

## **II LISA**

**EUROOPA RAVIAMETI TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE  
KOKKUVÕTETE JA PAKENDITE INFOLEHTEDE MUUTMISE ALUSED**

## TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

### KABERGOLIINI JA PERGOLIIDI NING SEOTUD NIMETUSTE (vt I LISA) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Kabergoliin ja pergoliid kuuluvad tungalteraalkaloididest dopamiiniagonistide klassi, mis sisaldab ka bromokriptiini, dihidroergokrüptiini ja lisuriidi. Kõigil toimeainetel on liikmesriikides müügiluba.

Tungalteraalkaloididest dopamiiniagoniste kasutatakse peamiselt Parkinsoni tõve raviks nii monoterapiana kui ka kombinatsioonis teiste ravimitega. Neid kasutatakse ka selleks, et ravida teatud seisundeid, sh hüperprolaktineemiat ja prolaktinoomi, ning ennetada laktatsiooni ja migreeni.

Tungalteraalkaloididest dopamiiniagoniste on seostatud fibrootiliste muutuste ja südame klapiirikete suurenenud tekkeriskiga. Seda on varasemates ülevaadetes uuritud, mille järel on liikmesriikide tasandil võetud kasutusele riski vähendavad meetmed. Seetõttu on kabergoliini ja pergoliidi sisaldavad ravimid näidustatud Parkinsoni tõve raviks üksnes teise valiku ravimitena ja nende kasutamine südame klapiirikkega patsientide ravis on vastunäidustatud.

21. juunil 2007 palus Ühendkuningriik muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel inimravimite komiteel hinnata tungalteraalkaloididest dopamiiniagonistidega seotud fibroosi ja kardialse valvulopaatia riski ning esitada arvamus selle kohta, kas kõigi sellesse klassi kuuluvate ravimite müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta.

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik müügiloa hoidjate esitatud andmed fibroosi ja kardialse valvulopaatia tekkeriski kohta, mis pärinesid kliinilistest ja jälgimisuuringutest ning kõrvalnähtude kohta laekunud teadetest.

Kõrvalnähtude kohta laekunud teadete andmetest selgub, et kabergoliini ja pergoliidi kasutataval isikul on suurem risk fibrootiliste tüsistuste ja valvulopaatia tekkeks kui bromokriptiini, lisuriidi või dihidroergokrüptiini kasutataval isikul. Pergoliidi ja kabergoliini korral oli enamik (umbes kaks kolmandikku) valvulopaatia juhtudest seotud annustega  $\geq 3$  mg ööpäevas.

Fibrootilisi reaktsioone ja valvulopaatiat on täheldatud ka kabergoliini ja pergoliidiga läbi viidud kliinilistes uuringutes (nii avatud uuringutes kui ka randomiseeritud kontrollitud uuringutes). Samas ei hõlmanud enamik uuringuid EKG jälgimist, mistõttu takistab esinemisjuhtude sagedusmäära usaldusväärset hindamist. Bromokriptiini, dihidroergokrüptiini ja lisuriidi kasutamisel ei ole müügiloa hoidjate andmetel selliseid juhte esinenud. Mittetungalteraalkaloididest ja tungalteraalkaloididest dopamiiniagonistide kohta on läbi viidud üksnes väga üksikud võrdlevad uuringud.

Enamik täheldatud fibrootilistest häiretest ei olnud täielikult pöörduvad, kuid erinevate põhjustel vähenevad sümptomid aja jooksul ja üksikjuhtudel taandareneb fibroos täielikult.

Kardialse valvulopaatia riski dopamiiniagonistidega ravitud Parkinsoni tõve haigetel on hinnatud neljas ulatuslikumas jälgimisuuringus (Zanettini jt, NEJM, 2007; Schade jt, NEJM 2007; Yamamoto jt, Neurology 2006; Peralta jt, Movement Disorders 2006). Schade jt leidsid, et kabergoliini ja pergoliidi kasutamine (eriti annuses  $> 3$  mg ööpäevas) oli seotud sümptomaatilise valvulaarse regurgitatsiooni suurema kohandatud esinemissageduse suhtega (IRR) kui bromokriptiini, lisuriidi või mittetungalteraalkaloididest dopamiiniagonistide pramipeksooli ja ropinirooli kasutamine, mille puhul sellist toimet ei täheldatud.

