

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE PREDSTAVILA
EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA BROMOKRIPTINA, DIHIDROERGOKRIPTINA IN LIZURIDA IN Z NJIMI POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Bromokriptin, dihidroergokriptin in lizurid pripadajo razredu agonistov dopamina, pridobljenih iz rženega rožička, kamor spadata tudi kabergolin in pergolid. Vse zdravilne učinkovine so odobrene na ravni držav članic.

Agonisti dopamina, pridobljeni iz rženega rožička, se v glavnem uporabljajo za zdravljenje Parkinsonove bolezni, samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili. Uporabljajo se tudi za zdravljenje drugih stanj, kot sta hiperprolaktinemija in prolaktinoma ter za preprečevanje laktacije in migren.

Dopaminski agonisti, pridobljeni iz rženega rožička, so povezani s povečanim tveganjem fibroznih motenj in obolenj srčnih zaklopk. To je bil tudi predmet predhodnih preučevanj, ki so privedli do ukrepov za zmanjšanje tveganj na nacionalnih ravneh. Zaradi tega so zdravila, ki vsebujejo kabergolin in pergolid indicirana le kot zdravljenje druge izbire pri zdravljenju Parkinsonove bolezni, njihova uporaba pa je kontraindicirana pri bolnikih z dokazanimi težavami srčne zaklopke.

Dne 21. junija 2007 je Združeno kraljestvo v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, zaprosilo Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini, predlog za ponovno preučitev tveganj fibroznih obolenj in srčne valvulopatije, povezanih z uporabo iz rženega rožička pridobljenih agonistov dopamina, ter poda mnenje o tem, ali naj ostanejo dovoljenja za promet z vsemi zdravili te skupine še dalje veljavna, oziroma se spremenijo, začasno ukinejo ali umaknejo.

CHMP je pregledal vse podatke o tveganju pojava fibroze in srčne valvulopatije iz kliničnih preskušanj, opazovalnih študij ter spontanih poročil, ki so jih dali na voljo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom.

O spontanih primerih fibroznih reakcij so poročali pri uporabi vseh agonistov dopamina, pridobljenih iz rženega rožička, zlasti pri večjih odmerkih in po daljših obdobjih zdravljenja. O primerih težav s srčnimi zaklopkami pa so poročali pri uporabi bromokriptina, kabergolina, dihidroergokriptina in pergolida, ne pa tudi lizurida. Podatki iz spontanih poročil tako kažejo, da so uporabniki karbergolina in pergolida izpostavljeni večjemu tveganju fibroznih dogodkov in bolezni srčne zaklopke kot uporabniki bromokriptina, lizurida ali dihidroergokriptina. Pri večini fibroznih dogodkov, o katerih se je poročalo, le-teh ni bilo mogoče popolnoma pozdraviti, čeprav je zaradi različnih razlogov prišlo do simptomatskih izboljšav, občasno celo do regresije fibroze.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravili pri uporabi bromokriptina, dihidroergotamina in lizurida v kliničnih preskušanjih ali opazovalnih študijah niso poročali o fibroznih dogodkih.

V štirih glavnih opazovalnih študijah so opazovali tveganje pojava srčne valvulopatije pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, zdravljenimi z agonisti dopamina (Zanettini *et al.*, NEJM, 2007; Schade *et al.*, NEJM 2007; Yamamoto *et al.*, Neurology 2006; Peralta *et al.*, Movement Disorders 2006). Rezultati študije Schade so pokazali višje prilagojeno razmerje stopnje pojavnosti (IRR) simptomatske regugitacije valvul pri bolnikih, zdravljenih z kabergolinom in pergolidom, v primerjavi s tistimi, zdravljenimi z bromokriptinom, lizuridom in drugimi agonisti dopamina, ki niso pridobljeni iz rženega rožička, na primer pramipeksol in ropinirol, pri katerih ni bilo poročil o takšnih primerih.

Mehanizmi fibroznih reakcij, ki jih sprožijo alkaloidi rženega rožička, še niso povsem pojasnjeni. Stimulacija agonistov receptorja 5-HT_{2B} se smatra za najbolj verjeten mehanizem, ki sproži srčno valvulopatijo, čeprav so morda vpleteni tudi drugi mehanizmi. Stopnja agonističnega delovanja na receptor 5-HT_{2B} se razlikuje med posameznimi agonisti dopamina, ki so pridobljeni iz rženega

rožička, in dobro ustreza razlikam v pojavnosti dogodkov fibroze v različnih skupinah zdravil, pridobljenih iz rženega rožička (C.Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006). Ni jasno, ali ta mehanizem velja tudi za dogodke fibroze, ki niso povezani s srcem.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je na svojem zasedanju junija 2008 menil, da dokazi o tveganju fibroznih dogodkov, vključno z boleznimi zaklopke, kažejo, da tveganje ni enako pri vseh agonistih dopamina, pridobljenih iz rženega rožička. Povečano tveganje fibroznih dogodkov je dobro potrjeno pri uporabi karbergolina in pergolida. Pri uporabi bromokriptina, dihidroergokriptina in lizurida pa povečanega tveganja, na osnovi dostopnih podatkov, ni mogoče izključiti.

Zaradi tega je CHMP priporočil ohranitev dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo kabergolin in pergolid, s tem da se dopolnijo informacije o teh zdravilih (povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo), kot je navedeno spodaj:

- Za bromokriptin in dihidroergokriptin:
 - Kontraindikacija za bolnike, zdravljene dolgo časa in s predhodno prisotno kardialno valvulopatijo.
- Za bromokriptin:
 - Omejitev največjega odmerka na dan na 30 mg dnevno.
- Za bromokriptin, dihidroergokriptin in lizurid:
 - Opozorilo o možnih tveganjih fibroze pri bolnikih, ki ta zdravila jemljejo v večjih odmerkih in dlje časa. Opozorilo vključuje priporočilo, da je treba med zdravljenjem opazovati bolnike zaradi pojava znakov fibroze..

Zaradi razlik v stopnji tveganja pri uporabi različnih agonistov dopamina, pridobljenih iz rženega rožička, je CHMP predlagal, da se za kabergolin in pergolid izda ločeno mnenje.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODILA ZA UPORABO

Ob upoštevanju naslednjega:

- CHMP je obravnaval napotitev, ki je bila sprožena v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravila, ki vsebujejo bromokriptin, kabergolin, dihidroergokriptin, lizurid in pergolid;
- Glede na razpoložljive podatke je Odbor odločil, da tveganje fibroznih dogodkov, vključno z srčno valvulopatijo, ni enako pri vseh agonistih dopamina, pridobljenih iz rženega rožička. Pri uporabi bromokriptina, dihidroergokriptina in lizurida, ni mogoče izključiti povečanega tveganja fibroze, vključno z boleznijo srčne zaklopke.
- CHMP je posledično priporočil dopolnitev ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo zdravil, ki vsebujejo bromokriptin, dihidroergokriptin in lizurid (glejte Dodatek III).