

## **II PRIEDAS**

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO  
CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKŲ IR PAKUOTĖS LAPELIŲ PATAISŲ PAGRINDAS**

## MOKSLINĖS IŠVADOS

### KABERGOLINO IR PERGOLIDO IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ MOKSLINIO VERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA (ŽIŪRĖTI I PRIEDĄ)

Kabergolinas ir pergolidas priklauso skalsių kilmės dopamino agonistų klasei, kuriai taip pat priklauso bromokriptinas, dihidroergokriptinas ir lizuridas. Visos šios veikliosios medžiagos patvirtintos valstybių narių lygiu.

Skalsių kilmės dopamino agonistai daugiausia naudojami Parkinsono ligai gydyti vieni arba derinami su kitais vaistais. Jie taip pat naudojami hiperprolaktinemijai ir prolaktinomai gydyti bei laktacijos ir migrenos profilaktikai.

Skalsių kilmės dopamino agonistai siejami su padidėjusia fibrozinių pakitimų ir širdies vožtuvų ligų rizika. Dėl šios priežasties atliktos ankstesnės peržiūros ir imtos taikyti nacionalinės rizikos mažinimo priemonės. Todėl vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra kabergolino ir pergolido, yra tik antrojo pasirinkimo vaistai Parkinsono ligai gydyti, ir jų naudojimas kontraindikuotinas pacientams, turintiems širdies vožtuvų veiklos sutrikimų požymių.

2007 m. birželio 21 d. JK paprašė Žmonėms skirtų vaistų komiteto pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį peržiūrėti fibrozės ir širdies valvulopatijos riziką, susijusią su visų skalsių kilmės dopamino agonistų vartojimu, ir nurodyti, ar, jo manymu, šios klasės preparatų rinkodaros teisių galiojimą reikėtų palikti, pakeisti, sustabdyti ar panaikinti.

Žmonėms skirtų vaistų komitetas peržiūrėjo visą rinkodaros teisių turėtojų pateiktą klinikinių tyrimų, stebėjimo tyrimų ir savanoriškų pranešimų informaciją apie fibrozę ir valvulopatiją.

Savanoriškų pranešimų duomenys rodo, kad kabergoliną ir pergolidą vartojantiems tiriamiesiems fibrozinių pakitimų ir valvulopatijos rizika yra didesnė nei bromokriptiną, lizuridą ar dihidroergokriptiną vartojantiems tiriamiesiems. Vartojant pergolidą ir kabergoliną, dauguma (apie du trečdalius) valvulopatijos atvejų pasitaikė taikant  $\geq 3$  mg per parą dozę.

Atliekant klinikinius tyrimus (atviruosius ir atsitiktinių imčių tyrimus) su kabergolinu ir pergolidu passtebėti fibrozinių reakcijų ir valvulopatijos atvejai. Tačiau daugelyje tyrimų nebuvo atliekamas echokardiografinis stebėjimas, todėl nebuvo galima patikimai įvertinti naujų atvejų dažnumo. Rinkodaros teisės turėtojai nepranešė apie panašius atvejus bromokriptino, dihidroergokriptino ir lizurido grupėje. Palyginamųjų tyrimų su ne skalsių ir skalsių kilmės dopamino agonistais atlikta nedaug.

Dauguma nustatytų fibrozinių pakitimų buvo nevysiškai grįžtami, nors dėl įvairių priežasčių simptominis pagerėjimas pasireiškia ir kartais fibrozė iš tiesų gali regresuoti.

Keturiuose stebėjimo tyrimuose buvo tiriama širdies valvulopatijos rizika pacientams, dopamino agonistais gydytiems nuo Parkinsono ligos (*Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006*). *Schade* tyrime nustatytas didesnis koreguotas simptominės regurgitacijos per vožtuvus atvejų skaičius vartojant kabergoliną ir pergolidą (ypač taikant  $> 3$  mg per parą dozę), palyginti su bromokriptinu ir lizuridu ir ne skalsių kilmės dopamino agonistu pramipeksoliu ir ropirinoliu, kuriuos skiriant tokių atvejų nenustatyta.

Skalsių alkaloidų sukeliamų fibrozinių reakcijų mechanizmas kol kas galutinai neišaiškintas. 5-HT<sub>3B</sub> receptorių agonistų stimuliacija laikoma labiausiai tikėtiniu valvulopatiją sukeliančiu mechanizmu, nors galimi ir kiti mechanizmai. Įvairių skalsių kilmės dopamino agonistų 5-HT<sub>2B</sub> receptorių agonizmo laipsniai skiriasi ir gerai atspindi fibrozinių pakitimų pasitaikymo dažnumo skirtumus, būdingus įvairiems skalsių preparatams (*C. Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006*). Ar šis mechanizmas taip pat būdingas ne širdiniams fibroziniams pakitimams, neaišku.

2008 m. posėdyje Žmonėms skirtų vaistų komitetas padarė išvadą, kad įrodymų apie fibrozinių pakitimų, įskaitant valvulopatiją, kiekis nėra vienodas visiems skalsių kilmės dopamino agonistams. Padidėjusi fibrozinių pakitimų rizika kabergolino ir pergolido atveju laikoma gerai įrodyta. Remiantis esamais įrodymais negalima atmesti padidėjusios rizikos bromokriptino, dihidroergokriptino ir lizurido atveju.

Atsižvelgdamas į minėtus faktus, Žmonėms skirtų vaistų komitetas rekomendavo palikti galioti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kabergolino ir pergolido, rinkodaros teisę ir informaciją apie preparatą (preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį) pakeisti taip:

- apriboti didžiausią leistiną dozę iki 3 mg per parą;
- Kontraindikacijų, perspėjimų ir atsargumo priemonių sugriežtinimas, pabrėžiant būtinumą stebėti pacientus echokardiografija dėl fibrozinių reakcijų prieš ilgalaikį gydymą ir jo metu.
- širdies valvulopatiją (taip pat regurgitaciją) ir panašius sutrikimus (perikarditą ir perikardinę eksudaciją) nurodyti kaip „labai dažnus“ nepageidaujamus reiškinius.

Žmonėms skirtų vaistų komitetas taip pat rekomendavo pareikalauti iš rinkodaros teisės turėtojų pateikti išsamų protokolą (pvz., vaisto naudojimo tyrimų arba įrašų tyrimo) dėl preparato informacijos pakeitimų laikymosi ir veiksmingumo ilgalaikės stebėsenos.

Atsižvelgdamas į rizikos laipsnio skirtumus tarp skalsių kilmės dopamino agonistų, Žmonėms skirtų vaistų komitetas rekomendavo parengti atskirą nuomonę dėl bromokriptino, dihidroergokriptino ir lizurito.

## **PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKŲ, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIŲ PATAISŲ PAGRINDAS**

Kadangi

- Žmonėms skirtų vaistų komitetas apsvarstė pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį pateiktą paraišką dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bromokriptino, kabergolino, dihidroergokriptino, lizurido ir pergolido;
- atsižvelgdamas į turimus duomenis, Komitetas padarė išvadą, kad kabergolino ir pergolido sukeliama fibrozinių reiškinių, taip pat valvulopatijos, rizika gerai įrodyta ir yra didesnė taikant didesnes nei 3 mg per parą dozes. Žmonėms skirtų vaistų komitetas taip pat pabrėžė, kad šie preparatai yra tik antrojo pasirinkimo vaistai Parkinsono ligai gydyti ir kad jų naudojimas kontraindikuotinas pacientams, turintiems valvulopatijos požymių.
- Žmonėms skirtų vaistų komitetas rekomendavo papildyti atitinkamus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kabergolino ir pergolido, preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelių skyrius (žr. III priedą).
- Rinkodaros pažymėjimo sąlygos nurodytos IV priede.