

**ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE  
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEI FOGLI ILLUSTRATIVI PRESENTATI  
DALL'EMEA**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### **SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI BROMOCRIPTINA, DIIDROERGOCRIPTINA E LISURIDE E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)**

Bromocriptina, diidroergocriptina e lisuride appartengono alla classe dei dopamino agonisti ergot-derivati che comprende anche cabergolina e pergolide. Tutte le sostanze attive sono autorizzate dai singoli Stati membri.

I dopamino agonisti ergot-derivati sono impiegati principalmente per il trattamento del morbo di Parkinson, in monoterapia o in associazione ad altri medicinali. Essi vengono anche utilizzati nel trattamento di malattie quali iperprolattinemia e prolattinoma e per inibire la lattazione e prevenire l'emicrania.

I dopamino agonisti ergot-derivati sono stati associati a un aumento del rischio di disturbi fibrotici e di cardiopatia valvolare. Questo problema è già stato oggetto di esami che hanno portato a misure per minimizzare il rischio a livello nazionale. Di conseguenza, i medicinali contenenti cabergolina e pergolide sono indicati solo come terapia di seconda linea per il morbo di Parkinson e il loro utilizzo è controindicato nei pazienti con segni di problemi alle valvole.

Il 21 giugno 2007, il Regno Unito ha richiesto al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, di esaminare il rischio di fibrosi e valvulopatia cardiaca associato all'impiego di tutti i dopamino agonisti ergot-derivati e di esprimere un parere sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i prodotti della classe.

Il CHMP ha esaminato tutte le informazioni rese disponibili dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sul rischio di fibrosi e valvulopatia cardiaca derivanti da studi clinici, studi osservazionali e segnalazioni spontanee.

Casi spontanei di reazioni fibrotiche sono stati segnalati per tutti i dopamino agonisti ergot-derivati, specialmente ad alto dosaggio e dopo un lungo periodo di trattamento. Tuttavia, casi di valvulopatia sono stati segnalati per bromocriptina, cabergolina, diidroergocriptina e pergolide ma non per la lisuride. In generale, i dati delle segnalazioni spontanee indicano che i pazienti che usano cabergolina e pergolide sono più a rischio di eventi fibrotici e valvulopatia rispetto ai pazienti che usano la bromocriptina, la lisuride o la diidroergocriptina. La maggior parte degli eventi fibrotici segnalati non era completamente reversibile, anche se per vari motivi si verifica un miglioramento della sintomatologia e, in realtà, di tanto in tanto la fibrosi può regredire.

Per bromocriptina, diidroergotamina e lisuride non sono stati segnalati eventi fibrotici da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio derivanti da studi clinici o studi osservazionali.

Quattro studi osservazionali principali indagavano sul rischio di valvulopatia cardiaca nei pazienti sottoposti a trattamento con dopamino agonisti per il morbo di Parkinson (Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006). Lo studio Schade documentava un rapporto dei tassi di incidenza (IRR) aggiustato più alto per il rigurgito valvolare sintomatico per cabergolina e pergolide, rispetto a bromocriptina, lisuride e i dopamino agonisti non ergot-derivati pramipexolo e ropirinolo per cui non è stato segnalato nessun caso.

Il meccanismo della reazione fibrotica indotta dagli alcaloidi dell'ergot non è stato ancora chiarito del tutto. La stimolazione degli agonisti del recettore 5-HT<sub>2B</sub> è considerata il meccanismo più plausibile che induce la valvulopatia cardiaca anche se potrebbero essere coinvolti altri meccanismi. Il grado di

agonismo del recettore 5-HT<sub>2B</sub> varia tra i dopamino agonisti ergot-derivati e si adatta bene alla differenza dei tassi di incidenza degli eventi fibrotici per i vari prodotti dell'ergot (C. Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006). Non è chiaro se tale meccanismo sia valido anche per gli eventi fibrotici non cardiaci.

In occasione della sua riunione del giugno 2008, il CHMP ha stabilito che la quantità di dati sul rischio di eventi fibrotici, compresa la valvulopatia, non è la stessa per tutti i dopamino agonisti ergot-derivati. Per la cabergolina e la pergolide si considera ben accertato un aumento del rischio di eventi fibrotici. Per la bromocriptina, la diidroergocriptina e la lisuride, sulla base della quantità di dati disponibili, non si può escludere un aumento del rischio.

In considerazione di quanto suddetto, il CHMP ha raccomandato il mantenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali contenenti bromocriptina, diidroergocriptina e lisuride con le modifiche alle relative informazioni sul prodotto (Riassunto delle caratteristiche del prodotto e Foglio illustrativo) di seguito indicate.

- Per bromocriptina e diidroergocriptina:
  - Una controindicazione per i pazienti in terapia per periodi lunghi e con preesistente valvulopatia cardiaca.
- Per bromocriptina:
  - Limitazione della dose massima a 30 mg/die.
- Per bromocriptina, diidroergocriptina e lisuride:
  - Un'avvertenza sul possibile rischio di fibrosi nei pazienti che assumono questi medicinali ad alto dosaggio e per lunghi periodi. Tale avvertenza comprende raccomandazioni per il monitoraggio dei pazienti per segni di fibrosi durante il trattamento.

In considerazione delle differenze nel livello di rischio tra i dopamino agonisti ergot-derivati, il CHMP ha raccomandato che sia espresso un parere a parte per cabergolina e pergolide.

## **MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEI FOGLI ILLUSTRATIVI,**

Considerando che,

- il CHMP ha tenuto conto della procedura di deferimento condotta ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche, per i medicinali contenenti bromocriptina, cabergolina, diidroergocriptina, lisuride e pergolide;
- in considerazione dei dati disponibili, il comitato ha stabilito che il rischio di eventi fibrotici, compresa la valvulopatia, non è lo stesso per tutti i dopamino agonisti ergot-derivati. Per bromocriptina, diidroergocriptina e lisuride, non si può escludere un aumento del rischio di fibrosi, compresa la valvulopatia cardiaca;
- il CHMP ha, pertanto, raccomandato modifiche ai paragrafi pertinenti del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e dei Fogli illustrativi dei medicinali contenenti bromocriptina, diidroergocriptina e lisuride (cfr. Allegato III).