



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 december 2013
EMA/27446/2014

Beperkingen ten aanzien van het gebruik van geneesmiddelen die moederkorenderivaten bevatten

Op 27 juni 2013 heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA geadviseerd het gebruik van geneesmiddelen die moederkorenderivaten bevatten, te beperken. Deze geneesmiddelen mogen niet meer worden gebruikt bij de behandeling verschillende aandoeningen waarbij sprake is van problemen met de bloedsomloop of problemen met het geheugen en het gevoel, of om migraine te voorkomen, aangezien de risico's groter zijn dan de voordelen voor deze indicaties. Hierbij wordt uitgegaan van een beoordeling van gegevens die wijzen op een verhoogd risico op fibrose (overmatige vorming van bindweefsel die beschadiging van organen en lichaamsstructuren kan veroorzaken) en ergotisme (symptomen van moederkorenvergiftiging, zoals spasmen en een geblokkeerde bloedsomloop) bij gebruik van deze geneesmiddelen.

De vergunningen voor het in de handel brengen voor moederkorenderivaten die alleen voor deze aandoeningen geïndiceerd zijn, zullen in de gehele EU worden geschorst. In sommige lidstaten zijn moederkorenderivaten ook goedgekeurd voor andere indicaties zoals de behandeling van dementie, waaronder de ziekte van Alzheimer, en de behandeling (in tegenstelling tot het voorkomen) van acute migraine. Voor gebruik door patiënten voor die indicaties blijven deze middelen goedgekeurd.

In zijn beoordeling bestudeerde het CHMP alle beschikbare gegevens over de baten en risico's van moederkorenderivaten, waaronder gegevens van klinische onderzoeken, meldingen na het in de handel brengen en de gepubliceerde literatuur. De beoordeling werd in gang gezet vanwege bedenkingen die het Franse Geneesmiddelenbureau (ANSM) in 2011 vaststelde in een nationaal geneesmiddelenbewakingsonderzoek.

Fibrose kan een ernstige, soms fatale ziekte zijn, die vanwege vertraagde symptomen vaak moeilijk te diagnosticeren is en die irreversibel kan zijn. Het CHMP merkte op dat er een aannemelijk mechanisme bestaat waardoor moederkorenderivaten fibrose en ergotisme kunnen veroorzaken. Aangezien het bewijsmateriaal voor de voordelen van deze geneesmiddelen voor deze indicaties zeer beperkt was, concludeerde het CHMP dat de voordelen voor de desbetreffende indicaties niet opwogen tegen het risico op fibrose en ergotisme.

De aanbevelingen van het CHMP werden toegezonden aan de Europese Commissie, die de aanbevelingen onderschreef en in de hele EU geldige definitieve juridisch bindende besluiten nam.



Informatie voor patiënten

- Geneesmiddelen die stoffen bevatten die worden aangeduid als moederkorenderivaten, kunnen ernstige bijwerkingen hebben, genaamd fibrose en ergotisme. Dientengevolge mogen deze geneesmiddelen in de EU niet meer worden gebruikt bij de behandeling van een aantal aandoeningen waarbij sprake is van problemen met de bloedsomloop (die meestal optreden bij oudere patiënten) of problemen met het geheugen en het gevoel, of om migraine te voorkomen, aangezien de voordelen niet opwegen tegen de risico's.
- U dient een niet-urgente afspraak met uw arts te maken als u een geneesmiddel gebruikt dat een van deze stoffen bevat: dihydro-ergocristine, dihydro-ergotamine, dihydro-ergotoxine, nicergoline of een combinatie van dihydro-ergocryptine en cafeïne. Uw arts zal vaststellen of u op een andere behandeling dient over te stappen.
- Neem contact op met uw arts of apotheker als u twijfelt of u bijwerkingen hebt of als u vragen hebt.

Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

- Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg mogen geneesmiddelen die dihydro-ergocristine, dihydro-ergotamine, dihydro-ergotoxine, nicergoline of een combinatie van dihydro-ergocryptine en cafeïne bevatten, niet langer voorschrijven voor de volgende indicaties.
 - symptomatische behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen bij ouderen (uitgezonderd de ziekte van Alzheimer en andere dementievormen);
 - aanvullende behandeling van claudicatio intermittens in symptomatische perifere arteriële occlusieve ziekte (PAOD, fase II);
 - aanvullende behandeling van het syndroom van Raynaud;
 - aanvullende behandeling van verlies van gezichtsscherpte en stoornissen in het gezichtsveld vermoedelijk van vasculaire oorsprong;
 - acute retinopathieën van vasculaire oorsprong;
 - profylaxe van migraine;
 - orthostatische hypotensie;
 - symptomatische behandeling van lymfaticoveneuze insufficiëntie.
- Patiënten die deze geneesmiddelen momenteel voor een van de bovengenoemde indicaties gebruiken, dienen een gewone (niet-urgente afspraak) met hun arts te maken om hun behandeling te bespreken.
- Sommige moederkorenderivaten zijn in enkele lidstaten goedgekeurd voor gebruik bij andere indicaties, waaronder circulatiestoornissen, de behandeling van dementie (waaronder de ziekte van Alzheimer) en de behandeling van acute migraine. Deze indicaties waren niet in de door het CHMP uitgevoerde beoordeling opgenomen; voor deze indicaties blijft de goedkeuring van deze middelen derhalve gehandhaafd en kan het gebruik ervan worden voortgezet.

