

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y DEL PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE CABERGOLINA Y PERGOLIDA Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

La cabergolina y la pergolida pertenecen al grupo de los agonistas de la dopamina derivados del cornezuelo del centeno (o ergóticos), que comprende también la bromocriptina, la dihidroergocriptina y la lisurida. Todos los principios activos están autorizados a nivel de los Estados miembros.

Los agonistas de la dopamina ergóticos se emplean principalmente para tratar la enfermedad de Parkinson, bien en solitario o bien combinados con otros medicamentos. Se usan también para tratar afecciones tales como la hiperprolactinemia y el prolactinoma, así como para suprimir la lactación y prevenir la migraña.

Los agonistas de la dopamina ergóticos se han asociado a un aumento del riesgo de trastornos fibróticos y de enfermedad valvular cardíaca. Este efecto ya ha sido objeto de revisiones previas que motivaron la adopción de medidas de minimización del riesgo a escala nacional. En consecuencia, los medicamentos que contienen cabergolina y pergolida están indicados solamente como tratamiento de segunda línea en la enfermedad de Parkinson, y su empleo está contraindicado en los pacientes con signos de problemas valvulares.

El 21 de junio de 2007, el Reino Unido solicitó al CHMP, de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, que analizara el riesgo de fibrosis y valvulopatía cardíaca asociado al uso de todos los agonistas de la dopamina ergóticos y que emitiera un dictamen sobre la conveniencia de mantener, modificar, suspender o revocar las correspondientes autorizaciones de comercialización.

El CHMP examinó toda la información presentada por los titulares de la autorización de comercialización (TAC) sobre el riesgo de fibrosis y valvulopatía cardíaca observado en ensayos clínicos, estudios observacionales y notificaciones espontáneas.

Los datos procedentes de las notificaciones espontáneas indican que las personas que toman cabergolina y pergolida corren un mayor riesgo de presentar episodios fibróticos y valvulopatía que las que toman bromocriptina, lisurida o dihidroergocriptina. En relación con la pergolida y la cabergolina, la mayoría (alrededor de dos tercios) de los casos de valvulopatía publicados se habían producido con dosis ≥ 3 mg/día.

Se han notificado casos de reacciones fibróticas y valvulopatía con la cabergolina y la pergolida durante los ensayos clínicos (un estudio abierto y varios estudios aleatorizados y controlados). Sin embargo, en la mayoría de los ensayos no se realizaron controles ecocardiográficos, lo que impide calcular de manera fiable los índices de incidencia. Los TAC no comunicaron casos con la bromocriptina, la dihidroergocriptina ni la lisurida. Apenas se han realizado ensayos comparativos con agonistas de la dopamina ergóticos y no ergóticos.

La mayoría de los episodios fibróticos que se notificaron no fueron totalmente reversibles, aunque se producen mejorías sintomáticas por diversos motivos y, de hecho, la fibrosis remite en ocasiones.

Cuatro de los principales estudios observacionales examinaron el riesgo de valvulopatía cardíaca en los pacientes tratados con agonistas de la dopamina para la enfermedad de Parkinson (Zanettini y cols., NEJM, 2007; Schade y cols., NEJM 2007; Yamamoto y cols., Neurology 2006; Peralta y cols., Movement Disorders 2006). En el estudio de Schade se obtuvo una razón de tasas de incidencia (RTI) ajustada de insuficiencia valvular sintomática mayor con la cabergolina y la pergolida (en concreto en dosis >3 mg/día) que con la bromocriptina, la lisurida y los agonistas dopaminérgicos no ergóticos pramipexol y ropirinol, respecto a los que no se había comunicado ningún caso.

El mecanismo de la reacción fibrótica inducida por los alcaloides del cornezuelo no se ha esclarecido del todo. Se considera que la estimulación de los agonistas del receptor 5-HT2B es el mecanismo que tiene más probabilidades de inducir la valvulopatía cardíaca, aunque podrían intervenir otros mecanismos. El grado de agonismo por el receptor 5-HT2B varía entre los agonistas de la dopamina ergóticos y explica las diferencias en las tasas de incidencia de episodios fibróticos observadas entre los distintos productos ergóticos (C.Hofmann y cols., Clin Neuropharmacol, 2006). No está claro si este mecanismo interviene también en los episodios fibróticos extracardíacos.

En su reunión de junio de 2008, el CHMP concluyó que el volumen de datos disponibles sobre el riesgo de episodios fibróticos, incluida la valvulopatía, no es igual para todos los agonistas de la dopamina ergóticos. En el caso de la cabergolina y la pergolida, se considera demostrado un aumento del riesgo de episodios fibróticos. En cuanto a la bromocriptina, la dihidroergocriptina y la lisurida, no puede descartarse un aumento del riesgo basándose en el número de pruebas disponible.

En vista de todo lo anterior, el CHMP recomendó que se mantuviera la autorización de comercialización de los medicamentos que contienen cabergolina y pergolida, con las modificaciones de la información del producto (resumen de las características del producto y prospecto) mencionadas a continuación.

- Limitación de la dosis máxima a 3 mg/día.
- Refuerzo de las contraindicaciones, advertencias y precauciones de uso, subrayando la necesidad de monitorizar los signos de fibrosis de los pacientes mediante ecocardiografía, antes y durante el tratamiento a largo plazo.
- Inclusión de la valvulopatía cardíaca (incluida la insuficiencia) y otros trastornos relacionados (pericarditis y derrame pericárdico) entre las reacciones adversas “muy frecuentes”.

El CHMP recomendó además que los titulares de las autorizaciones de comercialización presentaran un protocolo detallado (p. ej., estudios de utilización de medicamentos o investigaciones efectuadas relacionando historias clínicas) para el seguimiento a largo plazo del cumplimiento y la eficacia de los cambios introducidos en la información del producto.

En vista de las diferencias en el nivel de riesgo entre los agonistas de la dopamina derivados del cornezuelo, el CHMP recomendó que se emitiera un dictamen independiente para la bromocriptina, la dihidroergocriptina y la lisurida.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO

Considerando

- que el CHMP ha examinado la remisión efectuada conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los medicamentos que contienen bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisurida y pergolida;
- que, tras considerar los datos presentados, el Comité ha concluido que el riesgo de fibrosis, incluida la valvulopatía cardíaca, está claramente demostrado en el caso de la cabergolina y la pergolida, y es mayor con las dosis superiores a 3 mg/día. Que el CHMP observó también que estos medicamentos ya están indicados sólo como tratamiento de segunda línea en la enfermedad de Parkinson y contraindicados en los enfermos con signos de valvulopatía.

- que el CHMP ha recomendado algunas modificaciones en las secciones pertinentes del resumen de las características del producto y el prospecto de los medicamentos que contienen cabergolina y pergolida (véase Anexo III).
- Las condiciones de las autorizaciones de comercialización se recogen en el Anexo IV.