

## **PŘÍLOHA II**

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ  
O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU  
AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

## VĚDECKÉ ZÁVĚRY

### CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKŮ CABERGOLIN A PERGOLID A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Cabergolin a pergolid patří do třídy námelových agonistů dopaminu, které zahrnují také bromokryptin, dihydroergokryptin a lisurid. Všechny tyto účinné látky jsou registrovány na úrovni členských států.

Skupina námelových dopaminových agonistů je využívána především k léčbě Parkinsonovy choroby, a to buďto samostatně, nebo v kombinaci s dalšími léky. Také se používají k léčbě stavů jako hyperprolaktinémie a prolaktinom a k zástavě kojení či prevenci migrény.

Skupina námelových dopaminových agonistů byla spojena se zvýšeným rizikem chorob vaziva a onemocnění srdečních chlopní. Toho se týkaly předchozí posudky vedoucí k opatřením ke snížení rizik na vnitrostátní úrovni. V důsledku toho byly léčivé přípravky obsahující cabergolin a pergolid indikovány jen jako léčba druhé volby u Parkinsonovy choroby a jejich použití u pacientů s prokázanou chlopenní vadou bylo kontraindikováno.

Dne 21. června 2007 požádalo Spojené království výbor CHMP podle článku 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění, aby bylo přezkoumáno riziko fibrózy a srdeční valvulopatie spojené s užíváním všech námelových agonistů dopaminu a aby výbor poskytl stanovisko, zda rozhodnutí o registraci pro všechny přípravky této třídy má být ponecháno, pozměněno, pozastaveno, nebo staženo.

Výbor přezkoumal všechny informace týkající se rizika fibrózy a srdeční valvulopatie plynoucí z klinických studií, observačních studií a spontánních hlášení poskytnuté držiteli rozhodnutí o registraci.

Z údajů ze spontánních hlášení vyplývá, že osoby užívající cabergolin a pergolid jsou více ohroženy vznikem fibrózy a valvulopatie než osoby užívající bromokryptin, lisurid či dihydroergokryptin. Většina hlášených případů valvulopatie (asi dvě třetiny) vznikala u pergolidu a cabergolinu při dávkování  $\geq 3$  mg denně.

Případy fibrotizace a valvulopatie byly u cabergolinu a pergolidu hlášeny během klinických zkoušek (otevřená studie a randomizované kontrolované studie). Většina zkoušek však nezahrnovala echokardiografické sledování, takže neumožňovala spolehlivý odhad četnosti. Držiteli rozhodnutí o registraci nebyly hlášeny žádné případy pro bromokryptin, dihydroergokryptin a lisurid. Srovnávací studie s nenámelovými a námelovými dopaminovými agonisty jsou ojedinělé.

Většina hlášených případů fibróz nebyla zcela vratná, přestože se z různých důvodů projevuje zmírnění příznaků a občas fibróza může i ustoupit.

Ve čtyřech hlavních observačních studiích se zkoumalo riziko srdeční valvulopatie u pacientů léčených agonisty dopaminu pro Parkinsonovu chorobu (Zanettini a další, NEJM, 2007; Schade a další, NEJM 2007; Yamamoto a další, Neurology 2006; Peralta a další, Movement Disorders 2006). V Schadově studii se udával vyšší upravený poměr výskytu (incidence rate ratio, IRR) symptomatické valvulární regurgitace pro cabergolin a pergolid (zvláště při dávkování  $> 3$  mg denně) ve srovnání s bromokryptinem, lisuridem a nenámelovými agonisty dopaminu, pramipexolem a ropirinolem, u nichž nebyly hlášeny žádné případy.

Mechanismy fibrotických reakcí vyvolaných námelovými alkaloidy dosud nebyly zcela objasněny. Stimulace agonistů receptorů 5-HT<sub>2B</sub> se považuje za nejpravděpodobnější mechanismus, který vyvolává srdeční valvulopatii, i když se na ní mohou podílet i další mechanismy. Stupeň blokady receptorů 5-HT<sub>2B</sub> se u jednotlivých námelových agonistů dopaminu liší a dobře odpovídá rozdílům výskytu fibrotizace u různých námelových přípravků (C. Hofmann a další, Clin Neuropharmacol 2006). Není jasné, zda se tento mechanismus podílí také na fibrotizaci jiné než srdeční tkáně.

Na svém zasedání v červnu 2008 dospěl výbor CHMP k závěru, že množství důkazů o riziku fibrotizace, včetně valvulopatie, se u různých námelových agonistů dopaminu liší. U cabergolinu a pergolidu se považuje zvýšené riziko fibrotizace za skutečně prokázané. U bromokryptinu, dihydroergokryptinu a lisuridu nemůže být vzhledem k dostupnému množství důkazů zvýšené riziko vyloučeno.

Vzhledem k výše uvedenému doporučil výbor CHMP ponechat rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující cabergolin a pergolid a zároveň doplnit jejich informace o přípravku (souhrn údajů o přípravku a příbalová informace), jak je uvedeno níže:

- omezit maximální denní dávku na 3 mg za den;
- Rozšířit kontraindikace, upozornění a opatření pro použití a současně zdůraznit nutnost, aby pacienti byli sledováni prostřednictvím echokardiografie před započítím dlouhodobé léčby a během ní, zda nevykazují známky fibrózy.
- zahrnout srdeční valvulopatii (včetně regurgitace) a příbuzných onemocnění (perikarditida a perikardiální výpotek) do „velmi častých“ nežádoucích účinků.

Výbor CHMP také doporučil, aby držitelé rozhodnutí o registraci poskytli podrobný protokol (např. studie o používání léčiva nebo průzkum prostřednictvím systému vazeb mezi jednotlivými případy) pro dlouhodobé sledování zachování a účinnosti změn v informacích o přípravku.

Vzhledem k rozdílům v úrovni rizika mezi jednotlivými námelovými agonisty dopaminu výbor CHMP doporučil, aby bylo vydáno samostatné stanovisko, co se týče bromokryptinu, dihydroergokryptinu a lisuridu.

#### **ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH**

Vzhledem k tomu, že

- výbor CHMP vzal v potaz řízení dle čl. 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění pro léčivé přípravky obsahující bromokryptin, cabergolin, dihydroergokryptin, lisurid a pergolid;
- s ohledem na dostupné údaje výbor dospěl k názoru, že riziko fibrózy, včetně srdeční valvulopatie, je skutečně prokázáno pro cabergolin a pergolid a je vyšší při dávkování převyšujícím 3 mg denně; výbor CHMP také uvedl, že tato léčiva jsou již indikována pouze jako léčba druhé volby u Parkinsonovy choroby a jsou kontraindikována u pacientů s prokázanou valvulopatií;
- výbor CHMP doporučil doplnit příslušné části souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace u léčivých přípravků obsahujících cabergolin a pergolid (viz příloha III);
- Podmínky rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v Příloze IV.