

LIITE II

**EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET
VALMISTEYHTEENVETOJEN JA PAKKAUSSELOSTEIDEN MUUTTAMISELLE**

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE BROMOKRIPTIINIÄ, DIHYDROERGOKRYPTIINIÄ JA LISURIDIA SEKÄ NIIDEN RINNAKKAISNIMIÄ (KATSO LIITE I)

Bromokriptiini, dihydroergokriptiini ja lisuridi kuuluvat torajyväjohdannaisten dopamiiniagonistien luokkaan, johon kuuluvat myös kabergoliini ja pergolidi. Kaikki vaikuttavat aineet on hyväksytty jäsenvaltioiden tasolla.

Torajyväpohjaisia dopamiiniagonisteja käytetään pääasiassa Parkinsonin taudin hoitoon, joko yksin tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. Niitä käytetään myös eri tilojen, kuten hyperprolaktinemian ja prolaktinooman, hoitoon sekä maidonerityksen ja migreenin ehkäisemiseen.

Torajyväpohjaisiin dopamiiniagonisteihin on yhdistetty kasvanut sidekudoshäiriöiden ja sydänlähän sairauksien riski. Tätä on tarkasteltu aikaisemmin, mikä on johtanut riskiä minimoiviin toimiin kansallisella tasolla. Tämän seurauksena kabergoliinia ja pergolidia sisältäviä lääkevalmisteita käytetään vain Parkinsonin taudin toissijaisena hoitona ja lääkkeiden käyttö on vasta-aiheinen potilailla, joilla on läppäongelmia.

21.6.2007 Yhdistynyt kuningaskunta pyysi direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, mukaisesti lääkevalmistekomiteaa arvioimaan kaikkien torajyväjohdannaisten dopamiiniagonistien käyttöön liittyvää fibroosin ja sydänlähppäongelmien riskiä ja antamaan lausunnon siitä, pitäisikö luokkaan sisältyvien kaikkien valmisteiden myyntiluvat säilyttää, muuttaa, keskeyttää vai peruuttaa.

Lääkevalmistekomitea tutustui kaikkiin myyntiluvan haltijoiden toimittamiin fibroosin ja sydänlähppäongelmien riskiä koskeviin tietoihin, jotka oli saatu kliinisistä kokeista, seurantatutkimuksista sekä spontaaneista ilmoituksista.

Spontaaneja ilmoituksia fibroosireaktioista tehtiin kaikista torajyväpohjaisista dopamiiniagonisteista, erityisesti suurilla annoksilla ja pitkän hoitojakson jälkeen. Sen sijaan sydämen läppäongelmista ilmoitettiin bromokriptiinistä, kabergoliinista, dihydroergokriptiinistä ja pergolidista mutta ei lisuridista. Kaiken kaikkiaan tiedot spontaaneista ilmoituksista viittaavat siihen, että karbergoliina ja pergolidia käyttävillä henkilöillä on suurempi sidekudos- ja sydänlähppäongelmien riski kuin bromokriptiinia, lisuridia tai dihydroergokriptiiniä käyttävillä potilailla. Enemmistö ilmoitetuista fibroositapauksista ei ollut kokonaan parannettavissa; oireiden helpottumista tapahtuu eri syistä ja joskus fibroosi voi myös taantua.

Bromokriptiinin, dihydroergotamiinin ja lisuriden osalta myyntiluvan haltijat eivät ilmoittaneet fibroositapauksista kliinisten kokeiden tai seurantatutkimusten perusteella.

Neljässä seurantatutkimuksessa tarkasteltiin sydänlähppäongelmien riskiä potilailla, jotka saivat dopamiiniagonisteja Parkinsonin taudin hoitoon (Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006). Schade-tutkimuksessa ilmoitettiin oireellisen lähppävuodon korkeammasta korjatun esiintyvyyden suhteesta (IRR) kabergoliinin ja pergolidin osalta verrattuna bromokriptiiniin, lisuridiin ja ei-torajyväpohjaisiin dopamiiniagonisteihin pramipeksoliin ja ropiniroliin, joihin liittyvistä tapauksista ei tullut yhtään ilmoitusta.

Torajyvääkaloideilla aikaansaattujen sidekudosreaktioiden mekanismeja ei ole vielä täysin selvitetty. 5-HT_{2B}-reseptoriagonistien stimulointia pidetään todennäköisimpänä mekanismina, joka aiheuttaa sydänlähppäongelmia, vaikka asiaan voi liittyä muita mekanismeja. 5-HT_{2B}-reseptoriagonismin aste vaihtelee torajyväpohjaisesta dopamiiniagonistista toiseen ja sopii hyvin eroihin fibroottisten tapahtumien esiintyvyydessä eri torajyvätuotteiden kohdalla (C.Hofmann et al., Clin Neuropharmacol,

2006). On epäselvää, koskeeko tämä mekanismi myös muita kuin sydämeen liittyviä fibroositapauksia.

Kesäkuun 2008 kokouksessaan lääkevalmistekomitea esitti johtopäätöksensä, että todisteiden määrä fibroositapausten riskistä, läppäongelmat mukaan lukien, ei ole sama kaikkien torajyvähypohjaisten dopamiiniagonistien osalta. Karbergoliinin ja pergolidin suurempaa fibroositapausten riskiä pidetään selvästi osoitettuna. Bromokriptiinin, dihydroergokriptiinin ja lisuridin osalta suurempaa riskiä ei voi sulkea pois käytettävissä olevan todistemäärän perusteella.

Edellisen valossa lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan säilyttämistä bromokriptiinia, dihydroergokriptiinia ja lisuridia sisältäville lääkevalmisteille edellyttäen, että niiden tuotetietoja (valmisteyhteenveto ja pakkausseloste) muutetaan seuraavasti.

- Bromokriptiini ja dihydroergokriptiini:
 - Vasta-aihe sellaisille potilaille, jotka saavat pitkäaikaishoitoa ja joilla on aiemmin todettu läppävika.
- bromokriptiini:
 - päivittäisen enimmäisannoksen rajoittaminen 30 mg/päivä.
- bromokriptiini, dihydroergokriptiini ja lisuridi:
 - Varoitus mahdollisesta fibroosin riskistä potilailla, jotka ottavat näitä lääkkeitä suuria annoksia pitkän ajan kuluessa. Tämä varoitus sisältää suositukset potilaiden seurannasta fibroosin merkkien suhteen hoidon aikana.

Ottaen huomioon erot eri torajyvähypohjaisten dopamiiniagonistien riskitasossa lääkevalmistekomitea suositteli erillisen lausunnon antamista kabergoliinista ja pergolidista.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVETOJEN JA PAKKAUSSELOSTEIDEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon

- lääkevalmistekomitea tutki muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti tehdyn lausuntopyyntöön bromokriptiinia, kabergolinia, dihydroergokriptiiniä, lisuridia ja pergolidia sisältävistä lääkevalmisteista.
- käytettävissä olevien tietojen valossa lääkevalmistekomitea esitti johtopäätöksensä, että fibroositapausten riski, läppäongelmat mukaan lukien, ei ole sama kaikille torajyvähypohjaisille dopamiiniagonisteille; bromokriptiinin, dihydroergokriptiinin ja lisuridin osalta kasvanutta fibroosin riskiä, läppäongelmat mukaan lukien, ei voi sulkea pois.
- lääkevalmistekomitea suositteli muutoksia bromokriptiinia, dihydroergokriptiiniä ja lisuridia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenveton ja pakkausselosteen asiaankuuluviin kohtiin (katso liite III).