

## **ANEXA II**

### **CONCLUZIILE ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI A PROSPECTELOR PREZENTATE DE CĂTRE EMEA**

## CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

### REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU BROMOCRIPTINĂ, DIHIDROERGOCRIPTINĂ ȘI LISURID ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Bromocriptina, dihidroergocriptina și lisuridul aparțin clasei agoniștilor de dopamină derivați din ergot, care mai cuprinde și cabergolina și pergolidul. Toate substanțele active sunt autorizate la nivelul statelor membre.

Agoniștii de dopamină derivați din ergot sunt folosiți în principal pentru tratarea bolii Parkinson, ca atare sau în combinație cu alte medicamente. Sunt, de asemenea, folosiți pentru tratarea unor afecțiuni, inclusiv în hiperprolactinemie și prolactinom, precum și pentru prevenirea lactației și migrenei.

Agoniști de dopamină derivați din ergot au fost asociați cu un risc crescut de afecțiuni fibrozante și valvulopatii. Acest risc a făcut obiectul unor analize anterioare, conducând la adoptarea de măsuri de reducere la minimum a riscului la nivel național. Prin urmare, medicamentele care conțin cabergolină și pergolid sunt indicate doar ca tratament de linia a doua în tratarea bolii Parkinson, iar utilizarea lor este contraindicată la pacienții cu istoric de afecțiuni valvulare.

La 21 iunie 2007, Regatul Unit a solicitat Comitetului pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP), în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, să revizuiască riscul fibrozei și valvulopatiei cardiace asociat cu administrarea agoniștilor de dopamină derivați din ergot și să furnizeze un aviz dacă autorizațiile de introducere pe piață a tuturor produselor din această clasă ar trebui menținute, modificate, suspendate sau retrase.

CHMP a revizuit toate informațiile furnizate de titularii autorizației de introducere pe piață privind riscul de fibroză și valvulopatie cardiacă din studii clinice, studii observaționale și rapoarte spontane.

Cazuri spontane de reacții fibrotice au fost raportate pentru toți agoniștii de dopamină derivați din ergot, în special după doze mari și după tratamentul de lungă durată. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de valvulopatie pentru bromocriptină, cabergolină, dihidroergocriptină și pergolid, dar nu și pentru lisurid. În general, datele din rapoartele spontane indică faptul că subiecții care utilizează cabergolină și pergolid sunt mai expuși riscului de a dezvolta afecțiuni fibrozante și valvulopatii decât subiecții care utilizează bromocriptină, lisurid sau dihidroergocriptină. Majoritatea cazurilor raportate de afecțiuni fibrozante nu au fost complet reversibile, deși din diverse motive apare ameliorarea simptomelor și, într-adevăr, în mod ocazional, fibroza poate regresa.

Pentru bromocriptină, dihidroergotamină și lisurid, niciun caz de fibroză nu a fost raportat de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață din studii clinice sau observaționale.

Patru studii observaționale principale au evaluat riscul de valvulopatie la pacienții tratați cu agoniști de dopamină pentru boala Parkinson (Zanettini *et al.*, NEJM, 2007; Schade *et al.*, NEJM, 2007; Yamamoto *et al.*, Neurologie, 2006; Peralta *et al.*, Tulburări de mișcare, 2006). Studiul Schade a relatat un raport ajustat al ratei de incidență (IRR) mai mare pentru regurgitarea valvulară simptomatică la cabergolină și pergolid, în comparație cu bromocriptina, lisuridul și agoniștii de dopamină nederivați din ergot, pramipexol și ropirinol, pentru care nu s-a raportat niciun caz.

Mecanismul reacției fibrotice induse de alcaloizii de ergot nu a fost încă pe deplin clarificat. Stimularea agoniștilor de receptori 5-HT2B este considerată cel mai bun mecanism de inducere a valvulopatiei cardiace, deși pot fi implicate și alte mecanisme. Gradul agonismului de receptor 5-HT2B variază între agoniștii de dopamină derivați din ergot și se potrivește cu diferența dintre ratele incidenței evenimentelor fibrotice pentru diferitele produse pe bază de ergot (C.Hofmann *et.al.*, Clin Neuropharmacol, 2006). Este neclar dacă acest mecanism se aplică și la cazurile de fibroză necardiacă.

La reuniunea din iunie 2008, CHMP a concluzionat că totalul dovezilor privind riscul cazurilor de fibroză, inclusiv al valvulopatiilor, nu este egal pentru toți agoniștii de dopamină derivați din ergot. Pentru cabergolină și pergolid, un risc crescut de fibroză este considerat a fi bine determinat. Pentru bromocriptină, dihidroergocriptină și lisurid, un risc crescut nu poate fi exclus, pe baza dovezilor disponibile.

Considerând cele menționate anterior, CHMP a recomandat menținerea autorizației de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin bromocriptină, dihidroergocriptină și lisurid, cu modificările privind informațiile referitoare la produs (Rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul) subliniate mai jos.

- Pentru bromocriptină și dihidroergocriptină:
  - O contraindicație pentru pacienții tratați pe o perioadă lungă de timp și cu valvulopatie preexistentă.
- Pentru bromocriptină:
  - Restricționarea dozei maxime la 30 mg pe zi.
- Pentru bromocriptină, dihidroergocriptină și lisurid:
  - O atenționare referitoare la posibilul risc de fibroză la pacienții cărora li se administrează doze mari pe perioade lungi de timp. Această atenționare include recomandările de monitorizare a pacienților privind apariția semnelor de fibroză în timpul tratamentului.

Considerând diferența de risc dintre agoniștii de dopamină derivați din ergot, CHMP a recomandat emiterea unui aviz separat pentru cabergolină și pergolid.

## **MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI A PROSPECTELOR**

Întrucât:

- CHMP a analizat sesizarea făcută în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, pentru medicamentele care conțin bromocriptină, cabergolină, dihidroergocriptină, lisurid și pergolid.
- Considerând datele disponibile, Comitetul a concluzionat că riscul de fibroză, inclusiv de valvulopatie, nu este același pentru toți agoniștii de dopamină derivați din ergot. Pentru bromocriptină, dihidroergocriptină și lisurid, nu poate fi exclus un risc crescut de fibroză, inclusiv de valvulopatie cardiacă.
- În consecință, CHMP a recomandat modificarea secțiunilor aferente din Rezumatul caracteristicilor produsului și din prospecte pentru medicamentele care conțin bromocriptină, dihidroergocriptină și lisurid (a se vedea Anexa III).