



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 Δεκεμβρίου 2013
EMA/27446/2014

Περιορισμοί σχετικά με τη χρήση φαρμάκων που περιέχουν παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας

Στις 27 Ιουνίου 2013 η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) εισηγήθηκε τον περιορισμό της χρήσης φαρμάκων που περιέχουν παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας. Τα εν λόγω φάρμακα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται πλέον για τη θεραπεία ορισμένων παθήσεων που συνδέονται με προβλήματα της κυκλοφορίας του αίματος ή προβλήματα μνήμης και αίσθησης, ή για την πρόληψη της ημικρανίας, διότι τα οφέλη στις συγκεκριμένες ενδείξεις δεν υπερτερούν των κινδύνων. Η ως άνω διαπίστωση βασίζεται στην εξέταση δεδομένων τα οποία κατέδειξαν ότι η χρήση των εν λόγω φαρμάκων συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ίνωσης (υπερβολική ανάπτυξη συνδετικού ιστού που μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε όργανα και σε σωματικές δομές) και εργοτισμού (συμπτώματα δηλητηρίασης από ερυσιβώδη ολύρα, όπως σπασμοί και απόφραξη της κυκλοφορίας του αίματος).

Οι άδειες κυκλοφορίας που έχουν χορηγηθεί σε παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας αποκλειστικά για τις συγκεκριμένες ενδείξεις αναστέλλονται σε ολόκληρη την ΕΕ. Σε ορισμένα κράτη μέλη της ΕΕ έχουν χορηγηθεί άδειες κυκλοφορίας σε παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας και για άλλες ενδείξεις όπως είναι η άνοια, συμπεριλαμβανομένης της νόσου Αλτσχάιμερ, και η θεραπεία (εν αντιθέσει της πρόληψης) της οξείας ημικρανίας. Για τις συγκεκριμένες ενδείξεις διατηρούνται οι άδειες κυκλοφορίας των εν λόγω φαρμάκων.

Κατά την επανεξέταση που διενήργησε η CHMP, έλαβε υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους των παραγώγων ερυσιβώδους ολύρας, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που προέρχονται από κλινικές μελέτες, από μετεγκριτικές εκθέσεις σχετικά με την ασφάλεια καθώς και από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Η διαδικασία επανεξέτασης κινήθηκε λόγω ανησυχιών που διατυπώθηκαν από τον εθνικό οργανισμό της Γαλλίας σχετικά με την ασφάλεια φαρμάκων και προϊόντων υγείας (ANSM) στο πλαίσιο εθνικής μελέτης φαρμακοεπαγρύπνησης του 2011.

Η ίνωση είναι δυνητικά σοβαρή, ενίοτε θανατηφόρος νόσος, η οποία λόγω όψιμων συμπτωμάτων παρουσιάζει δύσκολη διάγνωση και δυνητικά μη αναστρέψιμη πορεία. Η CHMP επεσήμανε την ύπαρξη τεκμαιρόμενου μηχανισμού μέσω του οποίου τα παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας ενδέχεται να προκαλούν ίνωση και εργοτισμό. Δεδομένου ότι τα στοιχεία σχετικά με τα οφέλη των εν λόγω φαρμάκων στις συγκεκριμένες ενδείξεις ήταν πολύ περιορισμένα, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη στις υπό εξέταση ενδείξεις δεν υπερτερούν του κινδύνου ίνωσης και εργοτισμού.



Οι συστάσεις της CHMP υποβλήθηκαν στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή η οποία τις ενέκρινε και εξέδωσε νομικά δεσμευτικές οριστικές αποφάσεις που ισχύουν σε ολόκληρη την ΕΕ.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Τα φάρμακα που περιέχουν ουσίες γνωστές ως «παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας» μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και, συγκεκριμένα, ίνωση και εργοτισμό. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται πλέον στην ΕΕ για τη θεραπεία ορισμένων νόσων που συνδέονται με προβλήματα της κυκλοφορίας του αίματος (και προσβάλλουν συνήθως ηλικιωμένους ασθενείς) ή προβλήματα μνήμης και αίσθησης, ή για την πρόληψη της ημικρανίας, διότι τα οφέλη δεν υπερτερούν των κινδύνων.
- Επισκεφθείτε κάποια στιγμή τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε φάρμακα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ουσίες: διϋδροεργοκρίστίνη, διϋδροεργοταμίνη, διϋδροεργοτοξίνη, νικεργολίνη ή συνδυασμό διϋδροεργοκρυπτίνης με καφεΐνη. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να ακολουθήσετε άλλη φαρμακευτική αγωγή.
- Εάν δεν είστε σίγουροι ότι σας αφορούν οι ως άνω πληροφορίες, ή εάν έχετε απορίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πληροφορίες προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης

