

ANNEX II

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJI
TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT U FULJETTI TA' TAGHRIF IPPREŻENTATI
MILL-EMEA**

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

SOMMARJU ĠENERALI TA' L-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' CABERGOLINE U PERGOLIDE U ISMIJIET ASSOĊJATI (ARA L-ANNESS I)

Cabergoline u pergolide jappartjenu għall-klassi ta' agonisti ta' dopamine derivati minn ergot, li tinkludi wkoll bromocriptine, dihydroergocryptine u lisuride. Is-sustanzi attivi kollha huma awtorizzati fil-livell ta' l-Istati Membri.

Agonisti ta' dopamine derivati minn ergot jintużaw prinċipalment fit-trattament tal-marda ta' Parkinson, jew waħedhom jew f'kombinazzjoni ma' mediċini oħra. Huma jintużaw fit-trattament ta' kundizzjonijiet inkluzi iperprolaktinemia u prolaktinoma, u biex jimpedixxu t-treddiġ u l-emigranja.

Agonisti ta' dopamine derivati minn ergot ġew assoċjati ma' zieda fir-riskju ta' disturbi fibrotiċi u mard valvulari tal-qalb. Dan kien soġġett għal reviżjonijiet preċedenti li wasslu għal miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskji f'livell nazzjonali. Bħala riżultat, prodotti mediċinali li fihom cabergoline u pergolide huma indikati biss bħala terapija tat-tieni linja fil-marda ta' Parkinson, u l-użu tagħhom kien kontra-indikat għal pazjenti b'evidenza ta' problemi bil-valvi.

Fil-21 ta' Ġunju 2007, ir-Renju Unit staqsa lis-CHMP, skond l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata, biex jirrevedi r-riskju ta' fibrozi u valvulopatija kardijaka assoċjati ma' l-użu ta' agonisti ta' dopamine derivati minn ergot, u biex jipprovi opinjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti kollha tal-klassi għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew irtirati.

Is-CHMP irreveda l-informazzjoni kollha magħmula disponibbli mid-detenturi ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) dwar ir-riskju ta' fibrozi u valvulopatija kardijaka minn provi kliniċi, studji osservattivi u rapporti spontanji.

Dejta minn rapporti spontanji indikaw li suġġetti li jużaw cabergoline u pergolide huma iktar f'riskju ta' episodji fibrotiċi u valvulopatija milli suġġetti li qegħdin jużaw bromocriptine, lisuride jew dihydroergocryptine. Għal pergolide u cabergoline, il-maġġoranza (madwar żewġ terzi) tar-rapporti ta' każijiet ta' valvulopatija sehhew b'dozi $\geq 3\text{mg}$ / kuljum.

Każijiet ta' reazzjonijiet fibrotiċi u valvulopatija ġew irrapportati b'cabergoline u pergolide waqt provi kliniċi (studji b'tikketta miftuha u studji kkontrollati randomizzati). Madankollu, il-parti l-kbira tal-provi ma nkludewx sorveljanza ekokardjografika, b'hekk jimpedixxu stima affidabbli ta' rata ta' incidenza. L-ebda każ ma ġie rrapportat għal bromocriptine, dihydroergocryptine u lisuride mill-MAHs. Provi komparattivi b'agonisti ta' dopamine mhux derivati minn ergot u b'agonisti ta' dopamine derivati minn ergot huma skarsi.

Il-maġġoranza ta' episodji fibrotiċi rrapportati ma kinux kompletament reversibbli għalkemm titjib sintomatiku jsehh għal raġunijiet varji u tabilhaqq kultant il-fibrozi tista' tmur lura.

Erba' studji osservattivi harsu lejn ir-riskju ta' valvulopatija kardijaka f'pazjenti ttrattati b'agonisti ta' dopamine għall-marda ta' Parkinson (Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006). L-istudju Schade irrapporta proporzjon ta' rata ta' incidenza (IRR) aġġustata oghla għal regurġitazzjoni valvulari sintomatika għal cabergoline, u pergolide (b'mod partikolari f'dozi $> 3\text{mg}$ /kuljum), meta mqabbla ma' bromocriptine, lisuride, u agonisti ta' dopamine mhux derivati minn ergot pramipexole u ropirinole għal liema l-ebda każ ma kien irrapportat.

