



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18. december 2013
EMA/27446/2014

Omejitev uporabe zdravil, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Evropski agenciji za zdravila je dne 27. junija 2013 priporočil omejitev uporabe zdravil, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov. Ta zdravila se ne smejo več uporabljati za zdravljenje različnih bolezni, ki vključujejo težave s krvnim obtokom ter težave s spominom in občutljivostjo, ter za preprečevanje migrenskega glavobola, saj so pri teh indikacijah tveganja večja od koristi. Priporočila temeljijo na pregledu podatkov, ki kažejo, da uporaba teh zdravil poveča tveganje za fibrozo (tvorbo odvečnega vezivnega tkiva, ki lahko poškoduje organe in telesne strukture) ter ergotizem (simptome zastrupitve z ergot-alkaloidi, kot so krči in zapora krvnega obtoka).

Dovoljenja za promet z derivati ergot-alkaloidov, ki so indicirani samo za te bolezni, bodo v EU začasno umaknjena. V nekaterih državah članicah EU pa so derivati ergot-alkaloidov odobreni tudi za druge indikacije, kot sta na primer zdravljenje demence, vključno z Alzheimerjevo boleznijo, in zdravljenje (namesto preprečevanja) akutnega migrenskega glavobola. Pri teh indikacijah jih bodo bolniki lahko še naprej uporabljali.

Med pregledom je odbor CHMP proučil vse razpoložljive podatke o koristih in tveganjih, povezanih z derivati ergot-alkaloidov, vključno s podatki iz kliničnih študij, poročil o varnosti iz obdobja trženja in objavljene literature. Pregled je bil sprožen zaradi zadržkov, ki so se pojavili med nacionalnim farmakovigilančnim pregledom, ki ga je leta 2011 opravila Francoska nacionalna agencija za varnost zdravil in medicinskih pripomočkov (ANSM).

Fibroza je lahko resna in včasih tudi smrtna bolezen, ki jo je zaradi zapoznelih simptomov pogosto težko odkriti in je lahko tudi trajna. Odbor CHMP je ugotovil, da obstaja verjeten mehanizem, s katerim bi derivati ergot-alkaloidov lahko povzročali fibrozo in ergotizem. Ob upoštevanju dejstva, da so dokazi o koristih teh zdravil pri navedenih indikacijah zelo omejeni, je odbor CHMP zaključil, da koristi pri zadevnih indikacijah ne odtehtajo tveganja za fibrozo in ergotizem.

Odbor CHMP je priporočila posredoval Evropski komisiji, ki jih je potrdila in izdala končne pravno zavezujoče odločbe, ki veljajo za celotno EU.



Informacije za bolnike

- Zdravila, ki vsebujejo učinkovine, imenovane derivati ergot-alkaloidov, lahko povzročijo resne neželene učinke, imenovane fibroza in ergotizem. Ta zdravila se zato v EU ne smejo več uporabljati za zdravljenje različnih bolezni, ki vključujejo težave s krvnim obtokom (ki običajno prizadenejo starejše bolnike) ter težave s spominom in občutljivostjo, ter za preprečevanje migrenskega glavobola, saj so tveganja večja od koristi.
- Naročite se na neurgentni obisk pri zdravniku, če jemljete zdravilo, ki vsebuje katero koli od naslednjih učinkovin: dihidroergokristin, dihidroergotamin, dihidroergotoksin, nicergolin ali kombinacijo dihidroergokriptina in kofeina. Zdravnik vam bo povedal, ali je treba pri vas spremeniti zdravljenje.
- Če niste prepričani, ali omejitve veljajo tudi za vaše zdravilo, ali če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Informacije za zdravstvene delavce

- Zdravstveni delavci ne smejo več predpisovati zdravil, ki vsebujejo dihidroergokristin, dihidroergotamin, dihidroergotoksin, nicergolin ali kombinacijo dihidroergokriptina in kofeina, za naslednje indikacije:
 - simptomatsko zdravljenje kronične patološke kognitivne in nevrosenzorične okvare pri starejših (izključujoč Alzheimerjevo bolezen in druge oblike demence);
 - dodatno zdravljenje intermitentne klavdikacije pri simptomatski periferni arterijski okluzivni bolezni (PAOD stadij II);
 - dodatno zdravljenje Raynaudovega sindroma;
 - dodatno zdravljenje zmanjšane ostrine vida in motenj vidnega polja, za katere se domneva, da so žilnega izvora;
 - akutna retinopatija žilnega izvora;
 - preprečevanje migrenskega glavobola;
 - ortostatska hipotenzija;
 - simptomatsko zdravljenje veno-limfatične insuficience.
- Pri bolnikih, ki jemljejo ta zdravila za katero koli od navedenih indikacij, je treba ob naslednjem rednem (neurgentnem) obisku pri zdravniku ponovno oceniti predpisano zdravljenje.
- Nekateri derivati ergot-alkaloidov so v nekaterih državah članicah EU odobreni za uporabo pri drugih terapevtskih indikacijah, ki vključujejo druge motnje krvnega obtoka, zdravljenje demence (vključno z Alzheimerjevo boleznijo) in zdravljenje akutne migrene. Te indikacije so bile izvzete iz pregleda odbora CHMP, zato so ta zdravila še naprej odobrena in se lahko uporabljajo pri teh indikacijah.