- Οι επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης σταματούν τη συνταγογράφηση φαρμάκων που περιέχουν διϋδροεργοταμίνη, διϋδροεργοτοξίνη, νικεργολίνη ή συνδυασμό διϋδροεργοκρυπτίνης με καφεΐνη, για οιαδήποτε από τις ακόλουθες ενδείξεις:
 - Συμπτωματική θεραπεία χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης στους ηλικιωμένους (εκτός της νόσου Αλτσχάιμερ και άλλων μορφών άνοιας)
 - Επικουρική θεραπεία της διαλείπουσας χωλότητας στη συμπτωματική περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (ΠΑΑ Σταδίου II)
 - Επικουρική θεραπεία του συνδρόμου Raynaud
 - Επικουρική θεραπεία της μείωσης της οπτικής οξύτητας και των διαταραχών οπτικού πεδίου, πιθανώς αγγειακής αιτιολογίας
 - Οξείες αμφιβληστροειδοπάθειες αγγειακής αιτιολογίας
 - Προφύλαξη από ημικρανίες
 - Ορθοστατική υπόταση
 - Συμπτωματική θεραπεία φλεβικής-λεμφικής δυσλειτουργίας.
- Στο πλαίσιο ιατρικής εξέτασης ρουτίνας (μη επείγουσας), συνιστάται η επανεξέταση της θεραπείας των ασθενών στους οποίους χορηγούνται τα εν λόγω φάρμακα για οιαδήποτε από τις ως άνω ενδείξεις.
- Ορισμένα παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε κράτη μέλη της ΕΕ για άλλες θεραπευτικές ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων άλλων διαταραχών του κυκλοφορικού, της θεραπείας της άνοιας (συμπεριλαμβανομένης της νόσου Αλτσχάιμερ) και της θεραπείας της σξείας ημικρανίας. Οι εν λόγω ενδείξεις δεν αποτέλεσαν αντικείμενο της επανεξέτασης από την CHMP. Ως εκ τούτου, διατηρείται η άδεια κυκλοφορίας για τα εν λόγω προϊόντα, τα οποία συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται για τις συγκεκριμένες ενδείξεις.

Η γνώμη της CHMP προκύπτει από την επανεξέταση των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των παραγώγων ερυσιβώδους ολύρας στις ως άνω ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων κλινικών μελετών, μετεγκριτικών δεδομένων στην Ευρώπη, καθώς και της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας:

- Τα υψηλότερα ποσοστά περιστατικών ίνωσης αναφέρθηκαν με τη λήψη διϋδροεργοταμίνης, μεταξύ των οποίων η οπισθοπεριτοναϊκή, καρδιακή, πνευμονική και πλευριτική ίνωση. Αντιθέτως, με τη λήψη των άλλων παραγώγων ερυσιβώδους ολύρας αναφέρθηκαν λιγότερες ινωτικές αντιδράσεις. Η CHMP επεσήμανε τη δυσκολία διάγνωσης της ίνωσης (λόγω της όψιμης έναρξης των συμπτωμάτων), καθώς και το ενδεχόμενο ανεπαρκούς αναφοράς των ινωτικών αντιδράσεων.
- Έχει αναγνωριστεί ότι τα παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας μπορούν να προκαλέσουν ίνωση, ιδίως ίνωση καρδιακής βαλβίδας, μέσω της ενεργοποίησης των σεροτονινεργικών υποδοχέων, όπως περιγράφεται εκτενώς στη βιβλιογραφία. Η μεταβαλλόμενη συγγένεια των σεροτονινεργικών υποδοχέων με τα διάφορα παράγωγα της ερυσιβώδους ολύρας και οι θεραπευτικές δόσεις που χρησιμοποιούνται μπορεί να εξηγούν τις διαφορές που παρατηρούνται στα ποσοστά κοινοποίησης ινωτικών αντιδράσεων.
- Τα υψηλότερα ποσοστά περιστατικών εργοτισμού ή δυνητικά σχετικών συμπτωμάτων αναφέρθηκαν σε σχέση με τη διϋδροεργοταμίνη. Οι ασθενείς ήταν νέοι (ηλικίας 41 ετών κατά μέσο όρο), ο δε χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων μετά την έναρξη λήψης της διϋδροεργοταμίνης ήταν σύντομος (κάτω των 2 μηνών, μέσος χρόνος έναρξης: 2 ημέρες). Υπογραμμίστηκε η σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών και η πιθανότητα μοιραίας κατάληξης τους. Ορισμένα περιστατικά εργοτισμού ή συμπτωμάτων δυνητικά συνδεδεμένων με τον εργοτισμό (συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιστατικών συμπτωμάτων στένωσης περιφερικών αιμοφόρων αγγείων) διαπιστώθηκαν επίσης με τα υπόλοιπα παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας.
- Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων στις περιγραφόμενες ενδείξεις θεωρήθηκαν ότι είναι πολύ περιορισμένα. Επιπροσθέτως, οι επιστημονικές συμβουλευτικές ομάδες που διαβουλευτήκαν τον Δεκέμβριο του 2012 και τον Οκτώβριο του 2013 έκριναν ότι δεν υπάρχουν αποδείξεις σχετικά με τη θεραπευτική ανάγκη των παραγώγων ερυσιβώδους ολύρας στις ενδείξεις που καλύπτει η συγκεκριμένη επανεξέταση.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα

