

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA UN LIETOŠANAS
PAMĀCĪBAS IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA
(*EMEA*)**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

BROMOKRIPTĪNA, DIHIDROERGOKRIPTĪNA UN LIZURĪDA, KĀ ARĪ SAISTĪTO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJAIS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)

Bromokriptīns, dihidroergokriptīns un lizurīds ir melno graudu (*Claviceps purpurea*) klases dopamīna agonisti, šajā klasē ir arī kabergolīns un pergolīds. Visas aktīvās vielas ir reģistrētas dalībvalstīs.

No melnajiem graudiem iegūtos dopamīna agonistus galvenokārt lieto Parkinsona slimības ārstēšanai vai nu vienus pašus, vai kopā ar citām zālēm. Tos lieto arī, lai ārstētu tādas saslimstības kā hiperprolaktinēmiju un prolaktinomu, kā arī, lai novērstu laktāciju un migrēnu.

No melnajiem graudiem iegūtie agonisti ir saistīti ar palielinātu fibrozu saslimstību un sirds vārstuļu slimību risku. Iepriekš ir veiktas pārbaudes, kā rezultātā valstu līmenī veikti riska samazināšanas pasākumi. Tādējādi kabergolīnu un pergolīdu saturošas zāles tiek indicētas tikai kā sekundāra Parkinsona slimības terapija, un to lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar vārstuļu slimību pazīmēm.

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu 2007. gada 21. jūnijā Apvienotā Karaliste lūdza Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (*CHMP*) pārskatīt fibrozes un sirds vārstuļu slimību risku, kas ir saistīts ar visu no melnajiem graudiem iegūto dopamīna agonistu lietošanu, un sniegt atzinumu par to, vai visu šīs klases zāļu reģistrācijas apliecības jāsaglabā, jāizmaina, jāaptur vai jāanulē.

CHMP pārskatīja visu reģistrācijas apliecību īpašnieku (*RAĪ*) sniegto informāciju par fibrozes un sirds vārstuļu slimību risku, kas bija pieejama klīniskajos izmēģinājumos, novērošanas pētījumos un brīvprātīgās atskaitēs.

Tika ziņots par spontānu fibrozu reakciju gadījumiem attiecībā uz visiem no melnajiem graudiem iegūtiem dopamīna agonistiem, īpaši, ja tie lietoti lielās devās un pēc ilgstošas ārstēšanās. Taču attiecībā uz bromokriptīnu, kabergolīnu, dihidroergokriptīnu un pergolīdu tika ziņots par dažiem gadījumiem, bet attiecībā uz lizurīdu šādu ziņojumu nebija. Kopumā brīvprātīgo atskaišu dati liecina, ka personas, kas lieto kabergolīnu un pergolīdu, ir pakļautas lielākam fibrozes un vārstuļu slimību rašanās riskam nekā personas, kas lieto bromokriptīnu, lizurīdu vai dihidroergokriptīnu. Lielākā daļa ziņoto fibrozes gadījumu nebija pilnīgi atgriezeniski, lai gan vairāku iemeslu dēļ bija vērojama simptomātiskā uzlabošanās un dažos gadījumos fibroze patiešām var regresēt.

Attiecībā uz bromokriptīnu, dihidroergokriptīnu un lizurīdu *RAĪ* neziņoja ne par vienu fibrozes gadījumu, kas būtu konstatēts klīniskajās pārbaudēs vai novērošanas pētījumos.

Četros galvenajos novērošanas pētījumos aplūkoja sirds vārstuļu slimību risku pacientiem, kam Parkinsona slimība tika ārstēta ar dopamīna agonistiem (*Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006*). *Schade* pētījumā tika ziņots par lielāku standartizēto saslimstības rādītāju (*IRR*) simptomātiskai vārstuļu regurgitācijai pēc kabergolīna un pergolīda (īpaši pie devām, kas pārsniedza 3mg/dienā) salīdzinājumā ar bromokriptīnu, lizurīdu un dopamīna agonistiem, pramipeksolu un ropinirolu, kas nav izgatavoti no melnajiem graudiem un par kuriem netika ziņots.

Fibrozo reakciju, kuru rašanos veicina melno graudu alkaloīdi, mehānisms vēl nav pilnīgi izskaidrots. *5-HT2B* receptora agonistu stimulācija tiek uzskatīta par visticamāko mehānismu, kas veicina sirds vārstuļu slimības, lai gan var būt iesaistīti arī citi mehānismi. *5-HT2B* receptora agonisma pakāpe atšķiras no melnajiem graudiem iegūto dopamīna agonistu starpā un atbilst dažādu no melnajiem graudiem iegūto zāļu izraisīto fibrozes gadījumu saslimstības biežuma atšķirībām (*C.Hofmann et al.,*

Clin Neuropharmacol, 2006). Nav skaidrs, vai šis mehānisms attiecas arī uz fibrozes gadījumiem, kas nav saistīti ar sirdi.

Savā sanāksmē 2008. gada jūnijā *CHMP* secināja, ka pierādījumu skaits par fibrozes gadījumu, tostarp vārstuļu slimību, risku nav vienāds visiem dopamīna agonistiem, kas iegūti no melnajiem graudiem. Attiecībā uz kabergolīnu un pergolīdu ir konstatēts palielināts fibrozes gadījumu risks. Attiecībā uz bromokriptīnu, dihidroergokriptīnu un lizurīdu nevar izslēgt palielinātu risku, balstoties uz pieejamo pierādījumu skaitu.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *CHMP* ierosināja saglabāt reģistrācijas apliecības zālēm, kas satur bromokriptīnu, dihidroergokriptīnu un lizurīdu, izdarot sekojošus grozījumus informācijā par zālēm (zāļu aprakstā un lietošanas pamācībā):

- Attiecībā uz bromokriptīnu un dihidroergokriptīnu:
 - Kontraindikācija pacientiem, kas ārstēti ilgstoši un kam pirms terapijas ir konstatēti sirds vārstuļu darbības traucējumi.
- bromokriptīnam:
 - maksimālās devas ierobežošana līdz 30 mg dienā;
- bromokriptīnam, dihidroergokriptīnam un lizurīdam:
 - brīdinājums par iespējamu fibrozes risku pacientiem, kas ilgstoši lieto šīs zāles lielās devās. Šis brīdinājums ietver ieteikumu uzraudzīt, vai pacientiem ārstēšanas laikā neparādās fibrozes simptomi.

Ņemot vērā riska pakāpes atšķirības no melnajiem graudiem iegūto dopamīna agonistu vidū, *CHMP* ierosināja izstrādāt atsevišķu atzinumu par kabergolīnu un pergolīdu.

PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBAS IZMAIŅĀM

Tā kā

- *CHMP* veica pārskatīšanu saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu par zālēm, kas satur bromokriptīnu, kabergolīnu, dihidroergokriptīnu, lizurīdu un pergolīdu,
- ņemot vērā pieejamos datus, komiteja secināja, ka fibrozes gadījumu, tostarp vārstuļu slimību, risks nav vienāds visiem dopamīna agonistiem, kas iegūti no melnajiem graudiem. Attiecībā uz bromokriptīnu, dihidroergokriptīnu un lizurīdu nevar izslēgt palielinātu fibrozes, arī sirds vārstuļu slimību risku,
- tādēļ *CHMP* ierosināja veikt grozījumus attiecīgajās bromokriptīnu, dihidroergokriptīnu un lizurīdu saturošo zāļu apraksta un zāļu lietošanas pamācības daļās (skatīt III pielikumu).