

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 БРОМОКРИПТИН, ДИХИДРОЕРГОКРИПТИН И ЛИЗУРИД И СРОДНИТЕ ИМЕНА (ВИЖ ПРИЛОЖЕНИЕ I)

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

Ерго-производните допаминови агонисти, се използват основно за лечение на болестта на Паркинсон 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 нарушения, както и болест на сърдечните клапи. 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 разрешения за употреба (ПРУ) относно риска от фиброза и болест на сърдечните клапи, която е налична от клиничните изпитвания, проучванията с наблюдение и спонтанните съобщения.

Има съобщения за спонтанни случаи на фиброзни реакции при всички ерго-производни допаминови агонисти, особено при високи дози и след дълъг период на лечение. Въпреки това, случаи на нарушения на сърдечните клапи са съобщени при бромокриптин, каберголин, дихидроергокриптин и перголид, но не и при лизурид. Като цяло, данните от спонтанните доклади показват, че при пациенти, които използват каберголин и перголид, има по-голям риск от фиброзни реакции и нарушения на сърдечните клапи, отколкото при пациенти, приемащи бромокриптин, лизурид или дихидроергокриптин. 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.

Притежателите на разрешения за употреба не съобщават за фиброзни реакции при употреба на бромокриптин, дихидроерготамин и лизурид от клиничните изпитвания или проучванията с наблюдение.

Четири основни проучвания с наблюдение разглеждат риска от нарушения 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 Schade съобщава за по-висок коригиран коефициент на степента на разпространение (IRR) за симптоматичната клапанна регургитация при каберголин и перголид, в сравнение с бромокриптин, 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 нарушения 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 нарушения на сърдечните клапи, не е еднакъв при всички ерго-производни допаминови агонисти. При каберголин 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 горепосоченото, СНМР препоръчва запазването на разрешението за употреба на лекарствените продукти, съдържащи бромокриптин, дихидроергокриптин и лизурид, с изменения на информацията за тези продукти (Кратка характеристика на продукта и листовка), както е посочено по-долу.

- За бромокриптин и дихидроергокриптин:
 - Противопоказание за пациенти, лекувани за дълъг период от време и с предшестваща болест на сърдечните клапи.
- За бромокриптин:
 - Ограничаване на максималната доза до 30 mg на ден.
- За бромокриптин, дихидроергокриптин и лизурид:
 - Предупреждение относно вероятния риск от фиброза при пациенти, приемащи тези лекарства във високи дози за продължителни периоди от време. Тези предупреждения включват препоръки за наблюдение на пациентите за поява на признаци на фиброза по време на лечението.

Предвид разликите в рисковите нива при ерго-производните допаминови агонисти СНМР препоръчва да се публикува отделно становище за каберголин и перголид.

ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКИТЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКИТЕ

Като се има предвид, че

- СНМР взема 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 фиброзни реакции, включително нарушения на сърдечните клапи, не е еднакъв за всички ерго-производни допаминови агонисти. За бромокриптин, дихидроергокриптин и лизурид не може да бъде изключен повишен риск от фибрози, включително нарушения на сърдечните клапи.
- Като следствие, СНМР препоръчва изменения на съответните раздели на Кратките характеристики на продукта и листовките на лекарствените продукти, съдържащи бромокриптин, дихидроергокриптин и лизурид (виж Приложение III).