

## **II LISA**

### **EUROOPA RAVIAMETI TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTETE JA PAKENDITE INFOLEHTEDE MUUTMISE ALUSED**

## TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

### **BROMOKRIPTIINI, DIHÜDROERGOKRÜPTIINI JA LISURIIDI NING SEOTUD NIMETUSTE (vt I LISA) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE**

Bromokriptiin, dihüdroergokrüptiin ja lisuriid kuuluvad tungalteraalkaloididest dopamiiniagonistide klassi, mis sisaldab ka kabergoliini ja pergoliidi. Kõigil toimeainetel on liikmesriikides ka müügiluba.

Tungalteraalkaloididest dopamiiniagoniste kasutatakse peamiselt Parkinsoni tõve raviks nii monoterapiapana kui ka kombinatsioonis teiste ravimitega. Neid kasutatakse ka selleks, et ravida teatud seisundeid, sh hüperprolaktineemiat ja prolaktinoomi, ning ennetada laktatsiooni ja migreeni.

Tungalteraalkaloididest dopamiiniagoniste on seostatud fibrootiliste muutuste ja südame klapiirikete suurenenud tekkeriskiga. Seda on varasemates ülevaadetes uuritud, mille järel on liikmesriikide tasandil võetud kasutusele riski vähendavad meetmed. Seetõttu on kabergoliini ja pergoliidi sisaldavad ravimid näidustatud Parkinsoni tõve raviks üksnes teise valiku ravimitena ja nende kasutamine südame klapiirikkega patsientide ravis on vastunäidustatud.

21. juunil 2007 palus Ühendkuningriik muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel inimravimite komiteel hinnata tungalteraalkaloididest dopamiiniagonistidega seotud fibroosi ja kardiaalse valvulopaatia riski ning esitada aramus selle kohta, kas kõigi sellesse klassi kuuluvate ravimite müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta.

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik müügiloa hoidjate esitatud andmed fibroosi ja kardiaalse valvulopaatia tekkeriski kohta, mis pärinesid kliinilistest ja jälgimisuuringutest ning kõrvalnähtude kohta laekunud teadetest.

Üksikuid fibrootiliste reaktsioonide juhte täheldati kõigi tungalteraalkaloididest dopamiiniagonistide kasutamisel ning eelkõige suurte annuste ja pika raviperioodi korral. Samas täheldati valvulopaatia juhte bromokriptiini, kabergoliini, dihüdroergokrüptiini ja pergoliidi, kuid mitte lisuriidi kasutamisel. Üldiselt viitavad kõrvalnähtude kohta laekunud teadete andmed sellele, et isikutel, kes kasutavad kabergoliini ja pergoliidi, on fibrootiliste häirete ja valvulopaatia tekkerisk suurem kui nendel, kes kasutavad bromokriptiini, lisuriidi või dihüdroergokrüptiini. Enamik täheldatud fibrootilistest häiretest ei olnud täielikult pöörduvad, kuid erinevate põhjustel vähenevad sümptomid aja jooksul ja üksikjuhtudel taandareneb fibroos täielikult.

Bromokriptiini, dihüdroergokrüptiini ja lisuriidi korral müügiloa hoidjad kliinilistes uuringutes ega jälgimisuuringutes fibrootilisi reaktsioone ei täheldanud.

Kardiaalse valvulopaatia riski dopamiiniagonistidega ravitud Parkinsoni tõve haigetel on hinnatud neljas ulatuslikumas jälgimisuuringus (Zanettini jt, NEJM, 2007; Schade jt, NEJM 2007; Yamamoto jt, Neurology 2006; Peralta jt, Movement Disorders 2006). Schade jt leidsid, et kabergoliini ja pergoliidi kasutamine oli seotud sümptomaatilise valvulaarse regurgitatsiooni suurema kohandatud esinemissageduse suhtega (IRR) kui bromokriptiini, lisuriidi või mittetungalteraalkaloididest dopamiiniagonistide pramipeksooli ja ropinirooli kasutamine, mille korral sellist toimet ei täheldatud.

Tungalteraalkaloididest tingitud fibrootilise reaktsiooni tekkemehhanism ei ole päris selge. Kõige tõenäolisemaks kardiaalset valvulopaatiat põhjustavaks mehhanismiks peetakse 5-HT<sub>2B</sub> retseptorite agonistide stimuleerimist, ehkki sellega võivad olla seotud ka muud mehhanismid. 5-HT<sub>2B</sub> retseptorite agonismi määr eri tungalteraalkaloididest dopamiiniagonistide korral varieerub ja andmed ühtivad eri tungalteraalkaloidide kasutamisel tekkiva fibrootiliste tüsistuste esinemissageduse erinevusega (C. Hoffmann jt, Clin Neuropharmacol, 2006). Kas see mehhanism etendab osa ka mittekardiaalsete fibrootiliste tüsistuste tekkes, ei ole siiani selge.

Inimravimite komitee tegi 2008. aasta juuni koosolekul järelduse, et fibrootiliste tüsistuste, sealhulgas valvulopaatia riski tõendavaid andmeid on eri tungalteraalkaloididest dopamiiniagonistide kohta erineval määral. Kabergoliini ja pergoliidi korral on fibrootiliste tüsistuste suurenenud risk tõendatud. Bromokriptiini, dihüdroergokrüptiini ja lisuriidi korral ei saa olemasolevate andmete põhjal suurenenud riski välistada.

Ülaltoodut arvesse võttes soovitas inimravimite komitee bromokriptiini, dihüdroergokrüptiini ja lisuriidi sisaldavate ravimite müügiloa säilitada ja viia nende ravimite tooteinfosse (ravimi omaduse kokkuvõtte ja pakendi infoleht) järgmised muudatused:

- Bromokriptiini ja dihüdroergokrüptiini kohta:
  - Vastunäidustatud patsientide pikaajaliseks raviks ja südameklapirikete korral.
- Bromokriptiin
  - Suurim lubatud annus ööpäevas on 3 mg.
- Bromokriptiin, dihüdroergokrüptiin ja lisuriid
  - Hoiatada fibroosi võimaliku tekkeriski eest patsiente, kes kasutavad neid ravimeid suurtes annustes ja pika perioodi jooksul. See hoiatus sisaldab soovitusi ravi ajal patsientide jälgimiseks fibroosinähtude suhtes.

Eri tungalteraalkaloididest dopamiiniagonistide erineva riskitaseme tõttu soovitas inimravimite komitee kabergoliini ja pergoliidi kohta välja anda eraldi arvamuse.

## **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTETE JA PAKENDI INFOLEHTEDE MUUTMISE ALUSED**

Arvestades, et

- inimravimite komitee kaalus muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel tehtud esildist bromokriptiini, kabergoliini, dihüdroergokrüptiini, lisuriidi ja pergoliidi sisaldavate ravimite kohta.
- Olemasolevatele andmetele tuginedes leidis inimravimite komitee, et fibrootiliste häirete (sh valvulopaatia) tekkerisk ei ole kõigi ergotamiini derivaatidest dopamiini agonistide puhul võrdne. Bromokriptiini, dihüdroergokrüptiini ja lisuriidi kasutamisel ei saa fibroosi (sh kardiaalse valvulopaatia) tekkeriski suurenemist välistada.
- Kokkuvõtteks soovitas inimravimite komitee teha bromokriptiini, dihüdroergokrüptiini ja lisuriidi sisaldavate ravimite omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehtede vastavatesse jaotistesse muudatused (vt III lisa).