

## **II. MELLÉKLET**

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

## TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

### A KABERGOLIN ÉS PERGOLID ÉS A KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) Tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

A kabergolin és a pergolid az ergotszármazék dopaminagonisták csoportjába tartozik, csakúgy, mint a bromokriptin, a dihidroergokriptin és a lizurid. 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 spontán jelentések adatai 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 pergolidot és a kabergolint illetően a jelentett szívbillentyű-elváltozásos esetek túlnyomó része (körülbelül kétharmada) a legalább 3 mg/nap adag mellett fordult elő.

A klinikai vizsgálatok (egy nyílt vizsgálat, illetve randomizált, kontrollált vizsgálatok) során fibrózisos reakciókkal és szívbillentyű-elváltozással járó eseteket jelentettek a kabergolin és a pergolid alkalmazása mellett. A legtöbb vizsgálatnak azonban nem volt része az echokardiográfias monitorozás, így nem lehetséges az incidencia-arányszámok megbízható becslése. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai a bromokriptinnel, a dihidroergokriptinnel és a lizuriddal kapcsolatban nem jelentettek ilyen eseteket. Az ergotszármazék és nem ergotszármazék dopaminagonistákat összehasonlító vizsgálatok ritkák.

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.

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 (különösen a 3 mg/nap mennyiséget meghaladó adagoknál) nagyobb korrigált incidencia-arányszámról 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 fibrózisos reakció mechanizmusát még nem tisztázták teljes körűen. Az 5-HT<sub>2B</sub> receptor agonistáinak stimulálását tekintik a szívbillentyű-eltávolítás legvalószínűbb mechanizmusának, bár más mechanizmusok is szerepet játszhatnak benne. Az 5-HT<sub>2B</sub> receptor agonizmus mértéke az ergotszármazék dopaminagonisták szerint változik, és jól egybeesik a fibrózisos események különböző ergotkészítmények esetében megfigyelt incidenciárányyszámával (C. Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006). Nem tisztázott, hogy ez a mechanizmus érvényes-e a nem szívet érintő fibrózisos eseményekre is.

A CHMP a 2008. júniusi ülésén arra a következtetésre jutott, hogy a fibrózisos események, ezen belül a szívbillentyű-eltávolítás kockázatával kapcsolatos bizonyítékok mennyisége nem egyenlő az összes ergotszármazék dopaminagonista tekintetében. A kabergolin és a pergolid esetében kellően megalapozottnak tekintik a fibrózisos 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 kabergolint és pergolidot tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének fenntartását, a termékinformációjuk (alkalmazási előírás és betegtájékoztató) alább ismertetett módosításaival.

- A legnagyobb adag napi 3 mg-ra korlátozása.
- Az ellenjavallatok, figyelmeztetések és az alkalmazásra vonatkozó óvintézkedések megerősítése, kiemelve annak szükségességét, hogy a betegeknél hosszú távú kezelés előtt és a hosszú távú kezelés során rendszeresen echokardiográfiával kell monitorozni a fibrózis jeleit.
- A szívbillentyű-eltávolítás (beleértve a visszaáramlást is) és az ehhez kapcsolódó problémák (pericarditis és pericardialis folyadékgyülem) beillesztése az „igen gyakori” nemkívánatos hatások közé.

A CHMP azt is javasolta, hogy a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai nyújtsanak be részletes vizsgálati tervet (pl. gyógyszerhasználati vizsgálatok vagy adatok összekapcsolásával végzett felmérés) a termékinformációban történt módosítások betartásának és hatékonyságának hosszú távú nyomon követéséről.

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

## **AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSOK, A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT 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 kabergolin és a pergolid esetében kellően megállapítást nyert a fibrózis, ezen belül a szívbillentyű-eltávolítás kockázata, és ez a 3 mg/nap mennyiséget meghaladó adagoknál fokozottabb. A CHMP azt is megállapította, hogy ezek a gyógyszerek eleve kizárólag a Parkinson-betegség másodvonalbeli kezelésére javallottak, és a szívbillentyű-eltávolítást mutató betegeknél ellenjavalltak.

- A CHMP a kabergolint és pergolidot tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó alkalmazási előírások és betegtájékoztatók vonatkozó részeinek módosítását javasolta (lásd a III. mellékletet).
- A forgalomba hozatali engedélyek feltételei a IV. mellékletben szerepelnek.