

## **II PRIEDAS**

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO  
CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKŲ IR PAKUOTĖS LAPELIŲ PATAISŲ PAGRINDAS**

## MOKSLINĖS IŠVADOS

### **BROMOKRIPTINO, DIHIDROERGOKRIPTINO, LIZURIDO IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ MOKSLINIO VERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA (ŽIŪRĖTI I PRIEDA)**

Bromokriptinas, dihidroergokriptinas ir lizuridas priklauso skalsių kilmės dopamino agonistų klasei, kuriai taip pat priklauso kabergolinas ir pergolidas. Visos šios veikliosios medžiagos patvirtintos valstybių narių lygiu.

Skalsių kilmės dopamino agonistai daugiausia naudojami Parkinsono ligai gydyti vieni arba derinami su kitais vaistais. Jie taip pat naudojami hiperprolaktinemijai ir prolaktinomai gydyti bei laktacijos ir migrenos profilaktikai.

Skalsių kilmės dopamino agonistai siejami su padidėjusia fibrozinių pakitimų ir širdies vožtuvų ligų rizika. Dėl šios priežasties atliktos ankstesnės peržiūros ir imtos taikyti nacionalinės rizikos mažinimo priemonės. Todėl vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra kabergolino ir pergolido, yra tik antrojo pasirinkimo vaistai Parkinsono ligai gydyti, ir jų naudojimas kontraindikuotinas pacientams, turintiems širdies vožtuvų veiklos sutrikimų požymių.

2007 m. birželio 21 d. JK paprašė Žmonėms skirtų vaistų komiteto pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį peržiūrėti fibrozės ir širdies valvulopatijos riziką, susijusią su visų skalsių kilmės dopamino agonistų vartojimu, ir nurodyti, ar, jo manymu, šios klasės preparatų rinkodaros teisių galiojimą reikėtų palikti, pakeisti, sustabdyti ar panaikinti.

Žmonėms skirtų vaistų komitetas peržiūrėjo visą rinkodaros teisių turėtojų pateiktą klinikinių tyrimų, stebėjimo tyrimų ir savanoriškų pranešimų informaciją apie fibrozę ir valvulopatiją.

Atskiri fibrozinių reakcijų atvejai pastebėti su visais skalsių kilmės dopamino agonistais, ypač kai jie buvo vartojami didelėmis dozėmis ir po ilgo gydymo laikotarpio. Tačiau valvulopatija pasireiškė tik vartojant bromokriptiną, kabergoliną, dihidroergokriptiną ir pergolidą, bet ne lizuridą. Apskritai savanoriškų pranešimų duomenys rodo, kad kabergoliną ir pergolidą vartojantiems tiriamiesiems fibrozinių pakitimų ir valvulopatijos rizika yra didesnė nei bromokriptiną, lizuridą ar dihidroergokriptiną vartojantiems tiriamiesiems. Dauguma nustatytų fibrozinių pakitimų buvo nevysiškai grįžtami, nors dėl įvairių priežasčių simptominis pagerėjimas pasireiškia ir kartais fibrozė iš tiesų gali regresuoti.

Rinkodaros teisės turėtojai atlikdami bromokriptino, dihidroergotamino ir lizurido klinikinius ar stebėjimo tyrimus fibrozinių pakitimų nenustatė.

Keturiuose stebėjimo tyrimuose buvo tiriama širdies valvulopatijos rizika pacientams, dopamino agonistais gydytiems nuo Parkinsono ligos (*Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006*). *Schade* tyrime nustatytas didesnis koreguotas simptominės regurgitacijos per vožtuvus atvejų skaičius vartojant kabergoliną ir pergolidą, palyginti su bromokriptinu ir lizuridu ir ne skalsių kilmės dopamino agonistu pramipeksoliu ir ropirinoliu, kuriuos skiriant tokių atvejų nenustatyta.

Skalsių alkaloidų sukeliamų fibrozinių reakcijų mechanizmas kol kas galutinai neišaiškintas. 5-HT<sub>3B</sub> receptorių agonistų stimuliacija laikoma labiausiai tikėtiniu valvulopatiją sukeliančiu mechanizmu, nors galimi ir kiti mechanizmai. Įvairių skalsių kilmės dopamino agonistų 5-HT<sub>2B</sub> receptorių agonizmo laipsniai skiriasi ir gerai atspindi fibrozinių pakitimų pasitaikymo dažnumo skirtumus, būdingus įvairiems skalsių preparatams (*C. Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006*). Ar šis mechanizmas taip pat būdingas ne širdiniams fibroziniams pakitimams, neaišku.

2008 m. posėdyje Žmonėms skirtų vaistų komitetas padarė išvadą, kad įrodymų apie fibrozių pakitimų, įskaitant valvulopatiją, kiekis nėra vienodas visiems skalsių kilmės dopamino agonistams. Padidėjusi fibrozių pakitimų rizika karbergolino ir pergolido atveju laikoma gerai įrodyta. Remiantis esamais įrodymais negalima atmesti padidėjusios rizikos bromokriptino, dihidroergokriptino ir lizurido atveju.

Atsižvelgdamas į minėtus faktus, Žmonėms skirtų vaistų komitetas rekomendavo palikti galioti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bromokriptino, dihidroergokriptino ir lizurido, rinkodaros teisę ir informaciją apie preparatą (preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį) pakeisti taip:

- Bromokriptinas ir dihidroergokriptinas:
  - Kontraindikuotinas ilgai gydomiems ir širdies vožtuvų patologija sergantiems pacientams.
- Bromokriptino:
  - apriboti didžiausią leistiną dozę iki 30 mg per parą;
- Bromokriptino, dihidroergokriptino ir lizurido:
  - įspėti dėl galimos fibrozės rizikos pacientams, vartojantiems šiuos vaistus didelėmis dozėmis ilgą laiką. Šis įspėjimas turėtų apimti rekomendaciją gydymo metu stebėti fibrozės požymius.

Atsižvelgdamas į skalsių kilmės dopamino agonistų rizikos laipsnių skirtumus, Žmonėms skirtų vaistų komitetas rekomendavo parengti atskirą nuomonę dėl kabergolino ir pergolido.

## **PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKŲ, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIŲ PATAISŲ PAGRINDAS**

Kadangi

- Žmonėms skirtų vaistų komitetas apsvarstė pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį pateiktą paraišką dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bromokriptino, kabergolino, dihidroergokriptino, lizurido ir pergolido;
- atsižvelgdamas į turimus duomenis, Komitetas padarė išvadą, kad fibrozių reiškinių, taip pat valvulopatijos, rizika nėra vienoda visiems skalsių kilmės dopamino agonistams ir negalima atmesti padidėjusios fibrozės, taip pat širdies valvulopatijos, rizikos bromokriptino, dihidroergokriptino ir lizurido atveju;
- Žmonėms skirtų vaistų komitetas rekomendavo papildyti atitinkamus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bromokriptino, dihidroergokriptino ir lizurido, preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelių skyrius (žr. III priedą).