

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКИТЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКИТЕ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ
ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА (ЕМЕА)**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ЦЯЛОСТНО ОБОБЩЕНИЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА КАБЕРГОЛИН И ПЕРГОЛИД И СРОДНИТЕ ИМЕНА (ВИЖ ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Каберголин и перголид спадат към групата на ерго-производните допаминови агонисти, която включва също така и бромкриптин, дихидроергокриптин и лизурид. Всички активни вещества са разрешени на ниво държави-членки.

Ерго-производните допаминови агонисти, се използват основно за лечение на болестта на Паркинсон или самостоятелно, или в комбинация с други лекарства. Те се използват и за лечение на заболявания, включващи хиперпролактинемия и пролактином, и за превенция на лактация и мигрена.

Ерго-производните допаминови агонисти се свързват с повишен риск от фиброзни заболявания, както и клапна болест на сърцето. Това е предмет на предишни разглеждания, водещи до мерки за минимизиране на риска на национално ниво. В резултат на това лекарствените продукти, съдържащи каберголин и перголид, са показани само като терапия на втора линия при болестта на Паркинсон и тяхната употреба е противопоказана при пациенти с доказани проблеми на сърдечните клапи.

На 21 юни 2007 г., Обединеното кралство моли Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (СНМР), в съответствие с член 31 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, да прегледа риска от фиброза и болест на сърдечните клапи, свързани с употребата на всички ерго-производни допаминови агонисти, и да даде становище дали разрешенията за употреба на всички продукти от този клас трябва да бъдат запазени, променени, прекратени или оттеглени.

СНМР разглежда цялата информация, предоставена от притежателите на разрешенията за употреба (ПРУ) относно риска от фиброза и болест на сърдечните клапи, която е налична от клиничните изпитвания, проучванията с наблюдение и спонтанните съобщения.

Данните от спонтанните доклади сочат, че пациентите, лекувани с карберголин и перголид, са изложени на по-голям риск от фибрози и клапна болест в сравнение с онези, лекувани с бромкриптин, лизурид или дихидроергокриптин. При перголида и каберголина, в по-голямата част (около две трети) от докладваните случаи на клапна болест, дозировката е ≥ 3 mg/ден.

По време на клинични изпитвания (както отворени, така и рандомизирани контролирани проучвания) са докладвани случаи на фиброзни реакции и клапна болест. Въпреки това повечето от изпитванията не включват ехокардиографско наблюдение, което не позволява надеждното оценяване на честотата на инцидентите. ПРУ не съобщават за случаи при употребата на бромкриптин, дихидроергокриптин и лизурид. Сравнителните изпитвания с ерго-производни и не ерго-производни допаминови агонисти са рядкост.

Болшинството от съобщаваните фиброзни реакции не са напълно обратими, въпреки симптоматичното подобрене, което настъпва по различни причини, като в някои случаи фиброзата наистина може да намалее.

Четири основни проучвания с наблюдение разглеждат риска от болест на сърдечните клапи при пациенти, лекувани с допаминови агонисти, за болест на Паркинсон (Zanettini и сътр., NEJM, 2007 г.; Schade и сътр., NEJM 2007 г.; Yamamoto и сътр., Neurology 2006 г.; Peralta и сътр., Двигателни нарушения 2006 г.) Проучването на Schade съобщава за по-висок коригиран коефициент на степента на разпространение (IRR) за симптоматичната клапанна регургитация при каберголин и перголид (особено при дозировка > 3 mg/ден), в сравнение с бромкриптин, лизурид и не ерго-производните допаминови агонисти прамипексол и ропиринол, при които няма съобщени случаи.

Механизмът на фиброзната реакция, предизвикана от ерго-алкалоидите, все още не е напълно изяснен. Стимулацията на 5-HT_{2B} рецепторните агонисти се приема като най-вероятен механизъм, който предизвиква болест на сърдечните клапи, въпреки че могат да участват и други механизми. Степента на 5-HT_{2B} рецепторния агонизъм е различна при ерго-производните допаминови агонисти и отговаря на разликите в честотата на възникване на фиброзни реакции при различните ерго-продукти (С. Hofmann и сътр., Клинична неврофармакология, 2006 г.). Не е ясно дали този механизъм участва и в не сърдечните фиброзни реакции.

На своето заседание през юни 2008 г. СНМР заключава, че доказателствата за риска от фиброзни реакции, включително нарушение на сърдечните клапи, не е еднакъв при всички ерго-производни допаминови агонисти. При карберголин и перголид се счита, че повишеният риск от фиброзни реакции е доказан. При бромокриптин, дихидроергокриптин и лизурид въз основа на наличните доказателства не може да се изключи повишен риск.

Въз основа на гореспоменатото, СНМР препоръчва запазването на разрешението за употреба на лекарствените продукти, съдържащи каберголин и перголид, с изменения на информацията относно тези продукти (Кратка характеристика на продукта и листовка), както е посочено по-долу.

- Ограничаване на максималната доза до 3 mg на ден.
- Подчертаване на противопоказанията, специалните предупреждения и предпазните мерки при употреба, изтъкване на необходимостта от ехокардиографско наблюдение на пациентите за появи на фиброза преди и по време на дългосрочно лечение.
- Включване на нарушенията на сърдечните клапи (включително и на регургитацията) и свързаните с тях заболявания (перикардити, перикардиален излив) като „много чести“ нежелани реакции.

СНМР препоръчва също така притежателите на разрешенията за употреба да предоставят подробен протокол (напр. резултати от изследвания относно прилагането на лекарството или проучване, извършено от регистрирано звено), за резултата от продължителното наблюдение след изписване, върху приспособимостта и ефективността на промените спрямо информацията за продукта.

Предвид разликите в рисковите нива сред ерго-производните допаминови агонисти, СНМР препоръчва да се публикува отделно становище за бромокриптин, дихидроергокриптин и лизурид.

ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЯ НА КРАТКИТЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Като се има предвид, че

- СНМР взима под внимание отнасянето, направено по член 31 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за лекарствени продукти, съдържащи бромокриптин, каберголин, дихидроергокриптин, лизурид и перголид,
- Предвид наличните данни Комитетът заключава, че рискът от фибрози, включително болест на сърдечните клапи, е доказан при каберголин и перголид и е засилен при дози, надхвърлящи 3 mg на ден. СНМР също отбелязва, че тези лекарства вече са показани само като терапия на втора линия при болестта на Паркинсон и са противопоказни при пациенти с доказани проблеми на сърдечните клапи.

- СНМР препоръчва изменения на съответните раздели в Кратките характеристики на продукта и листовките на лекарствените продукти, съдържащи каберголин и перголид (виж Приложение III).
- Условието на разрешението за употреба са изложени в Приложение IV.