

## **ANNEX II**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJI  
TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT U FULJETTI TA' TAGHRIF IPPREŻENTATI**

## KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

### SOMMARJU ĠENERALI TA' L-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' BROMOCRIPTINE, DIHYDROERGOCRYPTINE U LISURIDE U ISMIJIET ASSOĊJATI (ARA L-ANNESS I)

Bromocriptine, dihydroergocryptine u lisuride jappartjenu għall-klassi ta' agonisti ta' dopamine derivati minn ergot, li tinkludi wkoll cabergoline u pergolide. Is-sustanzi attivi kollha huma awtorizzati fil-livell ta' l-Istati Membri.

Agonisti ta' dopamine derivati minn ergot jintużaw prinċipalment biex jittrattaw il-marda ta' Parkinson, jew waħedhom jew f'kombinazzjoni ma' mediċini oħra. Huma jintużaw biex jittrattaw kundizzjonijiet inkluzi iperprolaktinemia u prolaktinoma, u biex jimpedixxu t-treddiġ u l-emigranja.

Agonisti ta' dopamine derivati minn ergot ġew assoċjati ma' zieda fir-riskju ta' disturbi fibrotiċi u mard valvulari tal-qalb. Dan kien soġġett għal revizzjonijiet preċedenti li wasslu għal miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskji f'livell nazzjonali. Bħala riżultat, prodotti mediċinali li fihom cabergoline u pergolide huma indikati biss bħala terapija tat-tieni linja fil-marda ta' Parkinson, u l-użu tagħhom kien kontra-indikat għal pazjenti b'evidenza ta' problemi bil-valvi.

Fil-21 ta' Ġunju 2007, ir-Renju Unit talab lis-CHMP, skond l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata, biex jirrevedi r-riskju ta' fibrozi u valvulopatija kardijaka assoċjati ma' l-użu ta' agonisti ta' dopamine derivati minn ergot, u biex jipprovi opinjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għall-prodotti kollha tal-klassi għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospizi jew irtirati.

Is-CHMP irreveda l-informazzjoni kollha magħmula disponibbli mid-detenturi ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) dwar ir-riskju ta' fibrozi u valvulopatija minn provi kliniċi, studji osservattivi u rapporti spontanji.

Kazijiet spontanji ta' reazzjonijiet fibrotiċi ġew irrapportati għall-agonisti ta' dopamine derivati minn ergot kollha, b'mod speċjali f'dozi għoljin u wara perijodu twil ta' trattament. Madankollu, kazijiet ta' valvulopatija ġew irrapportati għal bromocriptine, cabergoline, dihydroergocryptine u pergolide, iżda mhux għal lisuride. B'mod ġenerali, dejta minn rapporti spontanji indikaw li suġġetti li jużaw cabergoline u pergolide huma iktar f'riskju ta' episodji fibrotiċi u valvulopatija milli suġġetti li qeghdin jużaw bromocriptine, lisuride jew dihydroergocryptine. Il-maġġoranza ta' l-episodji fibrotiċi rrapportati ma kinux kompletament riversibbli għalkemm titjib sintomatiku jsehħ għal raġunijiet varji u tabilhaqq, xi drabi, il-fibrozi tista' tmur għall-aġar.

Għal bromocriptine, dihydroergotamine u lisuride, ebda episodju fibrotiku ma ġie rrapportat mill-MAHs minn provi kliniċi jew minn studji osservattivi.

Erba' studji osservattivi harsu lejn ir-riskju ta' valvulopatija kardijaka f'pazjenti ttrattati b'agonisti ta' dopamine għall-marda ta' Parkinson (Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006). L-istudju Schade irrapporta proporzjon ta' rata ta' incidenza (IRR) aġġustata oghla għal regurgitazzjoni valvulari sintomatika għal cabergoline u pergolide, meta mqabbla ma' bromocriptine, lisuride, u agonisti ta' dopamine mhux derivati minn ergot pramipexole u ropirinole għal liema l-ebda każ ma kien irrapportat.

Il-mekkanizmu ta' reazzjoni fibrotika mqanqla minn alkaloidi ergot għadu s'issa ma ġie ikkjarifikat għal kollox. L-istimulazzjoni ta' agonisti ta' riċetturi 5-HT<sub>2B</sub> hija kkunsidrata l-iktar mekkanizmu plawżibbli li jinduċi valvulopatija kardijaka, għalkemm mekkanizmi oħrajn jistgħu jkunu involuti. Il-grad ta' agonizmu ta' riċetturi 5-HT<sub>2B</sub> ivarja mal-medda ta' agonisti ta' dopamine derivati minn ergot u huwa xieraq għad-differenza fir-rati ta' incidenza ta' episodji fibrotiċi għall-prodotti ergot differenti

(C.Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006). Mhuwiex ċar jekk dan il-mekkanizmu japplikax ukoll għall-episodji fibrotiċi mhux kardijaċi.

Fil-laqgħa tiegħu ta' Ġunju 2008, is-CHMP ikkonkluda li l-ammont ta' evidenza fuq ir-riskju ta' episodji fibrotiċi, inklużi valvulopatija, mhuwiex indaqs għall-agonisti kollha ta' dopamine derivati minn ergot. Għal carbergoline u pergolide zieda fir-riskju ta' episodji fibrotiċi hija kkunsidrata stabbilita sewwa. Għal bromocriptine, dihydroergocryptine u lisuride zieda fir-riskju ma tistax tiġi eskluża abbazi ta' l-ammont ta' evidenza disponibbli.

Għar-raġunijiet ta' hawn fuq, is-CHMP irrakkomanda ż-żamma ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom bromocriptine, dihydroergocryptine u lisuride b'emendi għat-tagħrif tal-prodott tagħhom (Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u Fuljett ta' Tagħrif), kif deskritt hawn taht.

- Għal bromocriptine u dihydroergocryptine:
  - Kontraindikazzjoni għal pazjenti ttrattati fit-tul u b'valvulopatija kardijaka eżistenti minn qabel.
- Għal bromocriptine:
  - Restrizzjoni tad-doża massima sa 30 mg kuljum.
- Għal bromocriptine, dihydroergocryptine u lisuride:
  - Twissija fuq ir-riskju possibbli ta' fibrozi f'pazjenti li qegħdin jiehdu dawn il-mediċini f'dozi għoljin għal perijodi twal. It-twissija tinkludi rakkomandazzjonijiet għall-monitoraġġ ta' pazjenti għal sinjali ta' fibrozi waqt it-trattament.

Minhabba d-differenzi fil-livell ta' riskju fost agonisti ta' dopamine derivati minn ergot, is-CHMP irrakkomanda li tinhareg opinjoni separata għal cabergoline u pergolide.

## **RAĠUNIJET GĦALL-EMENDA TAS-SOMMARJI TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT U FULJETTI TA' TAGHRIF**

Billi,

- Is-CHMP ikkunsidra r-referenza magħmula skond l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendat, għall-prodotti mediċinali li fihom bromocriptine, cabergoline dihydroergocryptine, lisuride u pergolide.
- Minhabba d-dejta disponibbli, il-Kumitat ikkonkluda li r-riskju ta' episodji fibrotiċi, inkluż valvulopatija, mhuwiex ugwali għall-agonisti ta' dopamine derivati minn ergot kollha. Għal bromocriptine, dihydroergocryptine u lisuride, riskju miżjud ta' fibrozi, inkluż valvulopatija kardijaka, ma jistax jiġi eskluż.
- Is-CHMP, bhala konsegwenza, irrakkomanda emendi għas-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u tal-Fuljetti ta' tagħrif għall-prodotti mediċinali li fihom bromocriptine, dihydroergocryptine u lisuride (ara l-Anness III).