

LIITE II

**EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET
VALMISTEYHTEENVETOJEN JA PAKKAUSSELOSTEIDEN MUUTTAMISELLE**

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE KABERGOLIINIA JA PERGOLIDIA SEKÄ NIIDEN RINNAKKAISNIMIÄ (KATSO LIITE I)

Kabergoliini ja pergolidi kuuluvat torajyväpohjaisten dopamiiniagonistien luokkaan, johon kuuluvat myös bromokriptiini, dihydroergokriptiini ja lisuridi. Kaikki vaikuttavat aineet on hyväksytty jäsenvaltioiden tasolla.

Torajyväpohjaisia dopamiiniagonisteja käytetään pääasiassa Parkinsonin taudin hoitoon, joko yksin tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. Niitä käytetään myös eri tilojen, kuten hyperprolaktinemian ja prolaktinoman, hoitoon sekä maidonerityksen ja migreenin ehkäisemiseen.

Torajyväpohjaisiin dopamiiniagonisteihin on liitetty kasvanut sidekudoshäiriöiden ja sydänlähän sairauksien riski. Tätä on tarkasteltu aikaisemmin, mikä on johtanut riskiä minimoiviin toimiin kansallisella tasolla. Tämän seurauksena kabergoliinia ja pergolidia sisältäviä lääkevalmisteita käytetään vain Parkinsonin taudin toissijaisena hoitona ja lääkkeiden käyttö on vasta-aiheinen potilailla, joilla on läppäongelmia.

21.6.2007 Yhdistynyt kuningaskunta pyysi direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, mukaisesti lääkevalmistekomiteaa arvioimaan kaikkien torajyväjohdannaisten dopamiiniagonistien käyttöön liittyvää fibroosin ja sydänlähppäongelmien riskiä ja antamaan lausunnon siitä, pitäisikö luokkaan sisältyvien kaikkien valmisteiden myyntiluvat säilyttää, muuttaa, keskeyttää vai peruuttaa.

Lääkevalmistekomitea tutustui kaikkiin myyntiluvan haltijoiden toimittamiin fibroosin ja sydänlähppäongelmien riskiä koskeviin tietoihin, jotka oli saatu kliinisistä kokeista, seurantatutkimuksista sekä spontaaneista ilmoituksista.

Tiedot spontaaneista ilmoituksista viittaavat siihen, että kabergoliinia ja pergolidia käyttävillä henkilöillä on suurempi fibroosin ja sydänlähppäongelmien riski kuin bromokriptiinia, lisuridia tai dihydroergokriptiiniä käyttävillä potilailla. Pergolidin ja kabergoliinin osalta enemmistö (noin kaksi kolmasosaa) ilmoitetuista läppäongelmatapauksista esiintyi annoksilla $\geq 3\text{mg}$ / päivä.

Sidekudos- ja sydänlähppäreaktiotapauksista on ilmoitettu kabergoliinin ja pergolidin osalta kliinisten kokeiden aikana (avoin tutkimus ja satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia). Useimmat kokeet eivät kuitenkaan sisältäneet sydämen ultraääniseurantaa, mikä estää esiintyvyysslukujen luotettavan arvioinnin. Myyntiluvan haltijat eivät ilmoittaneet yhdestäkään tapauksesta bromokriptiinin, dihydroergokriptiinin tai lisuridin osalta. Ei-torajyväpohjaisisten ja torajyväpohjaisten dopamiiniagonistien vertailevia tutkimuksia on vähän.

Enemmistö ilmoitetuista fibroositapauksista ei ollut kokonaan parannettavissa; oireiden helpottumista tapahtuu eri syistä ja joskus fibroosi voi myös taantua.

Neljässä seurantatutkimuksessa tarkasteltiin sydänlähppäongelmien riskiä potilailla, joita saivat dopamiiniagonisteja Parkinsonin taudin hoitoon (Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006). Schade-tutkimuksessa ilmoitettiin oireellisen läppävuodon korkeammasta korjatun esiintyvyyden suhteesta (IRR) kabergoliinin ja pergolidin osalta (erityisesti annoksilla $> 3\text{mg/päivä}$) verrattuna bromokriptiiniin, lisuridiin ja ei-torajyväpohjaisiin dopamiiniagonisteihin pramipeksoliin ja ropiniroliin, joihin liittyvistä tapauksista ei tullut yhtään ilmoitusta.

Torajyväalkaloideilla aikaansaatuisten sidekudosreaktioiden mekanismia ei ole vielä täysin selvitetty. 5-HT_{2B}-reseptoriagonistien stimulointia pidetään todennäköisimpänä mekanismina, joka aiheuttaa sydänlähppäongelmia, vaikka asiaan voi liittyä muita mekanismeja. 5-HT_{2B}-reseptoriagonismin aste vaihtelee torajyväpohjaisesta dopamiiniagonistista toiseen ja sopii hyvin eroihin fibroottisten

tapahtumien esiintyvyydessä torajyvätuotteiden kohdalla (C.Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006). On epäselvää, koskeeko tämä mekanismi myös muita kuin sydämeen liittyviä fibroositapauksia.

Kesäkuun 2008 kokouksessaan lääkevalmistekomitea esitti johtopäätöksensä, että todisteiden määrä fibroositapausten riskistä, läppäongelmat mukaan lukien, ei ole sama kaikkien torajyvöpohjaisten dopamiiniagonistien osalta. Kabergoliinin ja pergolidin suurempaa fibroositapausten riskiä pidetään selvästi osoitettuna. Bromokriptiinin, dihydroergokriptiinin ja lisuridin osalta suurempaa riskiä ei voi sulkea pois käytettävissä olevan todistemäärän perusteella.

Edellisen valossa lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan säilyttämistä kabergoliinia ja pergolidia sisältäville lääkevalmisteille edellyttäen, että niiden tuotetietoja (valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste) muutetaan seuraavasti.

- Enimmäispäiväannoksen rajoittaminen annokseen 3 mg/päivä.
- Vasta-aiheiden, varoitusten ja käyttöön liittyvien varotoimien vahvistaminen sekä sen korostaminen, että potilaita on seurattava fibroosin oireiden varalta sydämen kaikukuvauksella ennen pitkäaikaishoitoa ja sen aikana.
- sydämen läppäongelmat (mukaan lukien takaisinvirtaus) ja niihin liittyvät häiriöt (sydänpussin tulehdus ja neste sydänpussissa) mainitaan ”hyvin tavallisina” haittavaikutuksina.

Lääkevalmistekomitea suositteli myös, että myyntiluvan haltijat toimittavat yksityiskohtaisen protokollan (esim. lääkkeenkäyttötutkimukset tai tietojen linkittämiseen perustuvat tutkimukset) pitkäaikaiselle seurannalle koskien tuotetietojen muutosten noudattamista ja vaikuttavuutta.

Otaen huomioon erot eri torajyvöpohjaisten dopamiiniagonistien riskitasossa lääkevalmistekomitea suositteli erillisen lausunnon antamista bromokriptiinista, dihydroergokriptiinista ja lisuridista.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVETOJEN, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEIDEN MUUTTAMISELLE

Otaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea tutki muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti tehdyn lausuntopyyntön bromokriptiinia, kabergoliinia, dihydroergokriptiinia, lisuridia ja pergolidia sisältävistä lääkevalmisteista ja
- käytettävissä olevien tietojen valossa komitea esitti johtopäätöksensä, että fibroosin riski, läppäongelmat mukaan lukien, on osoitettu selvästi kabergoliinin ja pergolidin osalta ja on suurempi annoksilla, jotka ylittävät 3 mg/päivä; lääkevalmistekomitea huomioi myös, että näiden lääkkeiden käyttöaiheena on jo nyt vain Parkinsonin taudin toissijainen hoito ja niiden vasta-aihe liittyy potilaisiin, joilla tiedetään olevan läppäongelmia,
- lääkevalmistekomitea suositteli muutoksia kabergoliinia ja pergolidia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluviin kohtiin (katso liite III).
- Myyntilupiin liittyvät ehdot määritellään liitteessä IV.