

18 dicembre 2013
EMA/27446/2014

Limitazione dell'uso di medicinali contenenti derivati dell'ergot

Il 27 giugno 2013 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha raccomandato di limitare l'uso di medicinali contenenti derivati dell'ergot. Tali medicinali non devono più essere usati nel trattamento di alcune affezioni che comportano disturbi della circolazione sanguigna o disturbi della memoria e della percezione né nella profilassi della cefalea emicranica, poiché per tali indicazioni i rischi sono superiori ai benefici. La raccomandazione è basata su un riesame dei dati da cui è emerso un aumento del rischio di fibrosi (formazione di eccessivo tessuto connettivale che può danneggiare gli organi e le strutture corporee) e di ergotismo (sintomi di intossicazione da ergot, come spasmi e ostruzione della circolazione sanguigna) connesso all'uso di questi medicinali.

Per i derivati dell'ergot indicati soltanto per queste affezioni le autorizzazioni all'immissione in commercio saranno sospese in tutta l'EU. In alcuni Stati membri dell'UE, i derivati dell'ergot sono autorizzati anche per altre indicazioni tra cui il trattamento della demenza, compresa la malattia di Alzheimer, e il trattamento (anziché la prevenzione) della cefalea emicranica acuta. Tali medicinali continueranno a essere autorizzati per l'uso con queste indicazioni.

Nel corso del riesame, il CHMP ha preso in considerazione tutti i dati disponibili relativi ai rischi e benefici dei derivati dell'ergot, tra cui dati tratti da studi clinici, segnalazioni post-immissione in commercio relative alla sicurezza e la letteratura pubblicata. Il riesame è stato avviato in seguito alle preoccupazioni espresse dall'Agenzia nazionale francese per la sicurezza dei medicinali e dei prodotti sanitari (ANSM) in occasione di un riesame della farmacovigilanza effettuato su scala nazionale nel 2011.

La fibrosi può essere una malattia grave, talvolta letale, che spesso è difficile da diagnosticare a causa dei ritardi nella comparsa dei sintomi e può avere una progressione irreversibile. Il CHMP ha osservato l'esistenza di un meccanismo plausibile attraverso il quale i derivati dell'ergot provocherebbero fibrosi ed ergotismo. Considerato che le prove a favore dei benefici di tali medicinali in queste indicazioni erano estremamente limitate, il CHMP è giunto alla conclusione che, per le indicazioni interessate, i benefici non sono superiori al rischio di fibrosi ed ergotismo.

Le raccomandazioni del CHMP sono state trasmesse alla Commissione europea, che le ha approvate e ha pubblicato decisioni giuridicamente vincolanti, valide in tutta l'UE.

Informazioni per i pazienti

- I medicinali contenenti sostanze note come derivati dell'ergot possono avere gravi effetti indesiderati, detti fibrosi ed ergotismo. Di conseguenza, tali medicinali non devono più essere utilizzati nell'UE nel trattamento di un numero di affezioni che comportano disturbi della circolazione sanguigna (che in genere colpiscono i pazienti anziani) o disturbi della memoria e della percezione né per la profilassi delle cefalee emicraniche, dal momento che i rischi sono superiori ai benefici.
- Lei dovrebbe contattare il medico per un appuntamento non urgente se è in cura con un medicinale contenente una delle sostanze elencate di seguito: diidroergocristina, diidroergotamina, diidroergotossina, nicergolina o una combinazione di diidroergocriptina e caffeina. Il medico Le comunicherà se deve cambiare trattamento.
- Se non è sicuro di rientrare tra i casi elencati, o per qualsiasi altra domanda, si rivolga al medico o al farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Gli operatori sanitari devono cessare di prescrivere medicinali contenenti diidroergocristina, diidroergotamina, diidroergotossina, nicergolina o una combinazione di diidroergocriptina e caffeina per una qualsiasi delle seguenti indicazioni:
 - trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico negli anziani (escluse la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza);
 - trattamento secondario della *claudicatio intermittens* nell'arteriopatia obliterante periferica (PAOD stadio II) sintomatica;
 - trattamento secondario della sindrome di Raynaud;
 - trattamento secondario della riduzione dell'acuità visiva e dei disturbi del campo visivo di presunta origine vascolare;
 - retinopatie acute di origine vascolare;
 - profilassi della cefalea emicranica;
 - ipotensione ortostatica;
 - trattamento sintomatico dell'insufficienza veno-linfatica.
- I pazienti in cura con tali medicinali per una qualsiasi delle suddette indicazioni devono fissare un appuntamento routinario (non urgente) con il medico per rivedere la terapia.
- In alcuni Stati membri dell'UE l'uso di taluni derivati dell'ergot è autorizzato per altre indicazioni terapeutiche, compresi altri disturbi della circolazione, il trattamento della demenza (inclusa la malattia di Alzheimer) e il trattamento dell'emicrania acuta. Queste indicazioni non rientravano nel riesame del CHMP; pertanto, tali medicinali rimangono autorizzati e possono continuare a essere usati per queste indicazioni.

