



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Ograniczenia w stosowaniu leków zawierających pochodne ergotaminy

CHMP potwierdza swoje zalecenia dla dihydroergotoksyny po przeprowadzeniu ponownej oceny

W dniu 27 czerwca 2013r., Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) Europejskiej Agencji Leków zalecił ograniczenie stosowania leków zawierających pochodne ergotaminy. Leki te nie powinny być już stosowane do leczenia wielu chorób związanych z zaburzeniami krążenia krwi lub zaburzeniami pamięci lub czucia, lub zapobiegawczo przeciwko migrenowym bólom głowy, ponieważ ryzyko przeważa nad korzyściami w przypadku tych wskazań. Te wnioski oparte są na wynikach przeglądu danych, który wykazał zwiększenie ryzyka zwłóknienia (powstawanie nadmiaru tkanki łącznej, co może doprowadzić do uszkodzenia organów) i zatrucia ergotaminą w przypadku stosowania tych leków.

Na wniosek wytwórcy leków zawierających dihydroergotoksynę, jednego z pochodnych ergotaminy, CHMP przeprowadził ponowną analizę swojej opinii dla tego leku. Ponowna ocena zakończona 24 października 2013r., potwierdziła wcześniejsze zalecenia Komitetu, które obecnie zostaną przekazane do Komisji Europejskiej.

Komisja Europejska przyjęła już opinie CHMP dotyczące czterech innych pochodnych ergotaminy (dihydroergokrystyna, dihydroergotamina, nicergolina, dihydroergokryptyna), i wydała prawnie wiążącą decyzję w dniu 27 września 2013 r.

Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu pochodnych ergotaminy wskazanych do leczenia powyższych schorzeń, zostaną zawieszono w całej UE. W niektórych państwach członkowskich UE, pochodne ergotaminy są także dopuszczone w innych wskazaniach, np. demencji, w tym chorobie Alzheimera, oraz w leczeniu (nie w zapobieganiu) ostrych bólów migrenowych. Pozostaną dopuszczone do obrotu w tych wskazaniach.

W swojej analizie CHMP rozpatrzył wszystkie dostępne dane dotyczące korzyści i ryzyka ze stosowania pochodnych ergotaminy, w tym z danymi z badań klinicznych, ze zgłoszeń po dopuszczeniu do obrotu oraz opublikowanej literatury fachowej. Przegląd danych został rozpoczęty ze względu na wątpliwości zgłoszone przez francuską Narodową Agencję ds. Bezpieczeństwa Leków i Produktów Medycznych (ANSM) po przeglądzie w roku 2011 krajowych danych zgromadzonych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Włóknienie może być poważną, czasami śmiertelną chorobą, którą często trudno zdiagnozować ze względu na opóźnione występowanie objawów i może być nieodwracalne. CHMP zwrócił uwagę, że



istnieją przesłanki przemawiające za tym, że pochodne ergotaminy mogą wywoływać włąknienie i objawy zatrucia ergotaminą. Biorąc pod uwagę fakt, że korzyści ze stosowania tych leków w tych wskazaniach są bardzo ograniczone, CHMP doszedł do wniosku, że korzyści dla danych wskazań nie przeważają ryzyka wystąpienia włąknienia i zatrucia ergotaminą

Informacje dla pacjentów

- Leki zawierające pochodne ergotaminy mogą wywoływać ciężkie działania niepożądane, takie jak włąknienie i objawy zatrucia ergotaminą. W konsekwencji nie powinny być nadal stosowane w UE do leczenia wielu schorzeń obejmujących zaburzenia krążenia (które zazwyczaj dotyczą starszych pacjentów) lub problemów z pamięcią lub czuciem, czy do zapobiegania migrenowym bólom głowy, gdyż ryzyko towarzyszące terapii przeważa w tych przypadkach nad korzyściami.
- W przypadku przyjmowania leków zawierających którąkolwiek z następujących substancji: dihydroergokrystyna, dihydroergotamina, dihydroergotoksyna, nicergolina lub połączenie dihydroergokryptyny z kofeiną, należy zasięgnąć porady lekarza przy okazji najbliższej wizyty. Państwa lekarz zadecyduje czy należy zmienić sposób leczenia.
- W przypadku braku pewności, czy ten problem Państwa dotyczy, lub w przypadku pytań należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych

- Lekarze powinni zaprzestać przepisywania leków zawierających dihydroergokrystynę, dihydroergotaminę, dihydroergotoksynę, nicergolinę lub połączenie dihydroergokryptyny z kofeiną, dla poniższych wskazań:
- w następujących wskazaniach:
 - objawowe leczenie przewlekłych zaburzeń poznawczych i czuciowych (z wyjątkiem choroby Alzheimera i innych otępień);
 - objawowe leczenie chromania przestankowego - w chorobie tętnic obwodowych (PAOD stopień II);
 - leczenie objawów zespołu Raynauda;
 - leczenie pomocnicze przy zmniejszeniu ostrości widzenia i zaburzeniach pola widzenia, zakładając przyczyny naczyniowe;
 - ostra retinopatia naczyniowa;
 - profilaktyka migrenowych bólów głowy;
 - hipotonia ortostatyczna;
 - objawowe leczenie niewydolności żylnolimfatycznej.
- Należy ocenić zasadność leczenia pacjentów tymi lekami podczas najbliższej wizyty
- Niektóre pochodne ergotaminy zostały dopuszczone w kilku państwach członkowskich UE do stosowania w przypadku wskazań terapeutycznych obejmujących inne zaburzenia krążenia, leczenie otępienia (włącznie z chorobą Alzheimera) oraz leczenia ostrej migreny. Te wskazania nie zostały ujęte w przeglądzie danych CHMP; dlatego te produkty będą nadal dopuszczone i będą mogły dalej być stosowane w tych wskazaniach.

Opinia CHMP została opracowana w wyniku przeglądu dostępnych danych bezpieczeństwa i skuteczności pochodnych ergotaminy dla powyższych wskazań, na podstawie informacji z badań klinicznych, danych porejestacyjnych z Europy oraz z opublikowanej literatury naukowej:

- Włóknienie jest najczęściej zgłaszane dla dihydroergotaminy, włącznie z włóknieniem zaotrzewnowym, włóknieniem serca, płuc i opłucnej. Zgłaszano mniej zgłoszeń włóknień w przypadku innych pochodnych ergotaminy. CHMP zwrócił uwagę na trudności w diagnozowaniu włóknienia (ze względu na opóźnione występowanie objawów) oraz prawdopodobieństwo niedostatecznego zgłaszania występowania włóknienia.
- Pochodne ergotaminy mogą wywołać włóknienia, w szczególności włóknienia zastawek w sercu, poprzez aktywację receptorów serotoninowych, co zostało dokładnie opisane w literaturze naukowej. Zmienne powinowactwo do receptorów serotoninowych różnych pochodnych ergotaminy i stosowanie różnych dawek terapeutycznych, mogą wyjaśniać różnice zaobserwowane w zgłaszanej częstości występowania włóknienia.
- Przypadki zatrucia ergotaminą i objawów potencjalnie związanych z takim zatruciem najczęściej zgłaszane były dla dihydroergotaminy. Pacjenci, u których występowały objawy byli młodzi (przeciętny wiek 41 lat), a okres wystąpienia reakcji niepożądanych od rozpoczęcia przyjmowania dihydroergotaminy był krótki (mniej niż 2 miesiące, przeciętnie: 2 dni). Podkreślono znaczenie takich działań niepożądanych oraz ich możliwe skutki śmiertelne. Wiele przypadków zatrucia ergotaminą lub objawów potencjalnie związanych z takim zatruciem (w tym ciężkich przypadków skurczu obwodowych naczyń krwionośnych) zostały także wykryte po podawaniu innych pochodnych ergotaminy.
- Dostępne dane dotyczące skuteczności dla opisanych wskazań uznano za bardzo ograniczone. Dodatkowo, naukowa grupa doradcza, która spotkała się w 2012r. nie stwierdziła, żeby istniała potrzeba podawania pochodnych ergotaminy w tych wskazaniach

Dodatkowe informacje o leku

Pochodne ergotaminy są substancjami pozyskiwanymi z pasożytniczego grzyba powszechnie nazywanego sporyszem. Przegląd danych CHMP objął pięć substancji: dihydroergokrystynę, dihydroergotaminę, dihydrergotoksynę, nicergolinę i połączenie dihydroergokryptyny z kofeiną.

Leki zawierające pochodne ergotaminy wpływają na krążenie krwi i są stosowane od dziesięcioleci do leczenia zaburzeń krążenia. Niektóre pochodne ergotaminy były stosowane do leczenia schorzeń, które zazwyczaj dotyczą starsze osoby, np. choroba tętnic obwodowych (PAOD, w przypadku której dochodzi do zwężenia naczyń), co wywołuje ból podczas chodzenia i objawy zespołu Raynauda (w przypadku, którego dochodzi do zaburzenia przepływu krwi w kończynach, zazwyczaj w palcach dłoni i stóp), jak i zaburzenia widzenia, wywołane zaburzeniami krążenia. Były także stosowane do leczenia przewlekłych zaburzeń poznawczych i czucia (problemy z pamięcią i czuciem) oraz do zapobiegania migrenowym bólom głowy. W niektórych państwach członkowskich UE, niektóre pochodne ergotaminy zostały dopuszczone w innych wskazaniach, nie objętych przeglądem danych CHMP, włącznie z innymi zaburzeniami krążenia, leczeniem otępienia (w tym choroby Alzheimera) i leczenia ostrej migreny.

W UE leki zawierające pochodne ergotaminy zostały dopuszczone w ramach procedur narodowych i zostały wprowadzone do obrotu pod różnymi nazwami handlowymi. Postacie farmaceutyczne, moce i dawki różnią się w zależności od państw UE.

Dodatkowe informacje o procedurze

Przegląd danych o pochodnych ergotaminy rozpoczęto w dniu 18 stycznia 2012 r. na wniosek Francji, na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE. Francuska agencja leków zwróciła się do CHMP o przeanalizowanie stosunku korzyści i ryzyka i wydanie opinii, czy należy podtrzymać, zmienić, zawiesić lub wycofać dopuszczenia na wprowadzenie do obrotu w Unii Europejskiej.

Procedura dla czterech pochodnych ergotaminy (dihydroergokrystyny, dihydroergotaminy, nicergoliny, dihydroergokryptyny) została zakończona przyjęciem przez Komisję Europejską opinii CHMP i przyjęciem ostatecznej prawnie wiążącej decyzji w dniu 27 września 2013r.

Opinia CHMP ws. dihydroergotoksyny zostanie przekazana do Komisji Europejskiej, która wyda ostateczną decyzję we właściwym terminie.