

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ
ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΦΥΛΛΩΝ
ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΒΡΩΜΟΚΡΥΠΤΙΝΗΣ, ΤΗΣ ΔΙΪΔΡΟΕΡΓΟΚΡΥΠΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΙΣΟΥΡΙΔΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (ΒΛ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Η βρωμοκρυπτίνη, η διϋδροεργοκρυπτίνη και η λισουρίδη ανήκουν στην κατηγορία των αγωνιστών ντοπαμίνης που παράγονται από την ερυσιβώδη ολύρα, στην οποία ανήκουν επίσης η καβεργολίνη και η περγολίδη. Όλες οι δραστικές ουσίες έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε επίπεδο κρατών μελών.

Οι αγωνιστές ντοπαμίνης που παράγονται από την ερυσιβώδη ολύρα χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία της νόσου του Parkinson, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Επίσης, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παθήσεων μεταξύ των οποίων η υπερπρολακτιναιμία και το προλακτίνωμα, καθώς επίσης και για την πρόληψη της έκκρισης γάλακτος και της ημικρανίας.

Οι αγωνιστές ντοπαμίνης που παράγονται από την ερυσιβώδη ολύρα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ινωτικών διαταραχών και καρδιακής βαλβιδικής νόσου. Το γεγονός αυτό αποτέλεσε αντικείμενο προηγούμενων επισκοπήσεων με αποτέλεσμα την υιοθέτηση μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου σε εθνικό επίπεδο. Κατά συνέπεια, τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καβεργολίνη και περγολίδη ενδείκνυται μόνο ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για τη νόσο του Parkinson και η χρήση τους αντενδείκνυται σε ασθενείς με διαπιστωμένα βαλβιδικά προβλήματα.

Στις 21 Ιουνίου 2007, το Ηνωμένο Βασίλειο ζήτησε από την CHMP, σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, να επανεξετάσει τους κινδύνους ίνωσης και καρδιακής βαλβιδοπάθειας που σχετίζονται με τη χρήση όλων των αγωνιστών ντοπαμίνης που παράγονται από την ερυσιβώδη ολύρα και να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας για όλα τα προϊόντα της κατηγορίας πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν.

Η CHMP εξέτασε όλες τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν από τους κατόχους αδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) σχετικά με τους κινδύνους ίνωσης και καρδιακής βαλβιδοπάθειας οι οποίες προήλθαν από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης και αυθόρμητες αναφορές.

Αυθόρμητα περιστατικά ινωτικών αντιδράσεων αναφέρθηκαν με όλους τους αγωνιστές ντοπαμίνης που παράγονται από την ερυσιβώδη ολύρα, ειδικά σε μεγάλες δόσεις και μετά από θεραπεία μεγάλης διάρκειας. Ωστόσο, περιστατικά βαλβιδοπάθειας έχουν αναφερθεί με τη βρωμοκρυπτίνη, την καβεργολίνη, τη διϋδροεργοκρυπτίνη και την περγολίδη αλλά όχι για την λισουρίδη. Γενικά, τα δεδομένα από τις αυθόρμητες αναφορές καταδεικνύουν ότι τα άτομα που λαμβάνουν καβεργολίνη και περγολίδη διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επεισοδίων ίνωσης και βαλβιδοπάθειας σε σύγκριση με τα άτομα που λαμβάνουν βρωμοκρυπτίνη, λισουρίδη ή διϋδροεργοκρυπτίνη. Η πλειοψηφία των αναφερθέντων ινωτικών επεισοδίων δεν ήταν πλήρως αναστρέψιμα αν και παρατηρείται συμπτωματική βελτίωση ποικίλης αιτιολογίας και περιστασιακά η ίνωση μπορεί πράγματι να υποχωρήσει.

Οι ΚΑΚ δεν ανέφεραν κανένα ινωτικό επεισόδιο με τη βρωμοκρυπτίνη, τη διϋδροεργοταμίνη και τη λισουρίδη από κλινικές δοκιμές ή μελέτες παρατήρησης.

Τέσσερις βασικές μελέτες παρατήρησης εξέτασαν τον κίνδυνο καρδιακής βαλβιδοπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αγωνιστές ντοπαμίνης για την αντιμετώπιση της νόσου του Parkinson (Zanettini et al.-NEJM, 2007, Schade et al.-NEJM 2007, Yamamoto et al.-Neurology 2006, Peralta et al.-Movement Disorders 2006). Η μελέτη που διενεργήθηκε από τον Schade ανέφερε για την καβεργολίνη και την περγολίδη μεγαλύτερη ρυθμισμένη συχνότητα εμφάνισης (IRR) στη συμπτωματική βαλβιδική παλινδρόμηση σε σύγκριση με τη βρωμοκρυπτίνη, τη λισουρίδη και δύο

αγωνιστές ντοπαμίνης μη παραγόμενους από την ερυσιβώδη ολύρα, τηνπραμιπεξόλη και τη ροπιρινόλη, για τις οποίες δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά.

