

18 december 2013
EMA/27446/2014

Begränsningar av användningen av läkemedel som innehåller ergotderivat

Den 27 juni 2013 rekommenderade EMA:s kommitté för humanläkemedel (CHMP) en begränsning av användningen av läkemedel som innehåller ergotderivat. Dessa läkemedel ska inte längre användas för att behandla ett antal tillstånd innefattande problem med blodcirkulationen eller problem med minnet och sinnesförmåelserna eller för att förebygga migränhuvudvärk eftersom riskerna är större än nyttan vid dessa indikationer. Denna rekommendation bygger på en granskning av uppgifter som visar på en ökad risk för fibros (bildning av ett överskott av bindväv som kan skada organ och kroppens strukturer) och ergotism (symtom på ergotförgiftning, såsom spasmer och blockerad blodcirkulation) med dessa läkemedel.

Ergotderivat som bara är avsedda för dessa tillstånd kommer att få sina godkännanden för försäljning tillfälligt upphävd inom hela EU. I vissa medlemsstater i EU har ergotderivat även godkänts för andra indikationer såsom behandling av demens, inräknat Alzheimers sjukdom, samt behandling (till skillnad från förebyggande) av akut migränhuvudvärk. Deras användning kommer att fortsätta vara godkänd vid dessa indikationer.

I sin granskning beaktade CHMP alla tillgängliga uppgifter om nyttan och riskerna med ergotderivat, inklusive uppgifter från kliniska studier, säkerhetsrapporter efter godkännandet för försäljning och den publicerade litteraturen. Granskningen inleddes på grund av problem som fastställdes av den franska läkemedelsmyndigheten ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) i en nationell säkerhetsövervakningsgranskning under 2011.

Fibros kan vara en allvarlig, ibland dödlig sjukdom, som ofta är svår att diagnostisera på grund av fördröjda symtom och som kan vara irreversibel. CHMP noterade att det finns en sannolik mekanism genom vilken ergotderivat kan orsaka fibros och ergotism. Med tanke på de mycket begränsade beläppen för nyttan med dessa läkemedel vid dessa indikationer drog CHMP slutsatsen att nyttan vid de berörda indikationerna inte var större än risken för fibros och ergotism.

CHMP:s rekommendationer skickades till Europeiska kommissionen, som har godkänt dem och utfärdat slutligt rättsligt bindande beslut som gäller i hela EU.

Information till patienter

- Läkemedel innehållande substanser som kallas ergotderivat kan utlösa allvarliga biverkningar som kallas fibros och ergotism. Eftersom riskerna är större än nyttan bör de därför inte längre användas i EU för att behandla ett antal tillstånd innefattande problem med blodcirkulationen (som vanligtvis drabbar äldre patienter) eller problem med minnet och sinnesförnimmelserna eller för att förebygga migränhuvudvärk.
- Om du tar ett läkemedel som innehåller någon av följande substanser bör du avtala tid för ett rutinbesök hos läkare: dihydroergokristin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin, nicergolin eller en kombination av dihydroergokryptin och koffein. Läkaren kommer att avgöra om du bör byta till en annan behandling.
- Om du inte är säker på om du är drabbad, eller om du har några frågor, bör du tala med läkare eller apotekspersonal.

Information till sjukvårdspersonal

- Sjukvårdspersonal bör inte längre skriva ut läkemedel som innehåller dihydroergokristin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin, nicergolin eller en kombination av dihydroergokryptin och koffein, för någon av följande indikationer:
 - symtomatisk behandling av kronisk patologisk kognitiv och neurosensorisk funktionsnedsättning hos äldre personer (förutom Alzheimers sjukdom och annan demens),
 - stödjande behandling av claudicatio intermittens vid symtomatisk perifer arteriell ocklusiv sjukdom (PAOD stadium II),
 - stödjande behandling av Raynauds syndrom,
 - stödjande behandling av nedsatt synskärpa och synfältsstörningar av troligt vaskulärt ursprung,
 - akut retinopati av vaskulärt ursprung,
 - profylax av migränhuvudvärk,
 - ortostatisk hypotoni,
 - symtomatisk behandling av veno-lymfatisk insufficiens.
- Patienter som just nu tar dessa läkemedel för någon av de ovanstående indikationerna bör få sin behandling granskad vid ett (ej brådskande) rutinbesök hos läkare.
- Vissa ergotderivat är godkända i vissa medlemsstater i EU för användning vid andra behandlingsindikationer, inräknat övriga cirkulationsstörningar, behandling av demens (inräknat Alzheimers sjukdom) och behandling av akut migrän. Dessa indikationer ingick inte i CHMP:s granskning, vilket innebär att dessa läkemedel kommer att fortsätta vara godkända och kan fortsätta användas vid dessa indikationer.