Tungalteraalkaloididest tingitud fibrootilise reaktsiooni tekkemehhanism ei ole päris selge. Kõige tõenäolisemaks kardiaalset valvulopaatiat põhjustavaks mehhanismiks peetakse 5-HT<sub>2B</sub> retseptorite agonistide stimuleerimist, ehkki sellega võivad olla seotud ka muud mehhanismid. 5-HT<sub>2B</sub> retseptorite agonismi määr eri tungalteraalkaloididest dopamiiniagonistide korral varieerub ja andmed ühtivad eri tungalteraalkaloidide kasutamisel tekkiva fibrootiliste tüsistuste esinemissageduse

erinevusega (C. Hoffmann jt, Clin Neuropharmacol, 2006). Kas see mehhanism etendab osa ka mittekardiaalsete fibrootiliste tuisistuste tekkes, ei ole siiani selge.

Inimravimite komitee tegi 2008. aasta juuni koosolekul järelduse, et fibrootiliste tuisistuste, sealhulgas valvulopaatia riski tõendavaid andmeid on eri tungalteraalkaloididest dopamiiniagonistide kohta erineval määral. Kabergoliini ja pergoliidi korral on fibrootiliste tuisistuste suurenenud risk tõendatud. Bromokriptiini, dihidroergokrüptiini ja lisuriidi korral ei saa olemasolevate andmete põhjal suurenenud riski välistada.

Ülaltoodut arvesse võttes soovitas inimravimite komitee kabergoliini ja pergoliidi sisaldavate ravimite müügiloa säilitada ja teha nende ravimite tooteinfosse (ravimi omaduse kokkuvõte ja pakendi infoleht) järgmised muudatused:

- suurim lubatud annus ööpäevas on 3 mg;
- Vastunäidustuste, hoiatuste ja kasutamise ettevaatusabinõude tugevdamine, rõhutades vajadust jälgida patsiente ehk kardiograafiliselt fibroosi tunnuste suhtes enne pikaajalist ravi ja selle ajal.
- kardiaalse valvulopaatia (sealhulgas regurgitatsiooni) ja sellega seotud tuisistuste (perikardiit ja vedelik perikardiõõnes) kui väga sagedaste kõrvalnähtude lisamine.

Samuti soovitas inimravimite komitee, et müügiloa hoidjad esitavad üksikasjaliku aruande (nt ravimikasutuse uuringud või registreeritud andmete võrdleva analüüsi) ravimi omaduste kokkuvõttesse tehtud muudatustest kinnipidamise ja nende tõhususe pikaajalise jälgimise kohta.

Eri tungalteraalkaloididest dopamiiniagonistide erineva riskitaseme tõttu soovitas inimravimite komitee bromokriptiini, dihidroergokrüptiini ja lisuriidi kohta välja anda eraldi arvamuse.

## **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTETE JA PAKENDI INFOLEHTEDE MUUTMISE ALUSED**

Arvestades, et

- inimravimite komitee kaalus muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel tehtud esildist bromokriptiini, kabergoliini, dihidroergokrüptiini, lisuriidi ja pergoliidi sisaldavate ravimite kohta.
- Olemasolevatele andmetele tuginedes on fibroosi (sh kardiaalse valvulopaatia) tekkerisk tõendatud kabergoliini ja pergoliidi kasutamisel, ja risk on kõrgem üle 3 mg ööpäevase annuse korral. Inimravimite komitee märkis veel, et need ravimid on juba näidustatud Parkinsoni tõve raviks ainult teise valiku ravimitena ja vastunäidustatud valvulopaatia sümptomitega patsientidele.
- Inimravimite komitee soovitas teha kabergoliini ja pergoliidi sisaldavate ravimite omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavatesse jaotistesse muudatused (vt III lisa).
- Müügilubade tingimused on sätestatud IV lisas.