

## **DODATEK II**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKOV GLAVNIH  
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE PREDSTAVILA  
EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

## ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

### SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA KABERGOLINA IN PERGOLIDA TER Z NJIMA POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Kabergolin in pergolid spadata v skupino iz rženega rožička (ergot) pridobljenih agonistov dopamina, ki vključuje tudi bromokriptin, dihidroergokriptin in lizurid. Vse zdravilne učinkovine so odobrene na ravni držav članic.

Iz rženega rožička pridobljeni agonisti dopamina se v glavnem uporabljajo za zdravljenje Parkinsonove bolezni bodisi kot samostojna zdravila ali v kombinaciji z drugimi zdravili. Uporabljajo se tudi za zdravljenje stanj, med katerimi sta hiperprolaktinemija in prolaktinom, ter preprečevanje laktacije in migrene.

Iz rženega rožička pridobljeni agonisti dopamina so povezani s povečanim tveganjem fibroznih motenj in obolenj srčnih zaklopk. To je bil predmet starejših pregledov, ki so privedli do ukrepov za zmanjšanje tveganja na državni ravni. Zaradi tega so zdravila, ki vsebujejo kabergolin in pergolid, indicirana le kot zdravljenje druge izbire pri Parkinsonovi bolezni, njihova uporaba pa je kontraindicirana pri bolnikih z dokazanimi težavami s srčnimi zaklopkami.

Dne 21. junija 2007 je Združeno kraljestvo skladno z 31. členom Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, zaprosilo CHMP, naj opravi pregled tveganja fibroze in srčne valvulopatije, povezanih z uporabo vseh iz rženega rožička pridobljenih agonistov dopamina, ter poda mnenje o tem, ali naj ostanejo dovoljenja za promet z vsemi zdravili te skupine še dalje veljavna, oziroma se spremenijo, začasno ukinejo ali umaknejo.

CHMP je pregledal vse podatke o tveganju pojava fibroze in srčne valvulopatije iz kliničnih preskušanj, opazovalnih študij ter spontanih poročil, ki so jih dali na voljo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom.

Podatki spontanih poročil kažejo, da so osebe, ki uporabljajo kabergolin in pergolid, bolj izpostavljene tveganju fibroznih dogodkov in valvulopatiji kot osebe, ki uporabljajo bromokriptin, lizurid ali dihidroergokriptin. V primeru pergolida in kabergolina se je večina (približno dve tretjini) poročil o posameznih primerih valvulopatije nanašala na primere uporabe odmerkov, ki so bili enaki ali večji od 3 mg/dan.

Med kliničnimi preskušnji (odprte študije in randomizirane nadzorovane študije) s kabergolinom in pergolidom so poročali o primerih fibroznih reakcij in valvulopatije. Vendar pa pri večini preskušanj niso uporabili ehokardiografskega opazovanja, kar onemogoča zanesljivo oceno deležev pojavnosti. Pri bromokriptinu, dihidroergokriptinu in lizuridu imetniki dovoljenj za promet z zdravilom niso poročali o takih primerih. Primerjalna preskušanja z agonisti dopamina, ki so pridobljeni iz rženega rožička, v primerjavi s tistimi, ki niso, so redka.

Pri večini fibroznih dogodkov, o katerih se je poročalo, le-teh ni bilo mogoče popolnoma pozdraviti, čeprav je zaradi različnih razlogov prišlo do simptomatskih izboljšav, občasno celo do regresije fibroze.

V štirih glavnih opazovalnih študijah so opazovali tveganje pojava srčne valvulopatije pri bolnikih, ki so jih zaradi Parkinsonove bolezni zdravili z agonisti dopamina (Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006). Rezultati študije Schade so pokazali višje prilagojeno razmerje stopnje pojavnosti (IRR) simptomatske regurgitacije valvul za kabergolin in pergolid (še posebej pri odmerkih, ki presegajo 3 mg/dan), v primerjavi z bromokriptinom, lizuridom ter agonistoma dopamina pramipeksol ter ropirinol, ki nista pridobljena iz rženega rožička in za katera ni bilo poročil o takih primerih.

Mehanizmi fibroznih reakcij, ki jih sprožijo alkaloidi rženega rožička, še niso povsem pojasnjeni. Stimulacija agonistov receptorja 5-HT<sub>2B</sub> se smatra za najbolj verjeten mehanizem, ki sproži srčno valvulopatijo, čeprav so morda vpleteni tudi drugi mehanizmi. Stopnja agonističnega delovanja na receptor 5-HT<sub>2B</sub> se razlikuje med posameznimi agonisti dopamina, ki so pridobljeni iz rženega rožička, in dobro ustreza razlikam v pojavnosti dogodkov fibroze v različnih skupinah zdravil, pridobljenih iz rženega rožička (C.Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006). Ni jasno, ali ta mehanizem velja tudi za dogodke fibroze, ki niso povezani s srcem.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je na svojem zasedanju junija 2008 menil, da dokazi o tveganju fibroznih dogodkov, vključno z boleznimi zaklopke, kažejo, da tveganje ni enako pri vseh agonistih dopamina, pridobljenih iz rženega rožička. Povečano tveganje fibroznih dogodkov je dobro potrjeno pri uporabi karbergolina in pergolida. Pri uporabi bromokriptina, dihidroergokriptina in lizurida pa povečanega tveganja, na osnovi dostopnih podatkov, ni mogoče izključiti.

Zaradi tega je CHMP priporočil ohranitev dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo kabergolin in pergolid, s tem da se dopolnijo informacije o teh zdravilih (Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo), kot je navedeno spodaj.

- Omejitev največjega odmerka na 3 mg/dan.
- Okrepitev kontraindikacij, opozoril in previdnostnih ukrepov pri uporabi, z opisom potrebe po opazovanju bolnikov glede prisotnosti znakov fibroze z ehokardiografijo pred in med dolgotrajnim zdravljenjem.
- Vključitev srčne valvulopatije (vključno z regurgitacijo) in sorodnimi motnjami (perikarditis in iztekanje perikardialne tekočine) med „zelo pogoste“ neželene učinke.

CHMP je prav tako priporočil, da imetniki dovoljenj za promet z zdravilom priskrbijo podroben protokol (npr. študije uporabe zdravila ali oceno na podlagi povezovanja zapiskov) za dolgotrajno sledenje upoštevanja in učinkovitosti dopoljenih informacij o zdravilu.

Zaradi razlik v stopnji tveganja med agonisti dopamina, pridobljenimi iz rženega rožička, je CHMP predlagal, da se za bromokriptin, dihidroergokriptin in lizurid izda ločeno mnenje.

#### **PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKOV GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO**

Ob upoštevanju naslednjega:

- CHMP je obravnaval napotitev, ki je bila sprožena v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravila, ki vsebujejo bromokriptin, kabergolin, dihidroergokriptin, lizurid in pergolid.
- Glede na razpoložljive podatke je Odbor odločil, da je tveganje fibroze, vključno s srčno valvulopatijo, dobro ugotovljeno za kabergolin in pergolid ter da je večje pri odmerkih, večjih od 3 mg/dan. CHMP je upošteval tudi, da so ta zdravila že indicirana samo kot zdravila za zdravljenje druge izbire pri Parkinsonovi bolezni in so kontraindicirana pri bolnikih z dokazano valvulopatijo.
- CHMP je priporočil dopolnitve ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodil za uporabo zdravil, ki vsebujejo kabergolin in pergolid (glejte Prilogo III).
- Pogoji dovoljenj za promet z zdravili so navedeni v Dodatku IV.