

## **PŘÍLOHA II**

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ  
O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU  
AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

## VĚDECKÉ ZÁVĚRY

### **CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKŮ BROMOKRYPTINU, DIHYDROERGOKRYPTINU A LISURIDU A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)**

Bromokryptin, dihydroergokryptin a lisurid patří do třídy námelových agonistů dopaminu, které zahrnují také cabergolin a pergolid. Všechny tyto účinné látky jsou registrovány na úrovni členských států.

Skupina námelových dopaminových agonistů je využívána především k léčbě Parkinsonovy choroby, a to buďto samostatně, nebo v kombinaci s dalšími léky. Také se používají k léčbě stavů jako hyperprolaktinémie a prolaktinom a k zástavě kojení či prevenci migrény.

Skupina námelových dopaminových agonistů byla spojena se zvýšeným rizikem chorob vaziva a onemocnění srdečních chlopní. Toho se týkaly předchozí posudky vedoucí k opatřením ke snížení rizik na vnitrostátní úrovni. V důsledku toho byly léčivé přípravky obsahující cabergolin a pergolid indikovány jen jako léčba druhé volby u Parkinsonovy choroby a jejich použití u pacientů s prokázanou chlopenní vadou bylo kontraindikováno.

Dne 21. června 2007 požádalo Spojené království výbor CHMP podle článku 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění, aby bylo přezkoumáno riziko fibrózy a srdeční valvulopatie spojené s užíváním všech námelových agonistů dopaminu a aby výbor poskytl stanovisko, zda rozhodnutí o registraci pro všechny přípravky této třídy má být ponecháno, pozměněno, pozastaveno, nebo staženo.

Výbor CHMP přezkoumal všechny informace týkající se rizika fibrózy a srdeční valvulopatie plynoucí z klinických studií, observačních studií a spontánních hlášení poskytnuté držiteli rozhodnutí o registraci (MAH).

Spontánní případy fibrotizace byly hlášeny u všech námelových agonistů dopaminu, a to především při vyšším dávkování a po déletrvající léčbě. Případy valvulopatie byly nicméně hlášeny po užívání bromokryptinu, cabergolinu, dihydroergokryptinu a pergolidu, nikoliv však po lisuridu. Z údajů ze spontánních hlášení celkově vyplývá, že osoby užívající cabergolin a pergolid jsou více ohroženy vznikem fibrózy a valvulopatie než osoby užívající bromokryptin, lisurid či dihydroergokryptin. Většina hlášených případů fibróz nebyla zcela vratná, přestože se z různých důvodů projevuje zmírnění příznaků a občas fibróza může i ustoupit.

Držiteli rozhodnutí o registraci nebyly hlášeny žádné případy fibróz pro bromokryptin, dihydroergokryptin a lisurid vyplývající z klinických a observačních studií.

Ve čtyřech hlavních observačních studiích se zkoumalo riziko srdeční valvulopatie u pacientů léčených agonisty dopaminu pro Parkinsonovu chorobu (Zanettini a kol., NEJM, 2007; Schade a kol., NEJM 2007; Yamamoto a kol., Neurology 2006; Peralta a kol., Movement Disorders 2006). V Schadově studii se udával vyšší upravený poměr výskytu (IRR) symptomatické valvulární regurgitace pro cabergolin a pergolid ve srovnání s bromokryptinem, lisuridem a nenámelovými agonisty dopaminu, pramipexolem a ropirinolem, u nichž nebyly hlášeny žádné případy.

Mechanismy fibrotických reakcí vyvolaných námelovými alkaloidy dosud nebyly zcela objasněny. Stimulace agonistů receptorů 5-HT<sub>2B</sub> se považuje za nejpravděpodobnější mechanismus, který vyvolává srdeční valvulopatii, i když se na ní mohou podílet i další mechanismy. Stupeň blokády receptorů 5-HT<sub>2B</sub> se u jednotlivých námelových agonistů dopaminu liší a dobře odpovídá rozdílům výskytu fibrotizace u různých námelových přípravků (C. Hofmann a kol., Clin Neuropharmacol 2006). Není jasné, zda se tento mechanismus podílí také na fibrotizaci jiné než srdeční tkáně.

Na svém zasedání v červnu 2008 dospěl výbor CHMP k závěru, že průkaz rizika fibrotizace, včetně valvulopatie, se u různých námelových agonistů dopaminu liší. U cabergolinu a pergolidu se považuje zvýšené riziko fibrotizace za skutečně prokázané. U bromokryptinu, dihydroergokryptinu a lisuridu nemůže být vzhledem k dostupnému množství důkazů zvýšené riziko vyloučeno.

Vzhledem k výše uvedenému doporučil výbor CHMP ponechat rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující bromokryptin, dihydroergokryptin a lisurid a zároveň doplnit jejich informace o přípravku (souhrn údajů o přípravku a příbalová informace), jak je uvedeno níže:

- Pro bromokryptin a dihydroergokryptin:
  - Kontraindikace u pacientů, kteří jsou léčeni dlouhodobě, a u pacientů s předchozí srdeční valvulopatií.
- Pro bromokryptin:
  - Omezení maximální denní dávky na 30 mg.
- Pro bromokryptin, dihydroergokryptin a lisurid:
  - Upozornění na případné riziko fibrózy u pacientů užívajících tyto léčivé přípravky dlouhodobě ve vysokých dávkách. Doplnit toto upozornění o doporučení sledovat známky fibrózy u pacientů během léčby.

Vzhledem k rozdílům v úrovni rizika mezi jednotlivými námelovými agonisty dopaminu výbor CHMP doporučil, aby bylo vydáno samostatné stanovisko pro cabergolin a pergolid.

#### **ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH**

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CHMP vzal v potaz řízení podle článku 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění pro léčivé přípravky obsahující bromokryptin, cabergolin, dihydroergokryptin, lisurid a pergolid,
- s ohledem na dostupné údaje výbor dospěl k názoru, že riziko fibrózy, včetně srdeční valvulopatie, se u jednotlivých námelových agonistů dopaminu liší; u bromokryptinu, dihydroergokryptinu a lisuridu nemůže být zvýšené riziko vzniku fibrózy, včetně srdeční valvulopatie, vyloučeno,
- výbor CHMP doporučil doplnit příslušné části souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace u léčivých přípravků obsahujících bromokryptin, dihydroergokryptin a lisurid (viz příloha III).