

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTEK DLA PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ SUBSTANCJI BROMOKRYPTYNA, DIHYDROERGOKRYPTYNA I LIZURYD POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Bromokryptyna, dihydroergokryptyna i lizuryd należą do klasy ergotaminowych agonistów dopaminy, do której zalicza się również kabergolinę i pergolid. Wszystkie substancje czynne uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich.

Środki będące ergotaminowymi agonistami dopaminy są stosowane głównie w leczeniu choroby Parkinsona, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi lekami. Środki te stosowane są również w leczeniu stanów związanych z hiperprolaktynemią, guzów wydzielających prolaktynę oraz w celu zapobiegania mlekotokowi i migrenowym bólom głowy.

Stosowanie ergotaminowych agonistów dopaminy związane było ze zwiększonym ryzykiem występowania włóknienia oraz wad zastawek serca. Działania te były przedmiotem wcześniejszych ocen, które doprowadziły do wdrożenia na szczeblu krajowym środków mających na celu ograniczenie zagrożeń. W ich wyniku produkty medyczne zawierające kabergolinę i pergolid są wskazane dopiero jako leki drugiego rzutu w leczeniu choroby Parkinsona, a ich stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występują choroby zastawek serca.

Zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE wraz z późniejszymi zmianami, w dniu 21 czerwca 2007 r. Wielka Brytania skierowała do CHMP wnioski o przeprowadzenie oceny ryzyka włóknienia i wad zastawek serca związanych ze stosowaniem ergotaminowych agonistów dopaminy oraz o przedstawienie opinii o celowości utrzymania, zmiany, zawieszenia bądź wycofania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wszystkich preparatów należących do tej klasy leków.

CHMP przeanalizował wszystkie informacje dotyczące ryzyka włóknienia i wad zastawek serca pochodzące z badań klinicznych, badań obserwacyjnych oraz spontanicznego zgłaszania działań niepożądanych i udostępnione przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Dane uzyskane dzięki spontanicznemu zgłaszaniu, dotyczące występowania włóknienia, odnoszą się do wszystkich leków z grupy ergotaminowych agonistów dopaminy, a zwłaszcza do stosowania ich w większych dawkach i przez dłuższy czas. Jednakże przypadki uszkodzeń zastawek serca zgłaszane były w odniesieniu do bromokryptyny, kabergoliny, dihydroergokryptyny oraz pergolidu, lecz nie lizurydu. Dane uzyskane dzięki spontanicznemu zgłaszaniu wskazują, że osoby przyjmujące preparaty zawierające kabergolinę i pergolid są bardziej narażone na ryzyko włóknienia i wad zastawek serca, niż pacjenci leczeni bromokryptyną, lizurydem bądź dihydroergokryptyną. Większość zgłaszanych zdarzeń związanych z włóknieniem nie była całkowicie odwracalna, pomimo że obserwowano kliniczną poprawę wynikającą z różnych powodów oraz że w sporadycznych przypadkach włóknienie może ulegać regresji.

Na podstawie danych z badań klinicznych oraz obserwacyjnych udostępnionych przez podmioty odpowiedzialne wiadomo, że nie zgłaszano występowania włóknienia w przypadku bromokryptyny, dihydroergotaminy i lizurydu.

Ryzyko występowania wad zastawek serca u pacjentów przyjmujących agonistów dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona oceniano w czterech głównych badaniach obserwacyjnych (Zanettini i wsp., NEJM, 2007; Schade i wsp., NEJM 2007; Yamamoto i wsp., Neurology 2006; Peralta i wsp., Movement Disorders 2006). Schade i współpracownicy na podstawie przeprowadzonego badania donoszą o występowaniu wyższego wskaźnika współczynników zapadalności (IRR) dla objawowej niedomykalności zastawki w przypadku stosowania kabergoliny i pergolidu w porównaniu z bromokryptyną, lizurydem i nieergotaminowymi agonistami dopaminy: pramipeksolem i ropirinolem, dla których nie zgłaszano występowania podobnych działań.

Dotychczas nie wyjaśniono mechanizmów reakcji włóknienia stymulowanej przez alkaloidy ergotaminy. Przypuszcza się, że najbardziej prawdopodobnym mechanizmem indukującym powstawanie uszkodzeń zastawek jest stymulacja receptorów 5-HT_{2B} przez te substancje. W proces mogą być zaangażowane również inne mechanizmy. Stopień działania agonistycznego w stosunku do receptora 5-HT_{2B} jest różny dla poszczególnych ergotaminowych agonistów dopaminy i odpowiada różnicom w częstości występowania włóknienia w przypadku stosowania różnych preparatów zawierających pochodne ergotaminy (C. Hofmann i wsp., Clin Neuropharmacol, 2006). Pozostaje niejasne, czy ten mechanizm dotyczy również procesów włóknienia w lokalizacjach innych niż serce.

Podczas spotkania w czerwcu 2008 r., CHMP uznał, że ilość danych dotyczących ryzyka włóknienia, z uwzględnieniem zmian zastawkowych, jest odmienna dla różnych ergotaminowych agonistów dopaminy. Stwierdzono, że występowanie podwyższonego ryzyka związanego ze stosowaniem kabergoliny i pergolidu jest w wystarczający sposób potwierdzone. Na podstawie dostępnych danych nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka związanego ze stosowaniem bromokryptyny, dihydroergokryptyny i lizurydu.

W związku z powyższym CHMP zalecił utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających bromokryptynę, dihydroergokryptynę i lizuryd oraz wprowadzenie poprawek do informacji o produkcie (charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka informacyjna), zgodnie z poniższymi ustaleniami.

- Bromokryptyna i dihydroergokryptyna:
 - Stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych długotrwale oraz u osób ze stwierdzoną wcześniej wadą zastawkową serca.
- Informacje dotyczące bromokryptyny powinny zawierać informację o:
 - ograniczeniu maksymalnej dawki do 30 mg/dobę.
- Informacje dotyczące bromokryptyny, dihydroergokryptyny i lizurydu powinny zawierać:
 - ostrzeżenie o potencjalnym zagrożeniu włóknieniem w przypadku pacjentów przyjmujących te leki w wysokich dawkach przed długi czas. Ostrzeżenie to powinno zawierać zalecenie monitorowania pacjentów przyjmujących te leki pod kątem występowania objawów włóknienia.

Biorąc pod uwagę różnice w stopniu ryzyka stwarzanym przez różne substancje należące do grupy ergotaminowych agonistów dopaminy, CHMP zalecił wydanie oddzielnej opinii w odniesieniu do kabergoliny i pergolidu.

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTEK DLA PACJENTA

Zważywszy, że:

- CHMP uznał procedurę arbitrażu zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE wraz z późniejszymi zmianami, przeprowadzoną w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających bromokryptynę, kabergolinę, dihydroergokryptynę, lizuryd i pergolid.
- W świetle dostępnych danych CHMP uznał, że ryzyko rozwoju zwłóknienia, z uwzględnieniem zmian zastawkowych, nie jest równe dla wszystkich ergotaminowych agonistów dopaminy. W odniesieniu do bromokryptyny, dihydroergokryptyny i lizurydu nie można wykluczyć występowania zagrożenia występowaniem włóknienia z uwzględnieniem zmian zastawkowych.
- W rezultacie CHMP zalecił wprowadzenie poprawek do odpowiednich punktów charakterystyk produktu leczniczego oraz ulotek dla pacjenta produktów leczniczych zawierających bromokryptynę, dihydroergokryptynę i lizuryd (zob. Aneks III).