Het advies van het CHMP is overeenkomstig een beoordeling van beschikbare veiligheids- en werkzaamheidsgegevens over moederkorenderivaten voor de bovengenoemde indicaties, waaronder klinische onderzoeken, in Europa verkregen gegevens na het in de handel brengen en de gepubliceerde literatuur:

- Fibrose werd het meest gemeld voor dihydro-ergotamine, waaronder retroperitoneale, cardiale, pulmonale en pleurale fibrose. Er waren minder meldingen van fibrotische reacties voor de andere moederkorenderivaten. Het CHMP wees op de problemen bij de diagnosticering van fibrose (vanwege het vertraagde optreden van symptomen) en de grote kans op onderrapportering voor fibrotische reacties.
- Erkend wordt dat de meeste moederkorenderivaten fibrose kunnen veroorzaken, in het bijzonder hartklepfibrose, door activering van serotonerge receptoren; dit wordt in de literatuur uitgebreid beschreven. De verschillende affiniteit voor serotonerge receptoren van de verschillende moederkorenderivaten en de gebruikte therapeutische doses kunnen de waargenomen verschillen in de meldingsfrequenties voor fibrotische reacties verklaren.
- Gevallen van ergotisme of symptomen die mogelijk verband hielden met ergotisme werden het meest gemeld voor dihydro-ergotamine. De patiënten waren jong (gemiddelde leeftijd: 41 jaar) en de tijd tussen de aanvang van de behandeling met dihydro-ergotamine en het optreden van de bijwerking was kort (minder dan 2 maanden, gemiddeld: 2 dagen). De ernst van deze bijwerkingen en hun mogelijk fatale uitkomst wordt onderstreept. Er werden ook verschillende gevallen van ergotisme of symptomen die mogelijk verband hielden met ergotisme (waaronder ernstige symptomen van vernauwing van perifere bloedvaten) waargenomen bij de andere moederkorenderivaten.
- De beschikbare werkzaamheidsgegevens voor de beschreven indicaties werden zeer beperkt geacht. Bovendien achtten wetenschappelijke adviesgroepen die in december 2012 en oktober 2013 bijeenkwamen, niet bewezen dat er voor de indicaties die in de beoordeling opgenomen waren een therapeutische behoefte aan moederkorenderivaten was.

Meer over het geneesmiddel

Moederkorenderivaten zijn stoffen die zijn afgeleid van een groep schimmels die algemeen aangeduid wordt als moederkoren. Er werden vijf moederkorenderivaten in de door het CHMP uitgevoerde beoordeling opgenomen: dihydro-ergocristine, dihydro-ergotamine, dihydro-ergotoxine, nicergoline en de combinatie van dihydro-ergocryptine en cafeïne.

Geneesmiddelen die moederkorenderivaten bevatten, hebben een effect op de bloedsomloop en worden reeds tientallen jaren gebruikt voor de behandeling van aandoeningen waarbij sprake is van problemen met de bloedsomloop. Bepaalde moederkorenderivaten zijn gebruikt voor de behandeling van aandoeningen die meestal optreden bij oudere patiënten, zoals perifere arteriële occlusieve ziekte (PAOD, waarbij de grote slagaderen van het lichaam verstopt raken) waarbij pijn optreedt bij het lopen, en het syndroom van Raynaud (waarbij de bloedtoevoer naar de extremiteiten, meestal de vingers en tenen, geblokkeerd wordt), alsook stoornissen in het gezichtsveld als gevolg van problemen met de bloedsomloop. Ze zijn ook gebruikt voor de behandeling van chronische pathologische cognitieve en neurosensorische stoornissen (problemen met het geheugen en het gevoel) en voor het voorkomen van migraine. In sommige lidstaten zijn bepaalde moederkorenderivaten ook goedgekeurd voor andere indicaties die niet in de door het CHMP uitgevoerde beoordeling opgenomen waren, waaronder circulatiestoornissen, de behandeling van dementie (waaronder de ziekte van Alzheimer) en de behandeling van acute migraine.

Geneesmiddelen die moederkorenderivaten bevatten zijn in de EU via nationale procedures goedgekeurd en zijn onder diverse handelsnamen verkrijgbaar. De farmaceutische vormen en de goedgekeurde indicaties, sterkten en doses variëren per EU-lidstaat.

Meer over de procedure

De beoordeling van moederkorenderivaten werd op 18 januari 2012 op verzoek van Frankrijk in gang gezet krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG. De regelgevende instantie voor geneesmiddelen in Frankrijk vroeg het CHMP een beoordeling van de baten-risicoverhouding uit te voeren en een advies uit te brengen over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen in de gehele EU moest worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst, dan wel ingetrokken.

Het CHMP bracht op 27 juni 2013 een advies uit. Op verzoek van een fabrikant van geneesmiddelen die dihydro-ergotoxine, een van de moederkorenderivaten, bevatten, voerde het CHMP een heronderzoek van zijn advies over dit geneesmiddel uit. Het CHMP sloot het heronderzoek op 24 oktober 2013 af en handhaafde zijn eerdere aanbevelingen.

De Europese Commissie onderschreef het advies van het CHMP voor dihydro-ergocristine, dihydro-ergotamine, nicergoline en dihydro-ergocryptine op 27 september 2013 en het advies van het CHMP voor dihydro-ergotoxine op 18 december 2013.

Neem contact op met onze persvoorlichters

Monika Benstetter of Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu