

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DOS FOLHETOS INFORMATIVOS APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE BROMOCRIPTINA, DI-HIDROERGOCRIPTINA E LISURIDA E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VIDE ANEXO I)

A bromocriptina, di-hidroergocriptina e lisurida pertencem à classe dos agonistas dos receptores da dopamina, derivados da ergolina, uma classe que também inclui a cabergolina e pergolida. Todas as substâncias activas estão autorizadas ao nível dos Estados-Membros.

Os agonistas dos receptores da dopamina derivados da ergolina são utilizados essencialmente no tratamento da doença de Parkinson, isoladamente ou em combinação com outros medicamentos. Também são utilizados no tratamento de patologias que incluem a hiperprolactinemia e o prolactinoma e na prevenção da lactação e enxaqueca.

Os agonistas dos receptores da dopamina derivados da ergolina foram associados a um risco acrescido de doenças fibróticas e doença valvular cardíaca. Esta situação foi submetida a processos de reavaliação anteriores que conduziram a medidas de minimização do risco a nível nacional. Em resultado disso, os medicamentos que contêm cabergolina e pergolida estão indicados apenas como terapêutica de segunda linha na doença de Parkinson e a sua utilização está contra-indicada em doentes com evidência de distúrbios valvulares.

Em 21 de Junho de 2007, o Reino Unido solicitou ao CHMP, ao abrigo do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, que reavaliasse o risco de fibrose e de valvulopatia cardíaca associado ao uso de todos os agonistas dos receptores da dopamina derivados da ergolina e emitisse um parecer sobre se a autorização de introdução no mercado de todos os medicamentos pertencentes a esta classe deveria ser mantida, alterada, suspensa ou retirada.

O CHMP reviu todas as informações disponibilizadas pelos titulares da autorização de introdução no mercado (AIM) sobre o risco de fibrose e valvulopatia cardíaca em ensaios clínicos, estudos de observação e comunicações espontâneas.

Foram comunicados casos espontâneos de reacções fibróticas para todos os agonistas dos receptores da dopamina derivados da ergolina, especialmente para doses elevadas e após longos períodos de tratamento. Contudo, foram comunicados casos de valvulopatia com bromocriptina, cabergolina, di-hidroergocriptina e pergolida, mas não com a lisurida. De um modo geral, os dados de comunicações espontâneas indicam que os indivíduos que utilizam cabergolina e pergolida estão sujeitos a um risco mais elevado de eventos fibróticos e valvulopatias que os indivíduos que utilizam bromocriptina, lisurida ou di-hidroergocriptina. A maioria dos eventos fibróticos comunicados não foi completamente reversível, apesar de ocorrer uma melhoria sintomática por diversas razões e de, ocasionalmente, se observar efectivamente a regressão da fibrose.

No caso da bromocriptina, di-hidroergotamina e lisurida, não foram comunicados pelos titulares da AIM eventos fibróticos em ensaios clínicos ou estudos de observação.

Quatro estudos principais de observação avaliaram o risco de valvulopatia cardíaca em doentes tratados com agonistas da dopamina para a doença de Parkinson (Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006). O estudo de Schade referiu uma razão da taxa de incidência (IRR) ajustada mais alta para a regurgitação valvular sintomática com cabergolina e pergolida, quando comparadas com bromocriptina, lisurida e os agonistas dos receptores da dopamina não ergolínicos pramipexol e ropirinol, relativamente aos quais não foram comunicados quaisquer casos.

O mecanismo da reacção fibrótica induzida pelos alcalóides ergolínicos ainda não é bem conhecido. A estimulação dos agonistas do receptor 5-HT_{2B} é considerada o mecanismo mais plausível na indução

da valvulopatia cardíaca, apesar de poderem estar envolvidos outros mecanismos. O grau de agonismo do receptor 5-HT_{2B} varia para diferentes agonistas dos receptores da dopamina derivados da ergolina e ajusta-se bem à diferença ao nível das taxas de incidência de eventos fibróticos para diferentes produtos ergolínicos (C. Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006). Não é claro se este mecanismo também se aplica aos eventos fibróticos não cardíacos.

Na sua reunião de Junho de 2008, o CHMP concluiu que as evidências de risco de eventos fibróticos, incluindo a valvulopatia, não são iguais para todos os agonistas dos receptores da dopamina derivados da ergolina. No caso da cabergolina e pergolida, considera-se que está bem estabelecido um risco acrescido de eventos fibróticos. Relativamente à bromocriptina, di-hidroergocriptina e lisurida não se pode excluir um risco acrescido com base no nível de evidências existente.

Com base nas informações acima mencionadas, o CHMP recomendou a manutenção da autorização de introdução no mercado para os medicamentos que contêm bromocriptina, di-hidroergocriptina e lisurida, com alterações às informações do medicamento (Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo), conforme definido abaixo.

- Para a bromocriptina e di-hidroergocriptina:
 - Uma contra-indicação para doentes tratados durante um longo período de tempo e com valvulopatia preexistente.
- Para a bromocriptina:
 - Restrição da dose máxima a 30 mg por dia.
- Para a bromocriptina, di-hidroergocriptina e lisurida:
 - Uma advertência sobre o possível risco de fibrose em doentes que tomem doses altas destes medicamentos durante longos períodos. Esta advertência inclui recomendações de monitorização dos doentes para detecção de sinais de fibrose durante o tratamento.

Com base nas diferenças do nível de risco entre os agonistas dos receptores da dopamina derivados da ergolina, o CHMP recomendou que fosse emitido um parecer em separado para a cabergolina e pergolida.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DOS MEDICAMENTOS E DOS FOLHETOS INFORMATIVOS

Considerando que:

- O CHMP considerou o procedimento previsto no artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, no que respeita a medicamentos que contêm bromocriptina, cabergolina, di-hidroergocriptina, lisurida e pergolida.
- Com base nos dados disponíveis, o Comité concluiu que o risco de eventos fibróticos, incluindo valvulopatia, não é igual para todos os agonistas dos receptores da dopamina derivados da ergolina. Não é possível excluir um risco acrescido de fibrose, incluindo valvulopatia cardíaca, para a bromocriptina, di-hidroergocriptina e lisurida.
- Consequentemente, o CHMP recomendou que fossem introduzidas alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e dos Folhetos Informativos dos medicamentos que contêm bromocriptina, di-hidroergocriptina e lisurida (*vide* Anexo III).