Il-mekkanizmu ta' reazzjoni fibrotika mqanqla minn alkaloidi ergot għadu s'issa ma ġiex ikkjarifikat għal kollox. L-istimulazzjoni ta' agonisti ta' riċetturi 5-HT_{2B} hija kkunsidrata l-iktar mekkanizmu plawżibbli li jinduċi valvulopatija kardijaka, għalkemm mekkanizmi oħrajn jistgħu jkunu involuti. Il-grad ta' agonizmu ta' riċetturi 5-HT_{2B} ivarja mal-medda ta' agonisti derivati minn ergot u jidhol

sewwa mad-differenza fir-rati ta' incidenza ta' episodji fibrotiċi għall-prodotti ergot differenti (C.Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006). Mhuwiex ċar jekk dan il-mekkaniżmu japplikax ukoll għall-episodji fibrotiċi mhux kardijaċi.

Fil-laqgħa tiegħu ta' Ġunju 2008, is-CHMP ikkonkluda li l-ammont ta' evidenza dwar ir-riskju ta' episodji fibrotiċi, inklużi valvulopatija, mhuwiex indaqgħ għall-agonisti kollha ta' dopamine derivati minn ergot. Għal carbergoline u pergolide zieda fir-riskju ta' episodji fibrotiċi hija kkunsidrata stabbilita sewwa. Għal bromocriptine, dihydroergocryptine u lisuride zieda fir-riskju ma tistax tiġi eskluża abbazi ta' l-ammont ta' evidenza disponibbli.

Għar-raġunijiet ta' hawn fuq, is-CHMP irrakkomanda ż-żamma ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom cabergoline u pergolide b'emendi għat-tagħrif tal-prodott tagħhom (Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u Fuljett ta' Tagħrif), kif deskritt hawn taht.

- Restrizzjoni tad-doża massima għal 3 mg/kuljum.
- It-tishih tal-kontraindikazzjonijiet, twissijiet u prekawzjonijiet għall-użu, speċifikazzjoni tal-htieġa għall-pazjenti li jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' fibrozi b'ekokardjografija qabel u matul trattament fit-tul.
- Inkluzjoni ta' valvulopatija kardijaka (inkluża r-regurgitazzjoni) u disturbi relatati (perikardite u effużjoni perikardjali) bħala effetti mhux mixtieqa "komuni hafna".

Is-CHMP irrakkomanda wkoll li d-detenturi ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jipprovdu protokoll iddettaljat (eż. studji ta' l-użu tal-mediċina jew sħarriġ magħmul b'konnessjoni ta' reġistrazzjonijiet) għas-segwiment fuq perijodu ta' żmien twil ta' l-adeżjoni ma' u l-effikaċja tal-bidliet għat-tagħrif dwar il-prodott.

Minhabba d-differenzi fil-livell ta' riskju fost agonisti ta' dopamine derivati minn ergot, is-CHMP irrakkomanda li tinhareġ opinjoni separata għal bromocriptine, dihydroergocryptine u lisuride.

RAGUNIJET GħALL-EMENDA TAS-SOMMARJI TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U FULJETTI TA' TAGHRIF

Billi,

- Is-CHMP ikkunsidra r-referenza magħmula skond l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendat, għall-prodotti mediċinali li fihom bromocriptine, cabergoline dihydroergocryptine, lisuride u pergolide,
- Minhabba d-dejta disponibbli, il-Kumitat ikkonkluda li r-riskju ta' fibrozi, inkluża valvulopatija kardijaka, huwa stabbilit sewwa għal cabergoline u pergolide, u huwa oġġla f'doži li jaqbz 3mg/kuljum. Is-CHMP innota wkoll li dawn il-mediċini huma diġà indikati biss bħala terapija tat-tieni linja fil-marda ta' Parkinson, u huma kontraindikati f'pazjenti b'evidenza ta' valvulopatija.
- Is-CHMP irrakkomanda emendi għas-sezzjonijiet relevanti tas-Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u tal-Fuljetti ta' Tagħrif għall-prodotti mediċinali li fihom cabergoline u pergolide (ara l-Anness III).
- Il-kundizzjonijiet ta' l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq huma stabbiliti fl-Anness IV.