



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 grudnia 2013 r.
EMA/27446/2014

Ograniczenia stosowania leków zawierających pochodne alkaloidów sporyszu

W dniu 27 czerwca 2013 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA zalecił ograniczenie stosowania leków zawierających pochodne alkaloidów sporyszu. Leków tych nie należy już stosować w leczeniu dolegliwości dotyczących układu krążenia lub problemów z pamięcią i czuciem oraz w zapobieganiu migrenowym bólom głowy, gdyż ryzyko związane ze stosowaniem tych leków przewyższa korzyści w wymienionych wskazaniach. Zalecenia te wydano w oparciu o przegląd danych wykazujących zwiększone ryzyko wystąpienia zwłóknienia (wytworzenia nadmiaru tkanki łącznej, która może uszkodzić narządy i struktury ciała) oraz silnego zwężenia naczyń (objawów zatrucia sporyszem, takich jak kurcze i utrudnione krążenie krwi) w wyniku stosowania tych leków.

Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu pochodnych alkaloidów sporyszu, wskazanych do stosowania wyłącznie w wymienionych dolegliwościach, zostaną zawieszone w całej UE. W niektórych państwach członkowskich UE pochodne alkaloidów sporyszu są dopuszczone do stosowania w innych wskazaniach, takich jak leczenie demencji, w tym choroby Alzheimera, oraz leczenie ostrego migrenowego bólu głowy (w przeciwieństwie do zapobiegania mu). Pozostaną one w dalszym ciągu dopuszczone do stosowania u pacjentów w powyższych wskazaniach.

W ponownej ocenie CHMP uwzględnił wszystkie dostępne dane dotyczące korzyści i ryzyka stosowania pochodnych alkaloidów sporyszu, w tym dane z badań klinicznych, raportów o bezpieczeństwie po wprowadzeniu produktów do obrotu oraz opublikowanego piśmiennictwa. Procedurę ponownej oceny wszczęto z powodu obaw zidentyfikowanych przez francuską Narodową Agencję Bezpieczeństwa Leków i Produktów Medycznych (ANSM) podczas krajowego przeglądu przeprowadzonego w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w 2011 r.

Zwłóknienie to poważna i czasami śmiertelna choroba, którą często trudno rozpoznać z uwagi na opóźnione występowanie objawów i która może być nieodwracalna. CHMP zauważył, że istnieje wiarygodny mechanizm, za pośrednictwem którego pochodne alkaloidów sporyszu wywołują zwłóknienie i silne zwężenie naczyń (zatrucie sporyszem). Ponieważ istnieje bardzo ograniczona ilość dowodów świadczących o korzyściach ze stosowania tych leków w wymienionych wskazaniach, CHMP uznał, że we wskazaniach tych korzyści nie przewyższają ryzyka wystąpienia zwłóknienia i silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem).



Zalecenia CHMP zostały przekazane do Komisji Europejskiej, która je zatwierdziła i wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję ważną w całej UE.

Informacje dla pacjentów

- Stosowanie leków zawierających substancje zwane pochodnymi alkaloidów sporyszu może prowadzić do poważnych działań niepożądanych, zwanych zwłóknieniem i silnym zwężeniem naczyń (zatruciem sporyszem). Z tego powodu nie powinny one być już stosowane na terenie UE w leczeniu różnych dolegliwości dotyczących układu krążenia (zwykle u starszych pacjentów) lub problemów z pamięcią i czuciem oraz w zapobieganiu migrenowym bólom głowy, gdyż ryzyko związane z ich stosowaniem przewyższa korzyści.
- Pacjenci stosujący leki zawierające którąkolwiek z wymienionych substancji: dihydroergokrystyna, dihydroergotamina, dihydroergotoksyna, nicergolina lub kombinacja dihydroergokryptyny i kofeiny powinni zaplanować wizytę u swojego lekarza. Lekarz ustali, czy zachodzi konieczność zmiany metody leczenia.
- Z wszelkimi wątpliwościami lub pytaniami należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty.

