

**ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE  
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEI FOGLI ILLUSTRATIVI PRESENTATI  
DALL'EMEA**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI CABERGOLINA E PERGOLIDE E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Cabergolina e pergolide appartengono alla classe dei dopamino agonisti ergot-derivati che comprende anche bromocriptina, diidroergocriptina e lisuride. Tutti i principi attivi sono autorizzati a livello di Stati membri.

I dopamino agonisti ergot-derivati vengono impiegati principalmente per il trattamento del morbo di Parkinson, in monoterapia o in associazione ad altri medicinali. Essi sono anche utilizzati nel trattamento di malattie quali iperprolattinemia e prolattinoma e per inibire la lattazione e prevenire l'emicrania.

I dopamino agonisti ergot-derivati sono stati associati ad un aumento del rischio di disturbi fibrotici e di cardiopatia valvolare. Questo problema è già stato oggetto di esami che hanno portato a misure per minimizzare il rischio a livello nazionale. Di conseguenza, i medicinali contenenti cabergolina e pergolide sono indicati solo come terapia di seconda linea per il morbo di Parkinson e il loro utilizzo è controindicato nei pazienti con segni di problemi alle valvole.

Il 21 giugno 2007, il Regno Unito ha richiesto al CHMP, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, di esaminare il rischio di fibrosi e valvulopatia cardiaca associato all'impiego di tutti i dopamino agonisti ergot-derivati e di formulare un parere sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i prodotti della classe.

Il CHMP ha esaminato tutte le informazioni rese disponibili dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sul rischio di fibrosi e valvulopatia cardiaca derivanti da studi clinici, studi osservazionali e segnalazioni spontanee.

Secondo i dati delle segnalazioni spontanee, i pazienti che usano cabergolina e pergolide sono più a rischio di eventi fibrotici e valvulopatia rispetto ai pazienti che usano bromocriptina, lisuride o diidroergocriptina. Per la pergolide e la cabergolina, la maggior parte (circa due terzi) delle segnalazioni di casi di valvulopatia si verificava a dosaggi  $\geq 3$  mg / die.

Casi di reazioni fibrotiche e valvulopatia sono stati segnalati con la cabergolina e la pergolide nel corso di studi clinici (studio in aperto e studi randomizzati controllati). Tuttavia, la maggior parte degli studi non prevedeva il monitoraggio ecocardiografico e quindi non consentiva un calcolo attendibile dei tassi d'incidenza. Non sono stati segnalati casi per la bromocriptina, la diidroergocriptina e la lisuride da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Gli studi comparativi su dopamino agonisti non-ergot ed ergot-derivati sono insufficienti.

La maggior parte degli eventi fibrotici segnalati non era completamente reversibile anche se, per vari motivi, si verifica un miglioramento della sintomatologia e, in realtà, di tanto in tanto la fibrosi può regredire.

Quattro studi osservazionali principali indagavano sul rischio di valvulopatia cardiaca nei pazienti sottoposti a trattamento con dopamino agonisti per il morbo di Parkinson (Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006). Lo studio Schade documentava un rapporto dei tassi di incidenza (IRR) aggiustato più alto per il rigurgito valvolare sintomatico per cabergolina e pergolide (in particolare a dosi  $> 3$  mg/die), rispetto a bromocriptina, lisuride e i dopamino agonisti non ergot-derivati pramipexolo e ropirinolo per cui non è stato segnalato nessun caso.

Il meccanismo della reazione fibrotica indotta dagli alcaloidi dell'ergot non è stato ancora chiarito del tutto. La stimolazione degli agonisti del recettore 5-HT<sub>2B</sub> è considerata il meccanismo più plausibile

che induce la valvulopatia cardiaca anche se potrebbero essere coinvolti altri meccanismi. Il grado di agonismo del recettore 5-HT<sub>2B</sub> varia tra i dopamino agonisti ergot-derivati e si adatta bene alla differenza dei tassi di incidenza degli eventi fibrotici per i vari prodotti dell'ergot (C.Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006). Non è chiaro se tale meccanismo sia valido anche per gli eventi fibrotici non cardiaci.

In occasione della sua riunione del giugno 2008, il CHMP ha stabilito che la quantità di dati sul rischio di eventi fibrotici, compresa la valvulopatia, non è la stessa per tutti i dopamino agonisti ergot-derivati. Per la cabergolina e la pergolide si considera ben accertato un aumento del rischio di eventi fibrotici. Per la bromocriptina, la diidroergocriptina e la lisuride, sulla base della quantità di dati disponibili non si può escludere un aumento del rischio.

In considerazione di quanto suddetto, il CHMP ha raccomandato il mantenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali contenenti cabergolina e pergolide con le modifiche alle relative informazioni sul prodotto (riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglio illustrativo) di seguito indicate.

- Limitazione della dose massima a 3 mg/die.
- Rafforzamento delle controindicazioni, avvertenze e precauzioni di impiego, evidenziando la necessità di tenere i pazienti sotto controllo per eventuali segni di fibrosi con l'ecocardiogramma prima e durante il trattamento a lungo termine.
- Inclusione della valvulopatia cardiaca (compreso il rigurgito) e dei disturbi associati (pericardite e versamento pericardico) tra gli effetti indesiderati "molto comuni".

Il CHMP ha raccomandato, inoltre, che i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio presentino un protocollo dettagliato (ad es. studi sull'utilizzo del farmaco o indagini effettuate mediante collegamento di documenti) per il follow-up a lungo termine sulla fedeltà alle modifiche alle informazioni sul prodotto e sulla loro efficacia.

In considerazione delle differenze nel livello di rischio tra i dopamino agonisti ergot-derivati, il CHMP ha raccomandato che venga espresso un parere distinto per bromocriptina, diidroergocriptina e lisuride.

## **MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEI FOGLI ILLUSTRATIVI**

Considerando che,

- il CHMP ha tenuto conto della procedura di deferimento condotta di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche, per i medicinali contenenti bromocriptina, cabergolina, diidroergocriptina, lisuride e pergolide;
- in considerazione dei dati disponibili, il comitato ha stabilito che il rischio di fibrosi, compresa la valvulopatia cardiaca, è ben accertato per la cabergolina e la pergolide, ed è più alto a dosi superiori ai 3 mg/die. Il CHMP ha anche tenuto conto del fatto che questi medicinali sono già indicati solo come terapia di seconda linea per il morbo di Parkinson e controindicati per i pazienti con segni di valvulopatia.
- Il CHMP ha raccomandato modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e dei fogli illustrativi dei medicinali contenenti cabergolina e pergolide (cfr. allegato III).
- Le condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono illustrate nell'allegato IV.