

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 ΚΑΒΕΡΓΟΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΕΡΓΟΛΙΔΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (ΒΛ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Η καβεργολίνη και η περγολίδη ανήκουν στην κατηγορία των αγωνιστών ντοπαμίνης που παράγονται από την ερυσιβώδη ολύρα, στην οποία ανήκουν επίσης και η βρωμοκρυπτίνη, η διϋδροεργοκρυπτίνη και η λισουρίδη. 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 προλακτινώμα, 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.

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. Σε ό,τι αφορά την περγολίδη και την καβεργολίνη, η πλειοψηφία των περιστατικών βαλβιδοπάθειας που αναφέρθηκαν (περίπου τα δύο τρίτα) παρατηρήθηκαν με δόσεις $\geq 3\text{mg}$ / ημέρα.

Περιστατικά ινωτικών αντιδράσεων και βαλβιδοπάθειας έχουν αναφερθεί με την καβεργολίνη και την περγολίδη κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών (ανοιχτή μελέτη και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες). Ωστόσο, οι περισσότερες δοκιμές δεν προέβλεπαν ηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση, γεγονός που δεν επέτρεψε την αξιόπιστη εκτίμηση της συχνότητας εμφάνισης. Οι ΚΑΚ δεν ανέφεραν κανένα περιστατικό για τη βρωμοκρυπτίνη, τη διϋδροεργοκρυπτίνη και τη λισουρίδη. Οι συγκριτικές δοκιμές με αγωνιστές ντοπαμίνης που δεν παράγονται από την ερυσιβώδη ολύρα και με αγωνιστές ντοπαμίνης που παράγονται από την ερυσιβώδη ολύρα είναι σπάνιες.

Τα περισσότερα αναφερθέντα ινωτικά επεισόδια δεν ήταν πλήρως αναστρέψιμα μολονότι παρατηρείται συμπτωματική βελτίωση ποικίλης αιτιολογίας και μπορεί, πράγματι, η ίνωση να υποχωρήσει περιστασιακά.

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 (ειδικότερα σε δόσεις $> 3\text{mg}$ /ημέρα), μεγαλύτερη ρυθμισμένη συχνότητα εμφάνισης (IRR) στη συμπτωματική βαλβιδική παλινδρόμηση σε σύγκριση με τη

βρωμοκρυπτίνη, τη λισουρίδη και τηνπραμιπεξόλη, έναν αγωνιστή ντοπαμίνης μη παραγόμενο από την ερυσιβώδη ολύρα 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 ίδιες 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 προαναφερθέντων, η CHMP εισηγήθηκε τη διατήρηση της άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καβεργολίνη και περγολίδη, με τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος (περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και φύλλο οδηγιών χρήσης), όπως περιγράφονται στη συνέχεια.

- Περιορισμός της μέγιστης δόσης σε 3 mg/ημέρα.
- Ενίσχυση των αντενδείξεων, των προειδοποιήσεων και των προφυλάξεων για χρήση, υπογραμμίζοντας την αναγκαιότητα παρακολούθησης των ασθενών για ενδείξεις ίνωσης, με τη χρήση ηχοκαρδιογραφίας πριν από την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής.
- Συμπερίληψη της καρδιακής βαλβιδοπάθειας (περιλαμβανομένης της παλινδρόμησης) και των σχετικών διαταραχών (περικαρδίτιδα και περικαρδιακή εξίδρωση) ως «πολύ συχνές» ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η CHMP εισηγήθηκε επίσης την υποβολή λεπτομερούς πρωτοκόλλου (ήτοι μελετών χρήσης του φαρμάκου ή ερευνών που πραγματοποιήθηκαν με διασύνδεση αρχείων) από τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας για τη μακροχρόνια παρακολούθηση της τήρησης και της αποτελεσματικότητας των αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

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 τη βρωμοκρυπτίνη, τη διϋδροεργοκρυπτίνη και τη λισουρίδη.

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

Εκτιμώντας τα ακόλουθα,

- Η CHMP εξέτασε την παραπομπή που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βρωμοκρυπτίνη, καβεργολίνη, διϋδροεργοκρυπτίνη, λισουρίδη και περγολίδη,
- Λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων, η επιτροπή συμπέρανε ότι ο κίνδυνος ίνωσης, περιλαμβανομένης της καρδιακής βαλβιδοπάθειας, είναι επαρκώς τεκμηριωμένος για

την καβεργολίνη και την περγολίδη και είναι μεγαλύτερος όταν οι δόσεις υπερβαίνουν τα 3mg/ημέρα. Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι τα συγκεκριμένα φάρμακα ενδείκνυνται ήδη μόνο ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για τη νόσο του Parkinson και αντενδείκνυνται σε ασθενείς με διαπιστωμένη βαλβιδοπάθεια.

- Η CHMP εισηγήθηκε τροποποιήσεις στα σχετικά τμήματα της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καβεργολίνη και περγολίδη (βλ. παράρτημα III).
- Οι όροι χορήγησης των αδειών κυκλοφορίας ορίζονται στο παράρτημα IV.