Ο μηχανισμός ινωτικών αντιδράσεων που προκαλούνται από αλκαλοειδή της ερυσιβώδους ολύρας (ergot alkaloids) δεν έχει διασαφηνιστεί ακόμη πλήρως. Η διέγερση των αγωνιστών 5-HT_{2B} υποδοχέων θεωρείται ως ο πλέον πιθανός μηχανισμός που προκαλεί την καρδιακή βαλβιδοπάθεια παρά το γεγονός ότι ενδέχεται να συμμετέχουν και άλλοι μηχανισμοί. Ο βαθμός συναγωνισμού υποδοχέων 5-HT_{2B} ποικίλλει στους αγωνιστές ντοπαμίνης που παράγονται από την ερυσιβώδη ολύρα και συνάδει με τη διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης ινωτικών περιστατικών που παρατηρείται με τα διαφορετικά προϊόντα της ερυσιβώδους ολύρας (C.Hofmann et al.-Clin Neuropharmacol, 2006). Δεν είναι σαφές εάν ο συγκεκριμένος μηχανισμός έχει εφαρμογή και στα μη καρδιακά ινωτικά επεισόδια.

Στη συνεδρίασή της τον Ιούνιο του 2008, η CHMP απεφάνθη ότι οι αποδείξεις για τον κίνδυνο ινωτικών επεισοδίων, περιλαμβανομένης της βαλβιδοπάθειας δεν είναι ισοδύναμες για όλους τους αγωνιστές ντοπαμίνης που παράγονται από την ερυσιβώδη ολύρα. Σε ό,τι αφορά την καβεργολίνη και την περγολίδη, ο αυξημένος κίνδυνος ινωτικών επεισοδίων θεωρείται επαρκώς τεκμηριωμένος. Σε ό,τι αφορά τη βρωμοκρυπτίνη, τη διϋδροεργοκρυπτίνη και τη λισουρίδη, σύμφωνα με τις διαθέσιμες αποδείξεις δεν μπορεί να αποκλειστεί αυξημένος κίνδυνος.

Λαμβανομένων υπόψη των προαναφερόμενων, η CHMP εισηγήθηκε τη διατήρηση της άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βρωμοκρυπτίνη, διϋδροεργοκρυπτίνη και λισουρίδη, με τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος (περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και φύλλο οδηγιών χρήσης), όπως περιγράφονται στη συνέχεια.

- Σε ό,τι αφορά τη βρωμοκρυπτίνη και τη διϋδροεργοκρυπτίνη:
 - Αντένδειξη για τους ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή βαλβιδοπάθεια οι οποίοι ακολουθούν αγωγή για μεγάλο χρονικό διάστημα.
- Σε ό,τι αφορά τη βρωμοκρυπτίνη:
 - Περιορισμός της μέγιστης δόσης σε 30 mg ημερησίως.
- Σε ό,τι αφορά τη βρωμοκρυπτίνη, τη διϋδροεργοκρυπτίνη και τη λισουρίδη:
 - Προειδοποίηση για τον πιθανό κίνδυνο ίνωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν τα εν λόγω φάρμακα σε μεγάλες δόσεις για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Η συγκεκριμένη προειδοποίηση περιλαμβάνει συστάσεις για την παρακολούθηση ασθενών για ενδείξεις ίνωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Λαμβανομένων υπόψη των διαφορών στο επίπεδο κινδύνου μεταξύ των αγωνιστών ντοπαμίνης που παράγονται από την ερυσιβώδη ολύρα, η CHMP εισηγήθηκε την έκδοση ξεχωριστής γνώμης για την καβεργολίνη και την περγολίδη.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΦΥΛΛΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Εκτιμώντας τα ακόλουθα,

- Η CHMP εξέτασε την παραπομπή που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βρωμοκρυπτίνη, καβεργολίνη, διϋδροεργοκρυπτίνη, λισουρίδη και περγολίδη,
- Λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος ινωτικών επεισοδίων, περιλαμβανομένης της βαλβιδοπάθειας, δεν είναι ίδιος για όλους τους αγωνιστές ντοπαμίνης που παράγονται από την ερυσιβώδη ολύρα. Σε ό,τι αφορά τη βρωμοκρυπτίνη, τη διϋδροεργοκρυπτίνη και τη λισουρίδη δεν μπορεί να αποκλειστεί ο αυξημένος κίνδυνος ίνωσης, περιλαμβανομένης της καρδιακής βαλβιδοπάθειας.
- Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε τροποποιήσεις στα σχετικά τμήματα της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βρωμοκρυπτίνη, διϋδροεργοκρυπτίνη και λισουρίδη (βλ. παράρτημα ΙΙΙ).