Odbor CHMP je mnenje izdal na podlagi pregleda razpoložljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti derivatov ergot-alkaloidov pri zgoraj navedenih indikacijah, vključno s podatki iz kliničnih študij, podatki iz obdobja trženja v Evropi in objavljene literature:

- o fibrozi so najpogosteje poročali pri uporabi dihidroergotamina, in sicer o fibrozi v retroperitonealnem prostoru, predelu srca, pljuč in plevralnem predelu. Pri uporabi drugih derivatov ergot-alkaloidov je bilo poročil o fibrozi manj. Odbor CHMP je izpostavil, da

je fibrozo težko odkriti (zaradi zapoznelega nastopa simptomov) in da zato obstaja verjetnost, da niso poročali o vseh fibrotičnih reakcijah;

- znano je, da lahko derivati ergot-alkaloidov povzročijo fibrozo, še zlasti fibrozo srčne zaklopke, z aktivacijo serotoninergičnih receptorjev, kar je obširno opisano v literaturi. Različna afiniteta za serotoninergične receptorje, ki jo imajo različni derivati ergot-alkaloidov in uporabljeni terapevtski odmerki bi lahko pojasnila razlike, opažene pri pogostnosti poročanja o fibrotičnih reakcijah;
- o primerih ergotizma ali simptomih, ki bi lahko bili povezani z njim, so najpogosteje poročali pri uporabi dihidroergotamina. Bolniki so bili mladi (v povprečju so bili stari 41 let), neželeni učinki pa so se pojavili zelo kmalu po začetku uporabe dihidroergotamina (v manj kot 2 mesecih, v povprečju pa v 2 dneh). Odbor je izpostavil resnost teh neželenih učinkov in njihov morebitni smrtni izid. Več primerov ergotizma ali simptomov, ki bi lahko bili povezani z njim (vključno s hudimi primeri simptomov zožitve perifernih žil), so zabeležili tudi pri drugih derivatih ergot-alkaloidov;
- razpoložljivi podatki o učinkovitosti pri navedenih indikacijah so bili zelo omejeni. Poleg tega so znanstveno svetovalne skupine, ki so se sestale decembra 2012 in oktobra 2013, menile, da ni dokazov o terapevtski potrebi po uporabi derivatov ergot-alkaloidov pri indikacijah, obravnavanih v pregledu.

Več o zdravilih

Derivati ergot-alkaloidov so snovi, pridobljene iz skupine gliv, ki so splošno znane pod imenom rženi rožički. V pregledu, ki ga je opravil odbor CHMP, so obravnavali pet derivatov ergot-alkaloidov: dihidroergokristin, dihidroergotamin, dihidroergotoksin, nicergolin ter kombinacijo dihidroergokriptina in kofeina.

Zdravila, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov, učinkujejo na krvni obtok in se že desetletja uporabljajo za zdravljenje bolezni, za katere so značilne težave s prekrvavitvijo. Nekateri derivati ergot-alkaloidov se uporabljajo za zdravljenje bolezni, ki običajno prizadenejo starejše bolnike. To so na primer periferna arterijska okluzivna bolezen (PAOD, za katero je značilna zamašitev velikih arterij v telesu), ki povzroča bolečine pri hoji, Raynaudov sindrom (bolezen, pri kateri je oviran pretok krvi v ude, zlasti prste na rokah in nogah) ter motnje vida zaradi težav s prekrvavitvijo. Uporabljajo se tudi za zdravljenje kroničnih patoloških kognitivnih in nevrosenzoričnih okvar (težav s spominom in občutljivostjo) ter za preprečevanje migrenskih glavobolov. Nekateri derivati ergot-alkaloidov so v nekaterih državah EU odobreni tudi za druge indikacije, ki jih odbor CHMP med pregledom ni obravnaval in vključujejo druge motnje krvnega obtoka, zdravljenje demence (vključno z Alzheimerjevo boleznijo) ter zdravljenje akutne migrene.

Zdravila, ki vsebujejo derivate ergot-alkaloidov, so bila v EU odobrena po nacionalnih postopkih in se tržijo pod različnimi trgovskimi imeni. Farmacevtske oblike ter odobrene indikacije, jakosti in odmerki se v posameznih državah EU razlikujejo.

Več o postopku

Pregled derivatov ergot-alkaloidov je bil sprožen dne 18. januarja 2012 na zahtevo Francije v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES. Francoska agencija za zdravila je odbor CHMP zaprosila, da oceni razmerje med tveganji in koristmi ter izda mnenje o tem, ali naj se dovoljenja za promet s temi zdravili v Evropski uniji ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali ukinejo.

Odbor CHMP je mnenje izdal dne 27. junija 2013. Na zahtevo izdelovalca zdravil, ki vsebujejo dihidroergotoksin, enega od derivatov ergot-alkaloidov, je nato opravil ponoven pregled mnenja o tem zdravilu. Ponoven pregled mnenja se je zaključil dne 24. oktobra 2013, odbor pa je potrdil svoja prejšnja priporočila.

Evropska komisija je dne 27. septembra 2013 potrdila mnenje odbora CHMP o dihidroergokristinu, dihidroergotaminu, nicergolinu in dihidroergokriptinu, dne 18. decembra 2013 pa tudi mnenje o dihidroergotoksinu.

Stopite v stik z našimi tiskovnimi predstavniki

Monika Benstetter ali Martin Harvey

Tel: +44 (0)20 7418 8427

E-pošta: press@ema.europa.eu