CHMP:s yttrande har utarbetats efter en granskning av tillgängliga uppgifter om säkerhet och effekt av ergotderivat vid de ovanstående indikationerna, inräknat uppgifter från kliniska studier, uppgifter efter godkännandet för försäljning i Europa och den publicerade litteraturen.

- Fibros rapporterades oftast med dihydroergotamin, inräknat retroperitoneal, kardiell, pulmonell och pleural fibros. Det fanns färre rapporter om fibrotiska reaktioner med de övriga ergotderivaten.

CHMP noterade svårigheten att ställa en diagnos på fibros (till följd av fördröjd symtomdebut) och den troliga underrapporteringen av fibrotiska reaktioner.

- Det är känt att ergotderivat kan framkalla fibros, i synnerhet hjärtklaffsfibros, genom aktivering av serotoninreceptorerna, vilket beskrivs utförligt i litteraturen. Den varierande affiniteten för serotoninreceptorer av de olika ergotderivaten, och de använda behandlingsdoserna, kan förklara de skillnader som setts vad gäller rapporteringsfrekvenser för de fibrotiska reaktionerna.
- Fall av ergotism eller potentiellt relaterade symtom rapporterades oftast med dihydroergotamin. Patienterna var unga (genomsnittlig ålder 41 år), med en kort tid till debuten efter att de börjat med dihydroergotamin (mindre än 2 månader, genomsnitt: 2 dagar). Svårighetsgraden av sådana biverkningar och deras möjliga fatala utfall betonades. Flera fall av ergotism eller symtom med ett potentiellt samband med ergotism (inräknat allvarliga fall av symtom av sammandragning av perifera blodkärl) identifierades med de andra ergotderivaten.
- De tillgängliga effektuppgifterna för de beskrivna indikationerna ansågs vara mycket begränsade. Vetenskapliga rådgivande grupper som sammanträdde i december 2012 och oktober 2013 fann även att det saknades belägg för ett terapeutiskt behov av ergotderivat vid de indikationer som ingick i granskningen.

Mer om läkemedlet

Ergotderivat är substanser som härrör från en grupp svampar som allmänt kallas mjöldryga, eller ergot. Fem ergotderivat övervägdes i CHMP:s granskning: dihydroergokristin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin, nicergolin samt kombinationen av dihydroergokryptin och koffein.

Läkemedel som innehåller ergotderivat påverkar blodcirkulationen och har använts i flera decennier för behandling av tillstånd innefattande problem med blodcirkulationen. Vissa ergotderivat har använts för att behandla tillstånd som vanligtvis drabbar äldre patienter, såsom perifer arteriell ocklusiv sjukdom (där kroppens stora artärer blir tilltäppta) som orsakar smärta under gång, och Raynauds syndrom (där blodtillförseln till extremiteterna blockeras, vanligtvis till fingrarna och tårna), samt synbesvär till följd av problem med blodcirkulationen. De har även använts för att behandla kronisk patologisk kognitiv och neurosensorisk funktionsnedsättning (problem med minnet och sinnesförmåorna) och för att förebygga migränhuvudvärk. I vissa EU-länder är ergotderivat även godkända för andra indikationer som inte täcks av CHMP:s granskning, inräknat andra cirkulationsstörningar, behandling av demens (inräknat Alzheimers sjukdom) och behandling av akut migrän.

I EU har läkemedel innehållande ergotderivat godkänts genom nationella förfaranden och marknadsförts under olika produktnamn. De farmaceutiska formerna och de godkända indikationerna, styrkorna och doserna varierar i olika EU-länder.

Mer om förfarandet

Granskningen av ergotderivat inleddes den 18 januari 2012 på begäran av Frankrike, enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG. Den franska läkemedelsmyndigheten bad CHMP att utföra en utredning av nytta-riskförhållandet och att utfärda ett yttrande som fastställer om godkännandena för försäljning av dessa läkemedel ska kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas inom hela EU.

CHMP utfärdade ett yttrande den 27 juni 2013. På begäran av en tillverkare av läkemedel innehållande dihydroergotoxin, ett av ergotderivaten, utförde CHMP en omprövning av sitt yttrande om detta läkemedel. Omprövningen avslutades den 24 oktober 2013 med att kommittén kvarhöll sina tidigare rekommendationer.

Europeiska kommissionen gav sitt stöd för CHMP:s yttrande för dihydroergokristin, dihydroergotamin, nicergolin samt dihydroergokryptin den 27 september 2013 och CHMP:s yttrande för dihydroergotoxin den 18 december 2013.

Kontakta våra pressansvariga

Monika Benstetter eller Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-post: press@ema.europa.eu