Il parere del CHMP fa seguito a un riesame dei dati disponibili sulla sicurezza e l'efficacia dei derivati dell'ergot nelle suddette indicazioni, compresi gli studi clinici, i dati post-immissione in commercio in Europa e la letteratura pubblicata:

- la fibrosi è stata l'affezione più frequentemente riportata con diidroergotamina, inclusa la fibrosi retroperitoneale, cardiaca, polmonare e pleurica. Con gli altri derivati dell'ergot è stato registrato un numero inferiore di segnalazioni di reazioni fibrotiche. Il CHMP ha tenuto conto della difficoltà di

diagnosticare la fibrosi (a causa del ritardo nell'insorgenza dei sintomi) e della probabilità che i casi di reazioni fibrotiche effettivi siano pertanto superiori rispetto alle segnalazioni.

- È nota la capacità dei derivati dell'ergot di indurre fibrosi, in particolare fibrosi delle valvole cardiache, mediante attivazione dei recettori serotoninergici, come ampiamente descritto in letteratura. La diversa affinità per i recettori serotoninergici con i vari derivati dell'ergot e le dosi terapeutiche utilizzate può spiegare le differenze osservate nella frequenza delle segnalazioni di reazioni fibrotiche.
- Casi di ergotismo o sintomi potenzialmente correlati a tale condizione sono stati segnalati più frequentemente con diidroergotamina. I pazienti erano giovani (età media: 41 anni) e la patologia è insorta a breve distanza dall'inizio della terapia con diidroergotamina (meno di 2 mesi, in media: 2 giorni). È stata sottolineata la gravità di tali effetti avversi e il loro possibile esito fatale. Diversi casi di ergotismo o sintomi potenzialmente correlati a ergotismo (compresi casi gravi di sintomi di vasocostrizione periferica) sono stati individuati anche con gli altri derivati dell'ergot.
- I dati disponibili relativi all'efficacia relativamente alle indicazioni descritte sono stati considerati estremamente limitati. In aggiunta, i gruppi consultivi scientifici riunitisi nel dicembre 2012 e nell'ottobre 2013 non hanno ritenuto che vi fossero evidenze della necessità terapeutica dei derivati dell'ergot nelle indicazioni interessate dal riesame.

Maggiori informazioni sui medicinali

I derivati dell'ergot sono sostanze derivate da un gruppo di funghi comunemente noti come ergot. Nel corso del riesame il CHMP ha valutato cinque derivati dell'ergot: diidroergocristina, diidroergotamina, diidroergotossina, nicergolina e la combinazione di diidroergocriptina e caffeina.

I medicinali contenenti derivati dell'ergot agiscono sulla circolazione sanguigna e sono usati da svariati decenni nella cura di affezioni che comportano problemi circolatori. Alcuni derivati dell'ergot sono usati nel trattamento di affezioni che in genere colpiscono pazienti anziani tra cui arteriopatia obliterante periferica (PAOD, in cui vi è ostruzione delle grandi arterie), che provoca dolore nella deambulazione, e la sindrome di Raynaud (caratterizzata da un ristagno della circolazione sanguigna nelle estremità, in genere in corrispondenza delle dita di mani e piedi), oltre che disturbi della vista correlati a problemi circolatori. Sono stati utilizzati inoltre nel trattamento del deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico (disturbi della memoria e della percezione) e nella prevenzione delle cefalee emicraniche. In alcuni Stati membri dell'UE, l'uso di determinati derivati dell'ergot è autorizzato anche per altre indicazioni terapeutiche non interessate dal riesame del CHMP, compresi altri disturbi della circolazione, il trattamento della demenza (tra cui la malattia di Alzheimer) e il trattamento dell'emicrania acuta.

Nell'UE i medicinali contenenti derivati dell'ergot sono stati autorizzati tramite procedure nazionali e sono stati immessi in commercio con varie denominazioni commerciali. Le forme farmaceutiche e le indicazioni, i dosaggi e la posologia approvati variano nei diversi paesi dell'UE.

Maggiori informazioni sulla procedura

Il riesame dei derivati dell'ergot è stato avviato il 18 gennaio 2012 su richiesta della Francia, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE. L'Agenzia francese dei medicinali ha chiesto al CHMP di eseguire una valutazione del rapporto rischi/benefici e di esprimere un parere sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare le autorizzazioni all'immissione in commercio per tali medicinali in tutta l'Unione europea.

Il CHMP ha espresso un parere il 27 giugno 2013. Su richiesta di un produttore di medicinali contenenti diidroergotossina, uno dei derivati dell'ergot, il CHMP ha condotto un riesame del proprio parere relativo al medicinale. Al termine di tale riesame, in data 24 ottobre 2013, il comitato ha confermato le proprie precedenti raccomandazioni.

Il 27 settembre 2013 la Commissione europea ha approvato il parere del CHMP per diidroergocristina, diidroergotamina, nicergolina e diidroergocriptina nonché, il 18 dicembre 2013, il parere del CHMP per diidroergotossina.

Recapiti degli addetti stampa

Monika Benstetter o Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu