

## **ANEKS II**

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU  
LECZNICZEGO I ULOTEK DLA PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

## WNIOSKI NAUKOWE

### OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ SUBSTANCJI KABERGOLINA I PERGOLID POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Kabergolina i pergolid należą do klasy ergotaminowych agonistów dopaminy, do której zalicza się również bromokryptynę, dihydroergokryptynę i lizuryd. Wszystkie substancje czynne uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich.

Środki będące ergotaminowymi agonistami dopaminy są stosowane głównie w leczeniu choroby Parkinsona, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi lekami. Środki te stosowane są również w leczeniu stanów związanych z hiperprolaktynemią, guzów wydzielających prolaktynę oraz w celu zapobiegania mlekotokowi i migrenowym bólom głowy.

Stosowanie ergotaminowych agonistów dopaminy związane było ze zwiększonym ryzykiem występowania włóknienia oraz wad zastawek serca. Działania te były przedmiotem wcześniejszych ocen, które doprowadziły do wdrożenia na szczeblu krajowym środków mających na celu ograniczenie zagrożeń. W ich wyniku produkty medyczne zawierające kabergolinę i pergolid są wskazane dopiero jako leki drugiego rzutu w leczeniu choroby Parkinsona, a ich stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występują choroby zastawek serca.

Zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, wraz z późniejszymi zmianami, w dniu 21 czerwca 2007 r. Wielka Brytania skierowała do CHMP wnioski o przeprowadzenie oceny ryzyka włóknienia i wad zastawek serca związanych ze stosowaniem ergotaminowych agonistów dopaminy oraz o przedstawienie opinii o celowości utrzymania, zmiany, zawieszenia bądź wycofania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wszystkich preparatów należących do tej klasy leków.

CHMP przeanalizował wszystkie informacje dotyczące ryzyka włóknienia i wad zastawek serca, pochodzące z badań klinicznych, badań obserwacyjnych oraz spontanicznego zgłaszania reakcji niepożądanych i udostępnione przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Dane uzyskane dzięki spontanicznemu zgłaszaniu wskazują, że osoby przyjmujące preparaty zawierające kabergolinę i pergolid są bardziej narażone na ryzyko włóknienia i wad zastawek serca, niż pacjenci leczeni bromokryptyną, lizurydem bądź dihydroergokryptyną. W przypadku pergolidu i kabergoliny większość (około dwóch trzecich) zgłoszeń o wystąpieniu wad zastawek serca dotyczyło dawek  $\geq 3\text{mg/dobę}$ .

Podczas badań klinicznych (badania otwarte oraz badania z grupą kontrolną i randomizacją), w których stosowano kabergolinę i pergolid, zgłaszano występowanie przypadków włóknienia i wad zastawek serca. Jednakże w większości badań nie przeprowadzono oceny echokardiograficznej, co uniemożliwia dokonanie wiarygodnej oceny częstości występowania tych zdarzeń. Podmioty odpowiedzialne nie zgłaszały występowania takich zdarzeń w odniesieniu do bromokryptyny, dihydroergotaminy i lizurydu. Badania porównawcze z zastosowaniem nieergotaminowych i ergotaminowych agonistów dopaminy są bardzo nieliczne.

Większość zgłaszanych zdarzeń związanych z włóknieniem nie była całkowicie odwracalna, pomimo że obserwowano kliniczną poprawę wynikającą z różnych powodów oraz że w sporadycznych przypadkach włóknienie może ulegać regresji.

Ryzyko występowania wad zastawek serca u pacjentów przyjmujących agonistów dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona oceniano w czterech głównych badaniach obserwacyjnych (Zanettini i wsp., NEJM, 2007; Schade i wsp., NEJM 2007; Yamamoto i wsp., Neurology 2006; Peralta i wsp., Movement Disorders 2006). Schade i współpracownicy na podstawie przeprowadzonego badania donoszą o występowaniu wyższego wskaźnika współczynników zapadalności (IRR) dla objawowej niedomykalności zastawki w przypadku stosowania kabergoliny i pergolidu (w szczególności

w dawkach > 3mg/dobę) w porównaniu z bromokryptyną, lizurydem i nieergotaminowymi agonistami dopaminy: pramipeksolem i ropirinolem, dla których nie zgłaszano występowania podobnych działań.

Dotychczas nie wyjaśniono mechanizmów reakcji włóknienia stymulowanej przez alkaloidy ergotaminy. Przypuszcza się, że najbardziej prawdopodobnym mechanizmem indukującym powstawanie uszkodzeń zastawek jest stymulacja receptorów 5-HT<sub>2B</sub> przez te substancje. W proces mogą być zaangażowane również inne mechanizmy. Stopień działania agonistycznego w stosunku do receptora 5-HT<sub>2B</sub> jest różny dla poszczególnych ergotaminowych agonistów dopaminy i odpowiada różnicom w częstości występowania włóknienia w przypadku stosowania różnych preparatów zawierających pochodne ergotaminy (C. Hofmann i wsp., Clin Neuropharmacol, 2006). Pozostaje niejasne, czy ten mechanizm dotyczy również procesów włóknienia w lokalizacjach innych niż serce.

Podczas spotkania w czerwcu 2008 r., CHMP uznał, że ilość danych dotyczących ryzyka włóknienia z uwzględnieniem zmian zastawkowych jest odmienna dla różnych ergotaminowych agonistów dopaminy. Stwierdzono, że występowanie podwyższonego ryzyka związanego ze stosowaniem kabergoliny i pergolidu jest w wystarczający sposób potwierdzone. Na podstawie dostępnych danych nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka związanego ze stosowaniem bromokryptyny, dihydroergokryptyny i lizurydu.

W związku z powyższym CHMP zalecił utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających kabergolinę i pergolid oraz wprowadzenie poprawek do informacji o produkcie (charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka informacyjna), zgodnie z poniższymi ustaleniami.

- Ograniczenie maksymalnej dawki do 3 mg/dobę.
- Zaostrzenie przeciwwskazań, ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania, z zaznaczeniem konieczności monitorowania echokardiograficznego funkcji serca u pacjentów pod kątem występowania oznak włóknienia przed i w trakcie długotrwałego leczenia.
- Włączenie uszkodzeń zastawek (z uwzględnieniem ich niedomykalności) oraz związanych z nimi zaburzeń (zapalenie osierdzia i wysięk w osierdziu) do grupy działań niepożądanych występujących „bardzo często”.

CHMP zalecił również, aby podmioty odpowiedzialne dostarczyły szczegółowe protokoły (np. protokoły badań nad stosowaniem leku lub przeglądy przeprowadzone poprzez łączenie rekordów) dotyczące obserwacji długoterminowych odnoszących się do stosowania się do konieczności wprowadzenia poprawek do informacji o produkcie i skuteczności tych działań.

Biorąc pod uwagę różnice w stopniu ryzyka stwarzanym przez różne substancje należące do ergotaminowych agonistów dopaminy, CHMP zalecił wydanie oddzielnej opinii w odniesieniu do bromokryptyny, dihydroergotaminy i lizurydu.

## **PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTEK DLA PACJENTA**

Zważywszy, że:

- CHMP uznał procedurę arbitrażu zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE wraz z późniejszymi zmianami, przeprowadzoną w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających bromokryptynę, kabergolinę, dihydroergokryptynę, lizuryd i pergolid.
- W świetle dostępnych danych Komitet uznał, że ryzyko rozwoju zwłóknienia, z uwzględnieniem zmian zastawkowych, jest dobrze poznane w odniesieniu do kabergoliny i pergolidu oraz zwiększa się po przekroczeniu dobowej dawki 3 mg. CHMP zauważył również,

że omawiane leki są obecnie wskazane jako leczenie drugiego rzutu stosowane w chorobie Parkinsona i są przeciwwskazane w przypadku pacjentów z chorobami zastawek.

- CHMP zalecił wprowadzenie poprawek do odpowiednich punktów charakterystyki produktu leczniczego oraz ulotek dla pacjenta produktów leczniczych zawierających kabergolinę i pergolid (zob. Aneks III).
- Warunki pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu przedstawiono w Aneksie IV.