

PRÍLOHA II

**ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNOCH
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍSOMNÝCH INFORMÁCIÁCH PRE
POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA PRÍPRAVKOV KABERGOLÍN A PERGOLID A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Kabergolín a pergolid patria do skupiny agonistov dopamínu odvodených od ergotu, do ktorej patrí aj bromokriptín, dihydroergokryptín a lizurid. Všetky účinné látky sú schválené na úrovni členských štátov.

Agonisti dopamínu odvodení od ergotu sa používajú hlavne na liečbu Parkinsonovej choroby, buď ako monoterapia, alebo v kombinácii s inými liekmi. Používajú sa aj na liečbu ochorení ako hyperprolaktinémia a prolaktinóma a na zabránenie laktácie a migrény.

Agonisti dopamínu odvodení od ergotu boli spájaní so zvýšeným rizikom fibrotických porúch a valvulárnej (chlopňovej) choroby srdca. Toto bolo predmetom predchádzajúcich posúdení, ktoré viedli k opatreniam na minimalizáciu rizík na národnej úrovni. V dôsledku toho sú lieky obsahujúce kabergolín a pergolid indikované len ako liečba 2. línie Parkinsonovej choroby a ich použitie je kontraindikované u pacientov s preukázanými problémami chlopní.

Dňa 21. júna 2007 Spojené kráľovstvo požiadalo výbor CHMP, aby v zmysle článku 31 smernice 2001/83/ES, v znení zmien a doplnení, posúdil riziko fibrózy a srdcovej valvulopatie spojenej s použitím všetkých agonistov dopamínu odvodených od ergotu, a poskytol stanovisko k tomu, či povolenia na uvedenie na trh majú byť zachované, zmenené, pozastavené alebo stiahnuté.

Výbor CHMP posúdil všetky informácie, ktoré mu poskytli držitelia povolení na uvedenie na trh o riziku fibrózy a srdcovej valvulopatie z klinických skúšaní, pozorovacích štúdií a spontánnych hlásení.

Údaje zo spontánnych hlásení naznačujú, že pacienti, ktorí používajú kabergolín a pergolid majú väčšie riziko fibrotických udalostí a valvulopatie ako pacienti používajúci bromokriptín, lizurid alebo dihydroergokryptín. Pre pergolid a kabergolín sa väčšina (asi dve tretiny) kazuistik o valvulopatii vyskytla s dávkami $\geq 3\text{mg/deň}$.

Prípady fibrotických reakcií a valvulopatie boli hlásené s kabergolínom a pergolidom počas klinických skúšaní (otvorená štúdia a randomizované kontrolované štúdie). Väčšina skúšaní však nezahŕňala echokardiografické sledovanie, a tým sa zabránilo spoľahlivému odhadu mier výskytu. Držitelia povolení na uvedenie na trh nehlásili žiadne prípady pre bromokriptín, dihydroergokryptín a lizurid. Komparatívne skúšania s agonistami dopamínu odvodenými od ergotu a neodvodenými od ergotu sú vzácné.

Väčšina hlásených udalostí fibrózy nebola úplne reverzibilná, hoci k symptomatickému zlepšeniu z rôznych príčin došlo a určite príležitostne môže dôjsť k regresii fibrózy.

Štyri hlavné pozorovacie štúdie zamerané na riziko srdcovej valvulopatie u pacientov liečených agonistami dopamínu na Parkinsonovu chorobu (Zanettini et al.: NEJM 2007; Schade et al.: NEJM 2007; Yamamoto et al.: Neurology 2006; Peralta et al.: Movement Disorders 2006). Schadeho štúdia hlásila vyšší upravený faktor miery výskytu (IRR) pre symptomatickú valvulárnu regurgitáciu pre kabergolín a pergolid (najmä v dávkach $> 3\text{mg/deň}$), v porovnaní s bromokriptínom, lizuridom a agonistami dopamínu neodvodenými od ergotu pramipexolom a ropirinolom, pre ktoré neboli hlásené žiadne prípady.

Mechanizmus fibrotickej reakcie vyvolanej ergotovými alkaloidmi nebol doteraz úplne objasnený. Stimulácia agonistov receptora 5-HT_{2B} sa považuje za najvierohodnejší mechanizmus, ktorý vyvoláva srdcovú valvulopatiu, hoci môžu byť zahrnuté aj iné mechanizmy. Stupeň agonizmu receptora 5-HT_{2B} sa mení v rámci agonistov dopamínu odvodených od ergotu a dobre korešponduje s rozdielom mier výskytov fibrotických udalostí pre rôzne ergotové produkty (C.Hofmann et al.: Clin

Neuropharmacol. 2006). To, či sa tento mechanizmus vzťahuje aj na nekardiálne fibrotické udalosti, je nejasné.

Na svojom stretnutí v júni 2008 výbor CHMP usúdil, že množstvo dôkazov o riziku fibrotických udalostí, vrátane valvulopatie, nie je rovnaké pre všetkých agonistov dopamínu odvodených od ergotu. Pre karbergolín a pergolid sa zvýšené riziko fibrotických udalostí považuje za presne určené. Pre bromokriptín, dihydroergokryptín a lizurid sa na základe mnohých dostupných dôkazov nedá vylúčiť zvýšené riziko.

Z hľadiska vyššie uvedených údajov výbor CHMP odporučil udržať povolenie na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce kabergolín a pergolid s úpravami v informácii o liekoch (súhrn charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľov) tak, ako je uvedené nižšie.

- Obmedzenie maximálnej dávky na 3mg/deň.
- Zdôraznenie kontraindikácií, upozornení a osobitných upozornení pri používaní so zdôraznením nutnosti, aby pacienti boli sledovaní echokardiografiou pred dlhodobou liečbou a počas nej, či nemajú znaky fibrózy.
- Zaradenie srdcovej valvulopatie (vrátane regurgitácie) a súvisiacich problémov (perikarditída a perikardiálna efúzia) ako „veľmi častých“ nežiaducich účinkov.

Výbor CHMP tiež odporučil, aby držiteľia povolenia na uvedenie na trh poskytli podrobný protokol (napr. štúdie použitia liekov alebo prieskum vykonaný prepojením záznamov) pre dlhodobé ďalšie sledovanie dodržiavania zmien k informácii o produktoch a účinnosť týchto zmien.

Z hľadiska rozdielov v riziku hladiny medzi agonistami dopamínu odvodenými od ergotu, výbor CHMP odporučil, aby bolo vydané osobitné stanovisko pre bromokriptín, dihydroergokryptín a lizurid.

ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNOCH CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSOMNÝCH INFORMÁCIÁCH PRE POUŽÍVATEĽOV

Keďže

- Výbor zvažil postup vykonaný podľa článku 31 smernice 2001/83/ES, v znení zmien a doplnení, pre lieky s obsahom bromokriptínu, kabergolínu, dihydroergokryptínu, lizuridu a pergolidu,
- Z hľadiska dostupných údajov výbor CHMP usúdil, že riziko fibrózy, vrátane srdcovej valvulopatie, je presne stanovené pre kabergolín a pergolid a je vyššie pri dávkach prekračujúcich 3mg/deň. Výbor CHMP tiež poznamenal, že tieto lieky sú už indikované len ako terapia 2. línie u Parkinsonovej choroby a kontraindikované pre pacientov s preukázanou valvulopatiou.
- Výbor CHMP odporučil zmeny do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku, a písomných informácií pre používateľov pre lieky obsahujúce kabergolín a pergolid (pozri prílohu III).
- Podmienky povolení na uvedenie na trh sú uvedené v prílohe IV.