

II. MELLÉKLET

AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSOK ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓK MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A BROMOKRIPTIN, DIHIDROERGOKRIPTIN ÉS LIZURID ÉS A KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) Tudományos Értékelésének Átfogó Összegzése

A bromokriptin, a dihidroergokriptin és a lizurid az ergotszármazék dopaminagonisták csoportjába tartozik, csakúgy, mint a kabergolin és a pergolid. A fenti hatóanyagok mindegyikét tagállami szinten engedélyezték.

Az ergotszármazék dopaminagonistákat elsősorban a Parkinson-betegség kezelésére alkalmazzák, akár önmagukban, akár más gyógyszerekkel kombinációban. Olyan állapotok kezelésére is alkalmazzák ezeket, mint a hiperprolaktinémia vagy a prolaktinóma, illetve a tejelválasztás és a migrén megelőzésére.

Az ergotszármazék dopaminagonistákhoz a fibrózisos elváltozások és a szívbillentyű-megbetegedések fokozott kockázata társul. Ezzel kapcsolatban korábban felülvizsgálatokat végeztek, amelyek nemzeti szintű kockázatminimalizáló intézkedésekhez vezettek. Ennek eredményeként a kabergolint és a pergolidot tartalmazó gyógyszereket csak a Parkinson-betegség másodvonalbeli kezelésére javasolják, és alkalmazásuk a szívbillentyű-problémákat mutató betegeknél ellenjavallt.

Az Egyesült Királyság 2007. június 21-én a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint arra kérte a CHMP-t, hogy vizsgálja felül az ergotszármazék dopaminagonisták alkalmazásához társuló fibrózis és szívbillentyű-elváltozás kockázatát, és adjon véleményt arról, hogy az e csoportba tartozó összes készítmény forgalomba hozatali engedélyének fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására van-e szükség.

A CHMP felülvizsgálta a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által a fibrózis és a szívbillentyű-elváltozás kockázatáról a klinikai vizsgálatok, megfigyeléses vizsgálatok és spontán jelentések alapján rendelkezésre bocsátott összes információt.

A fibrózisos reakciók spontán eseteit minden ergotszármazék dopaminagonista mellett jelentették, különösen nagy adagok és hosszú ideig tartó kezelés esetén. Szívbillentyű-elváltozások eseteket azonban a bromokriptin, a kabergolin, a dihidroergokriptin és a pergolid esetében jelentettek, míg a lizurid esetében nem. A spontán jelentések adatai összességében azt mutatják, hogy a kabergolint és pergolidot alkalmazó betegeknél nagyobb a fibrózisos események és a szívbillentyű-elváltozások kockázata, mint a bromokriptint, lizuridot vagy dihidroergokriptint alkalmazó betegeknél. A jelentett fibrózisos események túlnyomó része nem volt teljesen visszafordítható, bár a tüneti javulás több okból is kialakul, sőt, a fibrózis esetenként vissza is fejlődhet.

A bromokriptin, a dihidroergokriptin és a lizurid esetében a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai semmilyen fibrózisos eseményt nem jelentettek a klinikai vizsgálatok és megfigyeléses vizsgálatok keretében.

Négy fő megfigyeléses vizsgálatot végeztek a szívbillentyű-elváltozás kockázatával kapcsolatban, Parkinson-betegség miatt dopaminagonistákkal kezelt betegeken (Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006). A Schade-vizsgálat a kabergolin és a pergolid esetében nagyobb korrigált incidenciarányokról számolt be a billentyűk nem megfelelő záródása miatt kialakuló, tünetekkel járó visszaáramlás terén, szemben a bromokriptinnel és a lizuriddal, illetve a nem ergotszármazék dopaminagonisták közé tartozó pramipexollal és ropirinollal, amelyeknél egyetlen esetet sem jelentettek.

Az ergotalkaloidok által kiváltott fibrózis reakció mechanizmusát még nem tisztázták teljes körűen. Az 5-HT_{2B} receptor agonistáinak stimulálását tekintik a szívbillentyű-elváltozás legvalószínűbb mechanizmusának, bár más mechanizmusok is szerepet játszhatnak benne. Az 5-HT_{2B} receptor agonizmus mértéke az ergotszármazék dopaminagonisták szerint változik, és jól egybeesik a fibrózis események különböző ergotkészítmények esetében megfigyelt incidencia-arányszámával (C. Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006). Nem tisztázott, hogy ez a mechanizmus érvényes-e a nem szívet érintő fibrózis eseményekre is.

A CHMP a 2008. júniusi ülésén arra a következtetésre jutott, hogy a fibrózis események, ezen belül a szívbillentyű-elváltozás kockázatával kapcsolatos bizonyítékok mennyisége nem egyenlő az összes ergotszármazék dopaminagonista tekintetében. A kabergolin és a pergolid esetében kellően megalapozottnak tekintik a fibrózis események fokozott kockázatát. A bromokriptin, a dihidroergokriptin és a lizurid tekintetében a rendelkezésre álló adatok mennyisége alapján nem zárható ki a fokozott kockázat.

A fentiek figyelembevételével a CHMP javasolta a bromokriptint, dihidroergokriptint és lizuridot tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének fenntartását, a termékinformációjuk (alkalmazási előírás és betegtájékoztató) alább ismertetett módosításaival.

- Bromokriptin és dihidroergokriptin esetében:
 - Ellenjavallat a hosszú időn át kezelt és eleve fennálló szívbillentyű-elváltozásban szenvedő betegek számára.
- A bromokriptin esetében:
 - A legnagyobb adag napi 30 mg-ra korlátozása.
- A bromokriptin, dihidroergokriptin és lizurid esetében:
 - Figyelmeztetés a fibrózis lehetséges kockázatáról olyan betegeknél, akik ezeket a gyógyszereket nagy adagokban, hosszú időn át szedik. Ennek a figyelmeztetésnek része az a javaslat, hogy a kezelés alatt végezzék el a betegek fibrózis jeleire irányuló monitorozását.

A kockázat mértékében az ergotszármazék dopaminagonisták között mutatkozó különbségeket figyelembe véve a CHMP azt javasolta, hogy a kabergolinra és a pergolidra különálló véleményt adjanak ki.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSOK ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓK MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKOLÁSA

Mivel:

- A CHMP megvizsgálta a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében a bromokriptint, kabergolint, dihidroergokriptint, lizuridot és pergolidot tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan benyújtott betérjesztést.
- A rendelkezésre álló adatok alapján a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a fibrózis események, ezen belül a szívbillentyű-elváltozás kockázata nem minden ergotszármazék dopaminagonista esetében egyenlő. A bromokriptin, a dihidroergokriptin és a lizurid esetében nem zárható ki a fibrózis, ezen belül a szívbillentyű-elváltozás fokozott kockázata.
- A CHMP ennek következtében a bromokriptint, dihidroergokriptint és lizuridot tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó alkalmazási előírások és betegtájékoztatók vonatkozó részeinek módosítását javasolta (lásd a III. mellékletet).