

PRÍLOHA II

**ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNOCH
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍSOMNÝCH INFORMÁCIÁCH PRE
POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA PRÍPRAVKOV BROMOKRIPTÍN, DIHYDROERGOKRYPTÍN A LIZURID A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Bromokriptín, dihydroergokryptín a lizurid patria do skupiny agonistov dopamínu odvodených od ergotu, do ktorej patrí aj kabergolín a pergolid. Všetky účinné látky sú schválené na úrovni členských štátov.

Agonisti dopamínu odvodení od ergotu sa používajú hlavne na liečbu Parkinsonovej choroby, buď ako monoterapia, alebo v kombinácii s inými liekmi. Používajú sa aj na liečbu ochorení ako hyperprolaktinémia a prolaktinóma a na zabránenie laktácie a migrény.

Agonisti dopamínu odvodení od ergotu boli spojení so zvýšeným rizikom fibrotických porúch a valvulárnej (chlopňovej) choroby srdca. Toto bolo predmetom predchádzajúcich posúdení, ktoré viedli k opatreniam na minimalizáciu rizík na národnej úrovni. V dôsledku toho sú lieky obsahujúce kabergolín a pergolid indikované len ako liečba 2. línie Parkinsonovej choroby a ich použitie je kontraindikované u pacientov s preukázanými problémami chlopní.

Dňa 21. júna 2007 Spojené kráľovstvo požiadalo výbor CHMP, aby v zmysle článku 31 smernice 2001/83/ES, v znení zmien a doplnení, posúdil riziko fibrózy a srdcovej valvulopatie spojenej s použitím všetkých agonistov dopamínu odvodených od ergotu, a poskytol stanovisko k tomu, či povolenia na uvedenie na trh majú byť zachované, zmenené, pozastavené alebo stiahnuté.

Výbor CHMP posúdil všetky informácie, ktoré mu poskytli držitelia povolení na uvedenie na trh o riziku fibrózy a srdcovej valvulopatie z klinických skúšaní, pozorovacích štúdií a spontánnych hlásení.

Spontánne prípady fibrotických reakcií boli hlásené pre všetkých agonistov dopamínu odvodených od ergotu, najmä pri vysokých dávkach a dlhodobej liečbe. Prípady valvulopatie boli však hlásené pre bromokriptín, kabergolín, dihydroergokryptín a pergolid, no nie pre lizurid. Údaje zo spontánnych hlásení celkovo naznačujú, že pacienti, ktorí používajú kabergolín a pergolid majú väčšie riziko fibrotických udalostí a valvulopatie ako pacienti používajúci bromokriptín, lizurid alebo dihydroergokryptín. Väčšina hlásených udalostí fibrózy nebola úplne reverzibilná, hoci k symptomatickému zlepšeniu z rôznych príčin došlo a určite príležitostne môže dôjsť k regresii fibrózy.

Držitelia povolení na uvedenie na trh nehlásili žiadne prípady fibrotických udalostí pre bromokriptín, dihydroergotamín a lizurid.

Štyri hlavné pozorovacie štúdie zamerané na riziko srdcovej valvulopatie u pacientov liečených agonistami dopamínu na Parkinsonovu chorobu (Zanettini et al.: NEJM, 2007; Schade et al.: NEJM 2007; Yamamoto et al.: Neurology 2006; Peralta et al.: Movement Disorders 2006). Schadeho štúdia hlásila vyšší upravený faktor miery výskytu (IRR) pre symptomatickú valvulárnu regurgitáciu pre kabergolín a pergolid (najmä v dávkach > 3mg/deň), v porovnaní s bromokriptínom, lizuridom a agonistami dopamínu neodvedenými od ergotu pramipexolom a ropirinolom, pre ktoré neboli hlásené žiadne prípady.

Mechanizmus fibrotickej reakcie vyvolanej ergotovými alkaloidmi nebol doteraz úplne objasnený. Stimulácia agonistov receptora 5-HT_{2B} sa považuje za najvierohodnejší mechanizmus, ktorý vyvoláva srdcovú valvulopatiu, hoci môžu byť zahrnuté aj iné mechanizmy. Stupeň agonizmu receptora 5-HT_{2B} sa mení v rámci agonistov dopamínu odvodených od ergotu a dobre korešponduje s rozdielom mier výskytov fibrotických udalostí pre rôzne ergotové produkty (C.Hofmann et al.: Clin Neuropharmacol. 2006). To, či sa tento mechanizmus vzťahuje aj na nekardiálne fibrotické udalosti, je nejasné.

Na svojom stretnutí v júni 2008 výbor CHMP usúdil, že množstvo dôkazov o riziku fibrotických udalostí, včítane valvulopatie, nie je rovnaké pre všetkých agonistov dopamínu odvodených od ergotu. Pre karbergolín a pergolid sa zvýšené riziko fibrotických udalostí považuje za presne určené. Pre bromokriptín, dihydroergokryptín a lizurid sa na základe mnohých dostupných dôkazov nedá vylúčiť zvýšené riziko.

Z hľadiska vyššie uvedených údajov výbor CHMP odporučil zachovanie povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce bromokriptín, dihydroergokryptín a lizurid s úpravami v informácii o liekoch (súhrn charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľov) tak, ako je uvedené nižšie.

- Pre bromokriptín a dihydroergokryptín:
 - Kontraindikácia pre pacientov liečených dlhodobo a s predchádzajúcou srdcovou valvulopatiou.
- Pre bromokriptín:
 - Obmedzenie maximálnej dávky na 30 mg/deň.
- Pre bromokriptín, dihydroergokryptín a lizurid:
 - Upozornenie o možnom riziku fibrózy u pacientov užívajúcich tieto lieky vo vysokých dávkach a dlhodobo. Toto upozornenie obsahuje odporúčanie sledovať pacientov počas liečby kvôli znakom fibrózy.

Z hľadiska rozdielov v riziku hladiny medzi agonistami dopamínu odvodenými od ergotu, výbor CHMP odporučil, aby bolo vydané osobitné stanovisko pre kabergolín a pergolid.

ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNOCH CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍSMONÝCH INFORMÁCIÁCH PRE POUŽÍVATEĽOV

Keďže

- Výbor CHMP zvažil postup vykonaný podľa článku 31 smernice 2001/83/ES, v znení zmien a doplnení, pre lieky s obsahom bromokriptínu, kabergolínu, dihydroergokryptínu, lizuridu a pergolidu.
- Z hľadiska dostupných údajov výbor usúdil, že riziko fibrotických udalostí, včítane valvulopatie, nie je pre všetkých agonistov dopamínu odvodených od ergotu rovnaké. Pre bromokriptín, dihydroergokryptín a lizurid sa zvýšené riziko fibrózy, včítane srdcovej valvulopatie nedá vylúčiť.
- Výbor CHMP ako dôsledok toho odporučil zmeny do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomných informácií pre používateľov pre lieky obsahujúce bromokriptín, dihydroergokryptín a lizurid (pozri prílohu III).