Informacje dla personelu medycznego

- Personel medyczny powinien zaprzestać przepisywania leków zawierających dihydroergokrystynę, dihydroergotaminę, dihydroergotoksynę, nicergolinę lub kombinację dihydroergokryptyny i kofeiny w którymkolwiek z poniższych wskazań:
 - leczenie objawowe przewlekłego, patologicznego upośledzenia funkcji poznawczych i neurosensorycznych u osób starszych (z wyjątkiem choroby Alzheimera oraz innych demencji);
 - leczenie wspomagające chromania przestankowego w przebiegu objawowej niedrożności tętnic obwodowych (ang. peripheral arterial occlusive disease, PAOD; stadium II);
 - leczenie wspomagające zespołu Raynauda;
 - leczenie wspomagające pogorszenia ostrości widzenia oraz zaburzeń pola widzenia, prawdopodobnie o podłożu naczyniowym;
 - ostre retinopatie o podłożu naczyniowym;
 - profilaktyka migrenowego bólu głowy;
 - niedociśnienie ortostatyczne;
 - leczenie objawowe niewydolności naczyń żylnych i limfatycznych.
- W przypadku pacjentów aktualnie przyjmujących te leki w którymkolwiek z powyższych wskazań należy omówić zalecaną metodę leczenia podczas rutynowej (niepilnej) wizyty.
- Niektóre pochodne alkaloidów sporyszu są zatwierdzone do stosowania w niektórych państwach członkowskich UE w innych wskazaniach terapeutycznych obejmujących inne zaburzenia krążenia, leczenie demencji (w tym choroby Alzheimera) i ostrej migreny. Wskazania te nie zostały zawarte w ponownej ocenie CHMP, w związku z czym produkty te pozostaną dopuszczone do obrotu i mogą być nadal stosowane w tych wskazaniach.

Opinia CHMP została wydana w następstwie ponownej oceny dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pochodnych alkaloidów sporyszu w powyższych wskazaniach, w tym wyników badań klinicznych, danych uzyskanych po wprowadzeniu produktów do obrotu w Europie i opublikowanego piśmiennictwa:

- przypadki zwłóknienia, w tym zwłóknienia pozaotrzewnowego, mięśnia sercowego, płuc i opłucnej, zgłaszano najczęściej w związku ze stosowaniem dihydroergotaminy. Mniej zgłoszeń dotyczących reakcji zwłóknienia odnotowano w przypadku stosowania innych pochodnych alkaloidów sporyszu. CHMP zauważył trudności związane z rozpoznaniem zwłóknienia (z uwagi na opóźnione pojawienie się objawów) oraz prawdopodobieństwo zaniżenia liczby zgłaszanych reakcji zwłóknienia;
- pochodne alkaloidów sporyszu są zdolne do wywoływania zwłóknienia, w szczególności zwłóknienia zastawek serca, poprzez aktywację receptorów serotoninergriczych, co zostało obszernie opisane w piśmiennictwie. Obserwowane różnice w częstości zgłoszeń dotyczących przypadków reakcji zwłóknienia można wyjaśnić odmiennym powinowactwem różnych pochodnych alkaloidów sporyszu podawanych w różnych dawkach leczniczych do receptorów serotoninergriczych;
- przypadki silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem) lub potencjalnie związanych z nim objawów najczęściej zgłaszano w związku ze stosowaniem dihydroergotaminy. Pacjenci byli młodzi (średni wiek 41 lat), przy czym czas do pojawienia się reakcji po rozpoczęciu stosowania dihydroergotaminy był krótki (poniżej 2 miesięcy, średnia: 2 dni). Podkreślono ciężkie nasilenie tego typu działań niepożądanych oraz ich możliwy skutek śmiertelny. Kilka przypadków silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem) lub objawów potencjalnie z nim związanych (w tym poważne przypadki wystąpienia objawów skurczu obwodowych naczyń krwionośnych) zidentyfikowano w związku ze stosowaniem również innych pochodnych alkaloidów sporyszu;
- uznano, że dostępne dane dotyczące skuteczności tych leków w opisanych wskazaniach są bardzo ograniczone. Dodatkowo członkowie naukowych grup doradczych na posiedzeniach w grudniu 2012 r. i październiku 2013 r. uznali, że nie ma dowodów świadczących o potrzebie terapeutycznej stosowania pochodnych alkaloidów sporyszu we wskazaniach objętych ponowną oceną.