Τα παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας είναι ουσίες που παράγονται από μια οικογένεια μυκήτων γνωστή ως ερυσιβώδης ολύρα. Στο πλαίσιο της επανεξέτασης της CHMP εξετάστηκαν πέντε παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας: η διϋδροεργοκρίστίνη, η διϋδροεργοταμίνη, η διϋδροεργοτοξίνη, η νικεργολίνη και ο συνδυασμός διϋδροεργοκρυπτίνης με καφεΐνη.

Τα φάρμακα που περιέχουν παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας επιδρούν στην κυκλοφορία του αίματος και χρησιμοποιούνται εδώ και δεκαετίες για τη θεραπεία παθήσεων που συνδέονται με προβλήματα του κυκλοφορικού. Ορισμένα παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία παθήσεων οι οποίες προσβάλλουν συνήθως ηλικιωμένους ασθενείς, όπως της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας ((ΠΑΑ), στην οποία αποφράσσονται οι μεγάλες αρτηρίες του σώματος) που συνοδεύεται από πόνο κατά τη βάδιση, του συνδρόμου Raynaud (στο οποίο παρεμποδίζεται η ροή του αίματος στα άκρα, συνήθως στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών), καθώς και διαταραχών της όρασης οφειλόμενων σε προβλήματα του κυκλοφορικού. Χρησιμοποιούνται επίσης για τη θεραπεία της χρόνιας παθολογικής γνωστικής και νευροαισθητηριακής έκπτωσης (προβλημάτων της μνήμης και της αίσθησης), καθώς και για την πρόληψη της ημικρανίας. Σε κάποια κράτη της ΕΕ, ορισμένα παράγωγα

ερυσιβώδους ολύρας έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας για άλλες ενδείξεις οι οποίες δεν εμπεριέχονται στην επανεξέταση της CHMP, μεταξύ των οποίων άλλες διαταραχές του κυκλοφορικού, η θεραπεία της άνοιας (συμπεριλαμβανομένης της νόσου Άλτσχάιμερ) και η θεραπεία της οξείας ημικρανίας.

Τα φάρμακα που περιέχουν παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ μέσω εθνικών διαδικασιών και διατίθενται με διάφορες εμπορικές ονομασίες. Οι φαρμακοτεχνικές μορφές και οι εγκεκριμένες ενδείξεις, οι περιεκτικότητες και η δοσολογία ποικίλλουν στα διάφορα κράτη της ΕΕ.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Στις 18 Ιανουαρίου 2012 κινήθηκε κατόπιν αιτήματος της Γαλλίας διαδικασία επανεξέτασης των παραγώγων ερυσιβώδους ολύρας, σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Ο οργανισμός φαρμάκων της Γαλλίας ζήτησε από τη CHMP να διενεργήσει αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου και να εκδώσει γνώμη σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση.

Η CHMP εξέδωσε γνώμη στις 27 Ιουνίου 2013. Κατόπιν αιτήματος του παραγωγού φαρμάκων που περιέχουν διϋδροεργοτοξίνη, ένα από τα παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας, η CHMP επανεξέτασε τη γνώμη της σχετικά με το εν λόγω φάρμακο. Κατόπιν της επανεξέτασης, η οποία ολοκληρώθηκε στις 24 Οκτωβρίου 2013, η επιτροπή διατηρεί τις προηγούμενες συστάσεις της.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ενέκρινε στις 27 Σεπτεμβρίου 2013 τη γνώμη της CHMP σχετικά με τη διϋδροεργοκρίστίνη, τη διϋδροεργοταμίνη, τη νικεργολίνη και τη διϋδροεργοκρυπτίνη και, στις 18 Δεκεμβρίου 2013, τη γνώμη της CHMP σχετικά με τη διϋδροεργοτοξίνη.

Για επικοινωνία με τους εκπροσώπους τύπου του Οργανισμού

Monika Benstetter ή Martin Harvey

Τηλ. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu