

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DES NOTICES PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE LA BROMOCRIPTINE, DE LA DIHYDROERGOCRYPTINE ET DU LISURIDE ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

La bromocriptine, la dihydroergocryptine et le lisuride appartiennent à la classe des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot, qui inclut également la cabergoline et le pergolide. Tous les principes actifs sont autorisés au niveau des États membres.

Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot sont principalement utilisés pour le traitement de la maladie de Parkinson, soit seuls, soit en association avec d'autres médicaments. Ils sont également utilisés pour le traitement d'affections telles que l'hyperprolactinémie et la prolactinémie, ainsi que pour arrêter la lactation et la migraine.

Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot ont été associés à une augmentation du risque de troubles fibrotiques et de troubles valvulaires cardiaques. Cela a fait l'objet de révisions antérieures ayant conduit à des mesures visant à minimiser le risque au niveau national. De ce fait, les médicaments contenant de la cabergoline et du pergolide sont indiqués uniquement en traitement de seconde intention de la maladie de Parkinson et leur utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant des signes manifestes de problèmes de valvules.

Le 21 juin 2007, le Royaume-Uni a demandé au comité des médicaments à usage humain (CHMP), au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, de réexaminer le risque de fibrose et de valvulopathie cardiaque associé à l'utilisation de tous les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot et de rendre un avis sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché pour tous les produits de cette classe doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

Le CHMP a passé en revue toutes les informations mises à disposition par les titulaires des autorisations de mise sur le marché, relatives au risque de fibrose et de valvulopathie cardiaque, issues d'essais cliniques, d'études observationnelles et de rapports spontanés.

Des cas spontanés de réactions fibrotiques ont été rapportés pour tous les dopaminergiques dérivés de l'ergot, en particulier quand ils étaient utilisés à fortes doses et après de longues périodes de traitement. Cependant, des cas de valvulopathie ont été rapportés pour la bromocriptine, la cabergoline, la dihydroergocryptine et le pergolide, mais pas pour le lisuride. Globalement, les données des rapports spontanés indiquent que chez les sujets utilisant la cabergoline et le pergolide il y a un risque d'événements de fibrose et de valvulopathie plus élevé que chez les sujets utilisant la bromocriptine, le lisuride ou la dihydroergocryptine. La majorité des événements fibrotiques rapportés n'étaient pas totalement réversibles, bien qu'une amélioration des symptômes se produise pour diverses raisons et que parfois la fibrose puisse effectivement régresser.

Pour la bromocriptine, la dihydroergocryptine et le lisuride, aucun événement fibrotique n'a été rapporté par les titulaires des autorisations de mise sur le marché à la suite d'essais cliniques ou d'études observationnelles.

Quatre études observationnelles principales ont eu pour objet l'étude du risque de valvulopathie cardiaque chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques pour la maladie de Parkinson (Zanettini *et al.*, NEJM, 2007; Schade *et al.*, NEJM 2007; Yamamoto *et al.*, Neurology 2006; Peralta *et al.*, Movement Disorders 2006). L'étude de Schade *et al.* mentionnait pour la cabergoline et le pergolide un rapport de taux d'incidence (IRR) ajusté plus élevé pour la régurgitation valvulaire symptomatique, par comparaison avec la bromocriptine, le lisuride et les agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot pramipexole et ropirinoles, pour lesquels aucun cas n'a été rapporté.

Le mécanisme de réaction fibrotique induit par les alcaloïdes de l'ergot n'a pas encore été entièrement clarifié. La stimulation des agonistes du récepteur 5-HT_{2B} est considérée comme le mécanisme le plus plausible pour l'induction de la valvulopathie cardiaque, bien que d'autres mécanismes puissent intervenir. Le degré d'agonisme vis-à-vis du récepteur 5-HT_{2B} varie selon les différents dopaminergiques dérivés de l'ergot et correspond bien à la différence des taux d'incidence des événements fibrotiques pour les divers produits issus de l'ergot (C. Hofmann *et al.*, Clin. Neuropharmacol., 2006). Il n'est pas clair en revanche si ce mécanisme s'applique également aux événements fibrotiques non cardiaques.

Lors de sa réunion de juin 2008, le CHMP a conclu que la quantité de preuves du risque d'événements fibrotiques, y compris de valvulopathie, n'est pas égale pour tous les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot. Pour la cabergoline et le pergolide, l'augmentation du risque d'événements fibrotiques est considérée comme étant bien établie. Pour la bromocriptine, la dihydroergocryptine et le lisuride, une augmentation du risque ne peut être exclue sur la base de la quantité de preuves disponibles.

Vu les éléments ci-dessus, le CHMP a recommandé le maintien des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la bromocriptine, de la dihydroergocryptine et du lisuride, avec modification des informations sur les produits concernés (résumé des caractéristique du produit et notice), comme exposé ci-dessous.

- Pour la bromocriptine et la dihydroergocryptine:
 - Une contre-indication pour les patients traités pendant une longue période et présentant une valvulopathie cardiaque préexistante.
- Pour la bromocriptine:
 - Limitation de la dose maximale à 30 mg/jour.
- Concernant la bromocriptine, la dihydroergocryptine et le lisuride:
 - Une mise en garde concernant le risque possible de fibrose chez les patients prenant ces médicaments à fortes doses pendant des périodes prolongées. Cette mise en garde inclut des recommandations de surveillance des patients quant à l'apparition de signes de fibrose au cours du traitement.

Étant donné les différences de niveau de risque entre les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot, le CHMP a recommandé qu'un avis séparé soit rendu pour la cabergoline et le pergolide.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DES NOTICES

Considérant que

- le CHMP a examiné la saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les médicaments contenant de la bromocriptine, de la cabergoline, de la dihydroergocryptine, du lisuride et du pergolide;
- le comité, au vu des données disponibles, a conclu que le risque de fibrose, y compris de valvulopathie, n'est pas égal pour tous les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot. Pour la bromocriptine, la dihydroergocryptine et le lisuride, une augmentation du risque de fibrose, y compris de valvulopathie cardiaque, ne peut être exclue;
- le CHMP a, en conséquence, recommandé des modifications des paragraphes pertinents des résumés des caractéristiques du produit et des notices des médicaments contenant de la bromocriptine, de la dihydroergocryptine et du lisuride (voir annexe III).