Więcej informacji o lekach

Pochodne alkaloidów sporyszu są substancjami pochodzącymi z grupy grzybów, których przetrwalniki są powszechnie znane jako sporysz. Ponowna ocena CHMP objęła pięć pochodnych alkaloidów sporyszu: dihydroergokrystynę, dihydroergotaminę, dihydroergotoksynę, nicergolinę oraz kombinację dihydroergokryptyny i kofeiny.

Leki zawierające pochodne alkaloidów sporyszu wpływają na krążenie krwi i są stosowane od dziesięcioleci w leczeniu dolegliwości dotyczących układu krążenia. Pewne pochodne alkaloidów sporyszu są stosowane w leczeniu dolegliwości występujących zwykle u starszych pacjentów, takich jak niedrożność tętnic obwodowych (ang. peripheral arterial occlusive disease, PAOD — niedrożność dużych tętnic ciała) powodująca ból podczas chodzenia, zespół Raynauda (w którym zablokowane jest zaopatrzenie kończyn, a zwłaszcza palców rąk i nóg, w krew) oraz zaburzenia widzenia wynikające z chorób układu krążenia. Leki te są również stosowane w leczeniu przewlekłego, patologicznego upośledzenia funkcji poznawczych i neurosensorycznych (problemów z pamięcią i czuciem) oraz w zapobieganiu migrenowym bólom głowy. W niektórych krajach UE pewne pochodne alkaloidów sporyszu są również dopuszczone do stosowania w innych wskazaniach, które nie zostały objęte ponowną oceną CHMP, w tym w innych zaburzeniach krążenia, w leczeniu demencji (w tym choroby Alzheimera) i ostrej migreny.

W UE leki zawierające pochodne alkaloidów sporyszu zostały zatwierdzone w drodze procedur krajowych i są dostępne w obrocie pod różnymi nazwami handlowymi. Postacie farmaceutyczne i ich zatwierdzone wskazania, moce dawki oraz dawkowanie różnią się w zależności od kraju UE.

Więcej informacji o procedurze

Ponowną ocenę pochodnych alkaloidów sporyszu wszczęto w dniu 18 stycznia 2012 r. na wniosek Francji, zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE. Francuska agencja ds. leków zwróciła się do CHMP z prośbą o przeprowadzenie oceny stosunku korzyści do ryzyka oraz o wydanie opinii, czy przyznane pozwolenia na dopuszczenie tych leków do obrotu powinny być utrzymane, zmienione, zawieszone lub wycofane na terenie całej UE.

CHMP wydał opinię w dniu 27 czerwca 2013 r. Na wniosek producenta leków zawierających jedną z pochodnych alkaloidów sporyszu, dihydroergotoksynę, CHMP przeprowadził ponowną ocenę własnej opinii dotyczącej tego leku. Ponowna ocena zakończyła się w dniu 24 października 2013 r. i Komitet utrzymał swoje poprzednie zalecenia.

W dniu 27 września 2013 r. Komisja Europejska zatwierdziła opinię CHMP dotyczącą dihydroergokrystyny, dihydroergotaminy, nicergoliny i dihydroergokryptyny, a w dniu 18 grudnia 2013 r. — opinię CHMP dotyczącą dihydroergotoksyny.

Dane kontaktowe naszych rzeczników prasowych

Monika Benstetter lub Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu