

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉER OG INDLÆGSSEDLER FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF BROMOCRIPTIN, DIHYDROERGOCRYPTIN OG LISURID OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Bromocriptin, dihydroergocryptin og lisurid tilhører gruppen af ergotderiverede dopaminagonister, som også omfatter cabergolin og pergolid. Alle aktive stoffer er godkendt i de enkelte medlemsstater.

Ergotderiverede dopaminagonister anvendes primært til behandling af Parkinsons sygdom, enten som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler. De anvendes også til behandling af blandt andet hyperprolaktinæmi og prolaktinomer samt til forebyggelse af laktation og migræne.

Ergotderiverede dopaminagonister har været forbundet med en øget risiko for fibrotiske lidelser og hjerteklapfejl. Dette er tidligere undersøgt, hvilket har ført til nationale tiltag til risikominimering. Det har resulteret i, at lægemidler indeholdende pergolid kun er indiceret som andetvalgspræparater ved behandling af Parkinsons sygdom, og brugen af disse er kontraindiceret til patienter, der viser symptomer på hjerteklapp problemer.

Den 21. juni 2007 anmodede Det Forenede Kongerige i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, CHMP om at undersøge risikoen for fibrose og hjerteklapbeskadigelse i forbindelse med brug af ergotderiverede dopaminagonister og afgive en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for alle produkter i denne lægemiddelgruppe bør opretholdes, ændres, suspenderes eller trækkes tilbage.

CHMP gennemgik alle de oplysninger, som indehaverne af markedsføringstilladelserne havde indsendt om risikoen for fibrose og hjerteklapbeskadigelse fra kliniske undersøgelser, observationelle undersøgelser og spontane rapporteringer.

Der var rapporteret spontane tilfælde af fibrotiske reaktioner for alle ergotderiverede dopaminagonister, især ved høje doser efter længere tids behandling. Der var dog rapporteret om tilfælde af hjerteklapbeskadigelse for bromocriptin, cabergolin, dihydroergocryptin og pergolid, men ikke for lisurid. Samlet set indikerer data fra spontane rapporteringer, at patienter, som tager cabergolin og pergolid, har større risiko for fibrotiske hændelser og hjerteklapbeskadigelse end patienter, som tager bromocriptin, lisurid eller dihydroergocryptin. Hovedparten af de rapporterede fibrotiske hændelser var ikke fuldstændig reversible, selvom om der af forskellige årsager sker en symptomlindring, og fibrosen kan af og til faktisk aftage.

Med hensyn til bromocriptin, dihydroergotamin og lisurid har indehaverne af markedsføringstilladelserne ikke rapporteret om fibrotiske hændelser fra kliniske undersøgelser eller observationelle undersøgelser.

Fire observationelle hovedundersøgelser havde til formål at undersøge risikoen for hjerteklapbeskadigelse hos patienter, der fik behandling med dopaminagonister mod Parkinsons sygdom (Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006). Fra Schade-undersøgelsen rapporteredes en højere justeret incidensrate-ratio (IRR) for symptomatiske utætheder i hjerteklapper (regurgitation) for cabergolin og pergolid, sammenlignet med bromocriptin, lisurid og de non-ergotderiverede dopaminagonister pramipexol og ropirinol, for hvilke der ikke blev rapporteret nogen tilfælde.

Mekanismerne bag fibrotisk reaktion induceret af ergotalkaloider er endnu ikke fuldstændig klarlagt. Stimulering af 5-HT_{2B}-receptoragonisterne anses som den mest sandsynlige mekaniske bag inducering af hjerteklapbeskadigelse, selvom andre mekanismer muligvis også er involveret. Graden af 5-HT_{2B}-receptoragonisme varierer mellem de ergotderiverede dopaminagonister og stemmer godt overens med forskellene i incidensrater af fibrotiske hændelser for de forskellige ergot-præparater (C.

Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006). Det er uklart, om denne mekaniske også gør sig gældende ved non-kardielle fibrotiske hændelser.

På sit møde i juni 2008 konkluderede CHMP, at mængden af videnskabelige data om risikoen for fibrotiske hændelser, heriblandt hjerteklapbeskadigelse, ikke er ens for alle ergotderiverede dopaminagonister. For cabergolin og pergolid anses det for veldokumenteret, at der er en øget risiko for fibrotiske hændelser. For bromocriptin, dihydroergocryptin og lisurid kan det ikke udelukkes, at der er en øget risiko, på baggrund af de tilgængelige videnskabelige data.

På baggrund af ovennævnte anbefalede CHMP opretholdelse af markedsføringstilladelsen for lægemidler indeholdende bromocriptin, dihydroergocryptin og lisurid med de ændringer i produktinformationen (produktresuméet og indlægssedlen), der er beskrevet nedenfor.

- For bromocriptin og dihydroergocryptin:
 - En kontraindikation for patienter i langtidsbehandling og med en anamnese med hjerteklapbeskadigelse.
- For bromocriptin:
 - Begrænsning af den maksimale dosis til 30 mg/dag.
- For bromocriptin, dihydroergocryptin og lisurid:
 - En advarsel om den potentielle risiko for fibrose hos patienter, der tager disse lægemidler ved høje doser gennem længere tid. Denne advarsel omfatter anbefalinger for monitorering af patienterne for tegn på fibrose under behandlingen.

I lyset af forskellene i risikoniveauet blandt ergotderiverede dopaminagonister anbefalede CHMP, at der afgives en separat udtalelse om cabergolin og pergolid.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉER OG INDLÆGSSEDLER

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP behandlede indbringelsen i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende bromocriptin, cabergolin, dihydroergocryptin, lisurid og pergolid.
- På baggrund af de tilgængelige data konkluderede udvalget, at risikoen for fibrotiske hændelser, heriblandt hjerteklapbeskadigelse, ikke er ens for alle ergotderiverede dopaminagonister. For bromocriptin, dihydroergocryptin og lisurid kan det ikke udelukkes, at der er en øget risiko for fibrose, herunder hjerteklapbeskadigelse.
- anbefalede CHMP, at der blev foretaget ændringer i de relevante dele af produktresuméerne og indlægssedlerne for lægemidler indeholdende bromocriptin, dihydroergocryptin og lisurid (se bilag III).