

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉER OCH BIPACKSEDLAR

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV BROMOKRIPTIN, DIHYDROERGOKRYPTIN OCH LISURID MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

Bromokriptin, dihydroergokriptin och lisurid tillhör klassen dopaminagonister av typen ergotderivat, som även inbegriper kabergolin och pergolid. Alla aktiva substanser är godkända på medlemsstatsnivå.

Dopaminagonister av typen ergotderivat används huvudsakligen för att behandla Parkinsons sjukdom, ensamt eller i kombination med andra läkemedel. De används även för att behandla tillstånd, inklusive hyperprolaktinemi och prolaktinom, samt för att förhindra laktation och migrän.

Dopaminagonister av typen ergotderivat har förknippats med en förhöjd risk för fibrotiska förändringar och hjärtklaffsjukdom. Detta har varit föremål för tidigare granskningar som har resulterat i åtgärder för att minimera riskerna på nationell nivå. Därför indikeras läkemedel som innehåller kabergolin och pergolid endast som andrahandsbehandling mot Parkinsons sjukdom, och de är kontraindicerade för patienter med tecken på klaffproblem.

Den 21 juni 2007 uppmanade Förenade kungariket CHMP, enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse, att granska risken för fibros och hjärtklaffsjukdom i samband med användning av samtliga dopaminagonister av typen ergotderivat, och att avge ett yttrande om huruvida godkännandena för försäljning för samtliga läkemedel i denna klass bör bibehållas, ändras, tillfälligt dras in eller återkallas.

CHMP granskade all information som ställts till förfogande av innehavare av godkännande för försäljning (MAH) om risken för fibros och hjärtklaffsjukdom från kliniska prövningar, observationsstudier och spontanrapporter.

Fall av spontana fibrotiska reaktioner rapporterades för alla dopaminagonister av typen ergotderivat, i synnerhet vid hög dos och efter långa behandlingsperioder. Fall av klaffsjukdom rapporterades emellertid för bromokriptin, kabergolin, dihydroergokriptin och pergolid, men inte för lisurid. På det hela taget indikerar data från spontanrapporter att individer som använder kabergolin och pergolid löper större risk för fibrotiska förändringar och klaffsjukdom än individer som använder bromokriptin, lisurid eller dihydroergokriptin. Flertalet fall av rapporterade fibrotiska förändringar var inte fullständigt reversibla även om symtomatisk förbättring inträffar av olika anledningar och det faktiskt någon gång förekommer att fibros går tillbaka.

Inga fibrotiska förändringar har rapporterats av innehavare av godkännande för försäljning från kliniska prövningar eller observationsstudier för bromokriptin, dihydroergokriptin och lisurid.

I fyra större observationsstudier undersöktes risken för hjärtklaffsjukdom hos patienter som behandlades med dopaminagonister för Parkinsons sjukdom (Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006). I studien av Schade et al. rapporterades högre justerat incidenstal (IRR) för symtomatiskt klaffåterflöde för kabergolin och pergolid, jämfört med bromokriptin, lisurid, och de icke ergotderiverade dopaminagonisterna pramipexol och ropirinol för vilka det inte fanns några fall att rapportera.

Mekanismen i den fibrotiska reaktion som framkallas av ergotalkaloider har ännu inte blivit fullständigt klarlagd. Stimulans av 5-HT_{2B}-receptoragonisten anses vara den troligaste mekanismen som framkallar hjärtklaffsjukdom, även om andra mekanismer kan vara involverade. Graden av 5-HT_{2B}-receptors agonism varierar mellan olika dopaminagonister av typen ergotderivat och stämmer väl överens med skillnader i incidenstal för fibrotiska förändringar för olika ergotderiverade läkemedel

(C. Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006). Det är inte klarlagt huruvida denna mekanism även gäller icke hjärtrelaterade fibrotiska förändringar.

Vid sitt sammanträde i juni 2008 kom CHMP fram till att bevisningen för risker för fibrotiska förändringar, inklusive klaffsjukdom, inte är densamma för alla dopaminagonister av typen ergotderivat. För kabergolin och pergolid anses att det finns goda belägg för en förhöjd risk för fibrotiska förändringar. För bromokriptin, dihydroergokryptin och lisurid kan en förhöjd risk inte uteslutas på grundval av den tillgängliga bevisningen.

Mot bakgrund av ovanstående rekommenderade CHMP att godkännandet för försäljning för läkemedel innehållande bromokriptin, dihydroergokryptin och lisurid skulle bibehållas med ändringar av deras produktinformation (produktresuméer och bipacksedel), enligt sammanfattningen nedan.

- För bromokriptin och dihydroergokryptin:
 - En kontraindikation för patienter som behandlas under lång tid och som har valvulopati i hjärtat.
- För bromokriptin:
 - Begränsning av den högsta dosen till 30 mg per dag.
- För bromokriptin, dihydroergokryptin och lisurid:
 - En varning om den eventuella risken för fibros för patienter som tar dessa läkemedel vid hög dos under lång tid. Denna varning inkluderar rekommendationer för övervakning av patienter med avseende på tecken på fibros under behandlingen.

Mot bakgrund av skillnaderna i risknivåer mellan olika dopaminagonister av typen ergotderivat rekommenderade CHMP att ett särskilt yttrande ska utfärdas för kabergolin och pergolid.

SKÅL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉER OCH BIPACKSEDLAR

CHMP förordar ändringar i de relevanta avdelningarna i produktresuméer och bipacksedlar för läkemedel som innehåller bromokriptin, dihydroergokryptin och lisurid (se bilaga III), med beaktande av:

- CHMP behandlade hänskjutandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, för läkemedel som innehåller bromokriptin, kabergolin, dihydroergokryptin, lisurid och pergolid.
- Kommittén fann, mot bakgrund av tillgängliga data, att risken för fibrotiska förändringar, inklusive klaffsjukdom, inte är densamma för samtliga dopaminagonister av typen ergotderivat. En förhöjd risk för fibros, inklusive hjärtklaffsjukdom, kan inte uteslutas för bromokriptin, dihydroergokryptin och lisurid.