bezeichnet wird, stammen. Fünf Ergot-Derivate wurden in der Überprüfung durch den CHMP berücksichtigt: Dihydroergocristin, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Nicergolin und die Kombination aus Dihydroergocryptin und Koffein.

Ergot-Derivate enthaltende Arzneimittel haben eine Wirkung auf die Durchblutung und werden seit Jahrzehnten angewendet, um Erkrankungen im Zusammenhang mit Kreislaufproblemen zu behandeln. Bestimmte Ergot-Derivate werden angewendet, um Erkrankungen zu behandeln, die üblicherweise ältere Patienten betreffen, wie etwa periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK, bei welcher die großen Arterien des Körpers blockiert sind), die Schmerzen beim Gehen verursacht, und Raynaud-Syndrom (bei dem die Blutzufuhr zu den Extremitäten blockiert wird, in der Regel in den Fingern und Zehen) sowie Sehstörungen aufgrund von Durchblutungsproblemen. Sie werden auch zur Behandlung von chronisch-pathologischen kognitiven und neurosensorischen Störungen (Probleme mit dem Gedächtnis und der Sinnesempfindung) oder zur Vorbeugung von Migränekopfschmerzen angewendet. In einigen EU-Mitgliedstaaten sind bestimmte Ergot-Derivate für andere Indikationen, die nicht Gegenstand der Überprüfung durch den CHMP waren, ebenfalls zugelassen, einschließlich anderer

Kreislaufstörungen, der Behandlung von Demenz (einschließlich Alzheimer-Krankheit) und der Behandlung akuter Migräne.

In der EU wurden Ergot-Derivate enthaltende Arzneimittel im Zuge nationaler Verfahren zugelassen und sind unter zahlreichen Handelsnamen auf dem Markt. Die Darreichungsformen und die zugelassenen Anwendungsgebiete, Stärken und Dosen unterscheiden sich in den einzelnen EU-Ländern.

Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Überprüfung von Ergot-Derivaten wurde am 18. Januar 2012 nach Aufforderung durch Frankreich gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Die französische Arzneimittelbehörde ersuchte den CHMP um eine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses sowie um ein Gutachten darüber, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für diese Arzneimittel in der gesamten Europäischen Union aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

Der CHMP erstellte am 27. Juni 2013 ein Gutachten. Auf Antrag eines Herstellers von Arzneimitteln mit Dihydroergotoxin, einem der Ergot-Derivate, führte der CHMP eine erneute Überprüfung des Gutachtens über dieses Arzneimittel durch. Die erneute Überprüfung wurde am 24. Oktober 2013 abgeschlossen, wobei der Ausschuss seine bisherigen Empfehlungen beibehielt.

Die Europäische Kommission befürwortete das Gutachten des CHMP zu Dihydroergocristin, Dihydroergotamin, Nicergolin und Dihydroergocryptin am 27. September 2013 und das Gutachten des CHMP zu Dihydroergotoxin am 18. Dezember 2013.

Kontaktinformationen unserer Pressesprecher

Monika Benstetter oder Martin Harvey

Tel. +44 (0) 20 7418 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu