



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 October 2013
EMA/652753/2013

Restrizioni d'uso per i medicinali contenenti derivati dell'Ergot

Il CHMP, a seguito di riesame, conferma le sue raccomandazioni per diidroergotossina

Il 27 giugno 2013, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha raccomandato di limitare l'uso di medicinali contenenti derivati dell'ergot. Questi medicinali non devono più essere utilizzati per il trattamento di diverse patologie che comportano problemi della circolazione sanguigna o problemi della memoria e neurosensoriali, o per prevenire l'emicrania, in quanto in queste indicazioni i rischi sono maggiori dei benefici. Questa raccomandazione si basa su una rivalutazione dei dati che mostrano un aumento del rischio di fibrosi (formazione di un eccesso di tessuto connettivo che può danneggiare gli organi e le strutture corporee) ed ergotismo (sintomi di avvelenamento da ergot, quali spasmi e ostruzione della circolazione sanguigna) con questi medicinali. Su richiesta di un produttore di medicinali contenenti diidroergotossina, uno dei derivati dell'ergot, il CHMP ha effettuato un riesame del suo parere su questo medicinale. Il riesame, si è concluso il 24 ottobre 2013, con la conferma da parte del Comitato della sua precedente raccomandazione, che sarà ora inviata alla Commissione Europea.

La Commissione Europea ha già accolto il parere del CHMP per 4 altri derivati dell'ergot (diidroergocristina, diidroergotamina, nicergolina diidroergocriptina) con l'adozione di una decisione finale giuridicamente vincolante il 27 settembre 2013.

Le autorizzazioni all'immissione in commercio dei derivati dell'ergot che sono indicati solo per queste patologie saranno sospese in tutta l'UE. In alcuni Stati membri dell'UE, i derivati dell'ergot sono anche autorizzati per altre indicazioni, quali il trattamento della demenza, compreso il morbo di Alzheimer, e la cura (ma non la prevenzione) dell'emicrania acuta. Rimarranno autorizzati per l'uso da parte di pazienti con tali indicazioni.

In sede di riesame, il CHMP ha considerato tutti i dati disponibili sui benefici e sui rischi dei derivati dell'ergot, compresi i dati provenienti da studi clinici, rapporti di sicurezza post-marketing e dalla letteratura pubblicata. La rivalutazione è stata avviata a causa di problemi individuati dall'Agenzia nazionale francese per la sicurezza dei prodotti medicinali (ANSM) in una rivalutazione di farmacovigilanza condotta a livello nazionale nel 2011.

La fibrosi è una malattia grave, talvolta fatale, che è spesso difficile da diagnosticare a causa della comparsa ritardata dei sintomi e che può essere irreversibile. Il CHMP ha osservato che esiste un meccanismo plausibile con cui i derivati dell'ergot possono provocare fibrosi ed ergotismo. Tenuto



conto che l'evidenza dei benefici di questi medicinali per tali indicazioni è stata molto limitata, il CHMP ha concluso che i benefici delle indicazioni in questione non superano il rischio di fibrosi e di ergotismo.

Informazioni per i pazienti

- I medicinali contenenti sostanze conosciute come derivati dell'ergot possono avere gravi effetti indesiderati, chiamati fibrosi ed ergotismo. Di conseguenza, essi non dovranno più essere usati nell'UE per il trattamento di un certo numero di patologie relative a problemi di circolazione del sangue (che di solito colpiscono i pazienti anziani), o problemi della memoria e neurosensitivi, o per prevenire l'emicrania, dato che i rischi superano i benefici.
- Se state assumendo un medicinale contenente una di queste sostanze, dovrete prendere un appuntamento non urgente con il vostro medico: diidroergocristina, diidroergotamina, diidroergotossina, nicergolina, o una combinazione di diidroergocriptina con caffeina. Il vostro medico confermerà se dovrete ricorrere ad un altro tipo di trattamento.

Se non siete sicuri che quanto sopra vi riguarda, o se avete domande, parlatene con il vostro medico o il farmacista.

Informazione per gli operatori sanitari

- Gli operatori sanitari devono interrompere la prescrizione dei medicinali contenenti diidroergocristina, diidroergotamina, diidroergotossina, nicergolina o una combinazione di diidroergocriptina con caffeina, per qualsiasi delle seguenti indicazioni:
 - Trattamento sintomatico del deterioramento cognitivo e neurosensoriale patologico cronico nell'anziano (esclusa la malattia di Alzheimer e le altre demenze);
 - Trattamento di supporto della claudicatio intermittens nell'occlusione arteriosa periferica sintomatica (PAOD fase II);
 - Trattamento di supporto della Sindrome di Raynaud;
 - Trattamento di supporto della diminuzione dell'acuità visiva e dei disturbi del campo visivo presumibilmente di origine vascolare;
 - Retinopatia acuta di origine vascolare;
 - Profilassi dell'emicrania;
 - Ipotensione ortostatica;
 - Trattamento sintomatico di insufficienza veno-linfatica.
- I pazienti che attualmente stanno assumendo questi farmaci per una delle indicazioni di cui sopra devono far rivalutare la loro cura in un prossimo appuntamento di routine (non urgente) con il proprio medico.

Alcuni derivati dell'ergot sono approvati in alcuni Stati membri dell'Unione Europea per l'uso in altre indicazioni terapeutiche, inclusi altri disturbi circolatori, il trattamento della demenza (compreso il morbo di Alzheimer) e la cura dell'emicrania acuta. Queste indicazioni non sono state incluse nella revisione del CHMP, pertanto, tali prodotti rimarranno autorizzati e potranno continuare ad essere utilizzati per tali indicazioni.

L'opinione del CHMP fa seguito una revisione di dati di sicurezza ed efficacia dei derivati dell'ergot nelle indicazioni di cui sopra, compresi studi clinici, dati post-marketing in Europa e la letteratura pubblicata:

- La fibrosi è stata più frequentemente segnalata con diidroergotamina, compresa la fibrosi retroperitoneale, cardiaca, polmonare e pleurica. Ci sono state meno segnalazioni di reazioni fibrotiche con altri derivati dell'ergot. Il CHMP ha osservato la difficoltà di diagnosticare la fibrosi (a causa della ritardata comparsa dei sintomi) e la probabilità di sotto-segnalazione di reazioni fibrotiche.
- I derivati dell'ergot sono riconosciuti come in grado di indurre fibrosi, in particolare fibrosi delle valvole cardiache, attraverso l'attivazione del recettore serotoninergico, e questo è ampiamente descritto in letteratura. La diversa affinità per i recettori serotoninergici dei diversi derivati dell'ergot, e le dosi terapeutiche utilizzate, possono spiegare le differenze osservate nel riportare la frequenza delle reazioni fibrotiche.
- Casi di ergotismo o sintomi potenzialmente correlati sono stati più frequentemente riportati con diidroergotamina. I pazienti erano giovani (età media 41 anni), con un breve tempo di insorgenza dopo l'inizio della somministrazione di diidroergotamina (meno di 2 mesi, media: 2 giorni). La gravità di questi effetti avversi e il loro possibile esito fatale sono stati evidenziati. Diversi casi di ergotismo o sintomi potenzialmente correlati all' ergotismo (compresi gravi casi di sintomi da costrizione dei vasi sanguigni periferici) sono stati identificati anche con gli altri derivati dell'ergot.
- I dati di efficacia disponibili per le indicazioni descritte sono stati considerati molto limitati. In aggiunta, gruppi consultivi scientifici tenutisi nel dicembre del 2012 e nell'ottobre 2013 non hanno ritenuto che vi fosse evidenza di un bisogno terapeutico dei derivati dell'ergot nelle indicazioni contemplate dalla revisione.

Ulteriori informazioni

I derivati dell'ergot sono sostanze derivate da un gruppo di funghi comunemente noti come segale cornuta. Cinque derivati dell'ergot sono stati presi in esame nella revisione del CHMP: diidroergocristina, diidroergotamina, diidroergotossina, nicergolina, e la combinazione di diidroergocriptina con caffeina.

I medicinali contenenti derivati dell'ergot hanno un effetto sulla circolazione sanguigna e sono stati utilizzati per decenni per il trattamento di patologie che comportavano problemi circolatori. Certi derivati dell'ergot sono stati utilizzati per il trattamento di patologie che di solito colpiscono i pazienti anziani, come la malattia occlusiva arteriosa periferica (PAOD, in cui le grandi arterie del corpo sono ostruite) causando dolore nel camminare, e la sindrome di Raynaud (dove l'afflusso di sangue è impedito alle estremità, di solito le dita delle mani e dei piedi), così come disturbi della vista dovuti a problemi di circolazione. Essi sono stati utilizzati anche per il trattamento del deterioramento cognitivo patologico cronico e della compromissione neurosensoriale (problemi di memoria e percezione sensitiva) e per prevenire l'emicrania. In alcuni paesi dell'UE, alcuni derivati dell'ergot sono anche autorizzati per altre indicazioni non contemplate dalla revisione del CHMP, inclusi altri disturbi circolatori, il trattamento della demenza (compreso il morbo di Alzheimer) e la cura dell'emicrania acuta.

Nella UE, i farmaci contenenti derivati dell'ergot sono stati autorizzati con procedura nazionale e sono stati commercializzati sotto vari nomi commerciali. Le forme farmaceutiche, le indicazioni autorizzate, i dosaggi e le posologie variano nei diversi paesi dell'UE.

Ulteriori informazioni sulla procedura

La rivalutazione dei derivati dell'ergot è stata avviata il 18 gennaio 2012 su richiesta della Francia, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE. L'agenzia dei medicinali francese ha chiesto al CHMP

di effettuare una valutazione del rapporto rischio-beneficio e di emettere un parere se le autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali dovessero essere mantenute, modificate, sospese o revocate in tutta l'Unione Europea.

La procedura per 4 derivati dell'ergot (diidroergocristine, diidroergotamina, nicergolina diidroergocriptina) si è conclusa, con la conferma da parte della Commissione Europea del parere del CHMP e l'adozione di una decisione finale giuridicamente vincolante il 27 settembre 2013.

Il parere del CHMP sui diidroergotossina sarà ora trasmesso alla Commissione Europea, che emetterà una decisione finale a tempo debito.
