

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉER OG INDLÆGSSEDLER FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF CABERGOLIN OG PERGOLID OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Cabergolin og pergolid tilhører klassen af ergotderiverede dopaminantagonister, der også omfatter bromocriptin, dihydroergocryptin og lisurid. Alle aktive stoffer er godkendt på medlemsstatsniveau.

Ergotderiverede dopaminantagonister benyttes hovedsageligt til behandling af Parkinsons syge enten alene eller kombineret med andre lægemidler. De bruges også til behandling af tilstande, der omfatter hyperprolaktinæmi og prolaktinom samt til at forebygge laktation og migræne.

Ergotderiverede dopaminantagonister er blevet sat i forbindelse med en øget risiko for fibrotiske lidelser og hjerteklapsygdomme. Dette er tidligere undersøgt, hvilket har medført, at der er taget forholdsregler til at reducere risikoen på nationalt niveau. Som et resultat heraf er lægemidler, der indeholder cabergolin og pergolid, kun indiceret som andetvalgspræparat til behandling af Parkinsons syge, og brugen af dem er kontraindiceret til patienter med tegn på klapproblemer.

Den 21. juni 2007 anmodede Det Forenede Kongerige i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, CHMP om at undersøge risikoen for fibrose og hjerteklapsygdomme ved brug af alle ergotderiverede dopaminantagonister og afgive udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelseerne for alle produkter i denne klasse bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagetrækkes.

CHMP gennemgik alle de oplysninger, der blev gjort tilgængelige af indehaverne af markedsføringstilladelseerne, vedrørende risikoen for fibrose og hjerteklapsygdomme, som stammede fra kliniske forsøg, observationsundersøgelser og spontane rapporter.

Data fra spontane rapporter angiver, at patienter, der bruger cabergolin og pergolid, har større risiko for fibrose og sygdomme i hjerteklapperne end patienter, der bruger bromocriptin, lisurid og dihydroergocryptin. For pergolid og cabergolin forekom de fleste (ca. to tredjedele) af de rapporterede tilfælde af hjerteklapsygdomme ved doser ≥ 3 mg om dagen.

Der er rapporteret tilfælde af fibrotiske reaktioner og klapsygdomme ved brug af cabergolin og pergolid i kliniske undersøgelser (åbne undersøgelser og randomiserede, kontrollerede undersøgelser). De fleste undersøgelser omfattede dog ikke ekkokardiografisk overvågning, hvorfor en pålidelig vurdering af incidensen ikke er mulig. Indehaverne af markedsføringstilladelseerne rapporterede ingen tilfælde i forbindelse med bromocriptin, dihydroergocryptin og lisurid. Der findes kun få sammenlignende undersøgelser med ikke-ergotderiverede og ergotderiverede dopaminantagonister.

Hovedparten af de rapporterede tilfælde af fibrose var ikke fuldstændig reversible, selvom der af forskellige grunde forekommer symptomatiske forbedringer, og fibrosen i visse tilfælde kan regredere.

Fire vigtige observationsundersøgelser omhandlede risikoen for hjerteklapsygdomme hos patienter, der blev behandlet for Parkinsons syge med dopaminantagonister (Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006). Schade-undersøgelsen rapporterede en højere justeret incidensrate-ratio (IRR) for symptomatisk valvulær regurgitation for cabergolin og pergolid (specielt ved doser > 3 mg/dag) i forhold til bromocriptin, lisurid og de ikke-ergotderiverede dopaminantagonister pramipexol og ropirinol, for hvilke der ingen tilfælde blev rapporteret.

Mekanismen for den fibrotiske reaktion, der induceres af ergotalkaloider, er endnu ikke fuldt afklaret. Stimuleringen af 5-HT_{2B}-receptorantagonisterne menes at være den mest sandsynlige mekanisme, der inducerer sygdomme i hjerteklapperne, selvom der kan være andre mekanismer involveret. Graden af de ergotderiverede dopaminantagonisters 5-HT_{2B}-receptorantagonisme varierer og passer godt med forskellen i incidensraterne af fibrose for de forskellige ergotprodukter (C. Hofmann et al., Clin

Neuropharmacol, 2006). Hvorvidt denne mekanisme også gælder for fibrose uden for hjertet er endnu uklart.

På mødet i juni 2008 konkluderede CHMP, at beviserne for risikoen for fibrose, herunder klapsygdomme, ikke er ens for alle ergotderiverede dopaminantagonister. Den øgede risiko for fibrose ved brug af cabergolin og pergolid betragtes som veldokumenteret. Baseret på de tilgængelige data kan en øget risiko ved brug af bromocriptin, dihydrocryptin og lisuid ikke udelukkes.

I betragtning af ovenstående anbefalede CHMP opretholdelse af markedsføringstilladelsen for lægemidler, der indeholder cabergolin og pergolid, med en ændring af deres produktoplysninger (produktresumé og indlægsseddel), som angivet herunder.

- Den maksimale dosis begrænses til 3 mg/dag.
- Skærpelse af kontraindikationer, advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, hvoraf det fremgår, at det er nødvendigt at overvåge patienterne for tegn på fibrose ved hjælp af EKG både før og under langtidsbehandling.
- Hjerteklapsygdomme (inklusive regurgitation) og tilsvarende sygdomme (perikarditis og perikardieekssudat) skal medtages som ”meget almindelige” bivirkninger.

CHMP anbefalede også, at indehaverne af markedsføringstilladelse fremsender en detaljeret protokol (f.eks. undersøgelser af lægemiddelanvendelse og undersøgelser ved hjælp af record linkage) som en langtidsopfølgning af overholdelsen af og effektiviteten af ændringerne i produktoplysningerne.

I betragtning af forskellene i risikoniveauet for de ergotderiverede dopaminantagonister anbefalede CHMP, at der afgives en separat udtalelse om bromocriptin, dihydroergocryptin og lisurid.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP behandlede indbringelsen i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende bromocriptin, cabergolin, dihydroergocryptin, lisurid og pergolid.
- På baggrund af de tilgængelige data konkluderede udvalget, at risikoen for fibrose, herunder hjerteklapsygdomme, er veldokumenteret for cabergolin og pergolid, og at de er højere ved doser, der overstiger 3 mg/dag. CHMP bemærkede også, at disse lægemidler allerede kun er indicerede som andetvalgspræparat til Parkinsons syge, samt at de er kontraindicerede til patienter med klapsygdomme -
- anbefalede CHMP ændringer i de relevante dele af produktresuméet og indlægssedlen for lægemidler indeholdende cabergolin og pergolid (se Bilag III).
- Betingelserne for markedsføringstilladelse fremgår af bilag IV.