

## **BIJLAGE II**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE  
SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITERS,  
OPGESTELD DOOR HET EMEA**

## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

### SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN CABERGOLINE EN PERGOLIDE EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Cabergoline en pergolide behoren tot de klasse van ergotdopamineagonisten, waartoe ook bromocriptine, dihydro-ergocryptine en lisuride behoren. Alle werkzame stoffen zijn op lidstaatniveau goedgekeurd.

Ergotdopamineagonisten worden voornamelijk gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson, hetzij alleen, hetzij in combinatie met ander geneesmiddelen. Ze worden ook toegepast voor de behandeling van aandoeningen als hyperprolactinemie en prolactinoom, en ter voorkoming van lactatie en migraine.

Ergotdopamineagonisten zijn in verband gebracht met een verhoogd risico van fibrotische aandoeningen en hartklepaandoeningen. Dit is onderwerp geweest van eerdere beoordelingen die op nationaal niveau hebben geleid tot maatregelen om het risico te minimaliseren. Als gevolg hiervan zijn geneesmiddelen die cabergoline en pergolide bevatten, uitsluitend geïndiceerd als tweedelijnsbehandeling bij de ziekte van Parkinson en is het gebruik ervan gecontra-indiceerd bij patiënten met aanwijzingen voor hartkleproblemen.

Op 21 juni 2007 verzocht het Verenigd Koninkrijk het CHMP, krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, om het risico van fibrose en cardiale valvulopathie gerelateerd aan het gebruik van alle ergotdopamineagonisten te beoordelen en een advies uit te brengen over de vraag of de handelsvergunningen voor alle geneesmiddelen van die klasse moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het CHMP bestudeerde alle door de vergunninghouders aangeleverde informatie uit klinische en observationele onderzoeken en spontane meldingen over het risico van fibrose en cardiale valvulopathie.

Gegevens afkomstig van spontane meldingen duiden erop dat gebruik van cabergoline en pergolide gepaard gaat met een hoger risico van fibrotische gebeurtenissen en valvulopathie dan gebruik van bromocriptine, lisuride of dihydro-ergocryptine. Voor pergolide en cabergoline deed het merendeel (ongeveer twee derde) van de gevallen van valvulopathie zich voor bij doses  $\geq 3$  mg/dag.

Tijdens klinische onderzoeken (open-labelonderzoek en gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken) zijn er bij gebruik van cabergoline en pergolide gevallen gemeld van fibrotische reacties en valvulopathie. Bij de meeste onderzoeken werd echter geen echocardiografische monitoring uitgevoerd, zodat een betrouwbare schatting van de incidentiepercentages niet mogelijk is. Voor bromocriptine, dihydro-ergocryptine en lisuride werden door de vergunninghouders geen gevallen gemeld. Vergelijkende onderzoeken met non-ergot- en ergotdopamineagonisten zijn schaars.

De meeste gemelde fibrotische gebeurtenissen waren niet volledig omkeerbaar, hoewel door verschillende oorzaken symptomatische verbetering optreedt en fibroseverschijnselen incidenteel kunnen verdwijnen.

In vier observationele hoofdonderzoeken werd het risico van cardiale valvulopathie bestudeerd bij patiënten die met dopamineagonisten tegen de ziekte van Parkinson werden behandeld (Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006). In het onderzoek van Schade werd met cabergoline en pergolide (met name bij doses van meer dan 3 mg/dag) een hogere gecorrigeerde 'incidence rate ratio' (IRR) gemeld voor symptomatische valvulaire regurgitatie dan met bromocriptine en lisuride of met de non-ergotdopamineagonisten pramipexol en ropinirol, waarvoor geen gebeurtenissen werden gemeld.

Het mechanisme van door ergotalkaloïden geïnduceerde fibrotische reactie is nog niet volledig opgehelderd. Stimulatie van de 5-HT<sub>2B</sub>-receptoragonisten wordt als het meest plausibele mechanisme voor inductie van cardiale valvulopathie beschouwd, hoewel ook andere mechanismen een rol kunnen spelen. De mate van 5-HT<sub>2B</sub>-receptoragonisme door ergotdopamineagonisten varieert en strookt met het verschil in incidentiecijfers voor fibrotische gebeurtenissen voor de verschillende ergot bevattende geneesmiddelen (C. Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006). Of dit mechanisme ook van toepassing is op niet-cardiale fibrotische gebeurtenissen, is niet duidelijk.

Tijdens zijn vergadering in juni 2008 heeft het CHMP geconcludeerd dat de hoeveelheid bewijs aangaande het risico van fibrotische gebeurtenissen, inclusief valvulopathie, niet voor alle ergotdopamineagonisten gelijk is. Het CHMP is van mening dat voor cabergoline en pergolide een verhoogd risico van fibrotische gebeurtenissen duidelijk is vastgesteld, terwijl voor bromocriptine, dihydro-ergocryptine en lisuride een verhoogd risico op grond van de hoeveelheid bewijs niet kan worden uitgesloten.

Op grond van het bovenstaande adviseerde het CHMP de handhaving van de handelsvergunning voor geneesmiddelen die cabergoline en pergolide bevatten met wijzigingen van de productinformatie (samenvatting van de productkenmerken en bijsluiters), zoals hieronder uiteengezet:

- beperking van de maximale dosis tot 3 mg per dag,
- Aanscherping van de contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik, waarin wordt uiteengezet dat patiënten door middel van echocardiografie vóór en tijdens langdurige behandeling op tekenen van fibrose moeten worden gecontroleerd.
- vermelding van cardiale valvulopathie (waaronder regurgitatie) en gerelateerde aandoeningen (pericarditis en pericardeffusie) als ‘zeer vaak’ voorkomende bijwerkingen.

Het CHMP adviseerde eveneens dat de vergunninghouders een gedetailleerd protocol overleggen (bijv. onderzoeken naar geneesmiddelgebruik of een overzicht met behulp van ‘record linkage’) voor langdurige follow-up inzake de inachtneming en de effectiviteit van de veranderingen in de productinformatie.

In verband met de risicoverschillen tussen ergotdopamineagonisten adviseerde het CHMP een afzonderlijk advies voor bromocriptine, dihydro-ergocryptine en lisuride uit te brengen.

## **REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITERS**

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, voor bromocriptine, cabergoline, dihydro-ergocryptine, lisuride en pergolide bevattende geneesmiddelen heeft bestudeerd,
- het CHMP op grond van de beschikbare gegevens tot de conclusie is gekomen dat het risico van fibrose, inclusief cardiale valvulopathie, duidelijk is vastgesteld voor cabergoline en pergolide, en hoger is bij doses van meer dan 3 mg/dag, en dat het CHMP daarnaast opmerkte dat deze geneesmiddelen al uitsluitend zijn geïndiceerd als tweedelijnsbehandeling bij de ziekte van Parkinson en gecontra-indiceerd bij patiënten met aanwijzingen voor valvulopathie,

- adviseerde het CHMP wijzigingen aan te brengen in de betreffende rubrieken van de samenvattingen van de productkenmerken en de bijsluiters van geneesmiddelen die cabergoline en pergolide bevatten (zie bijlage III).
- De voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen staan vermeld in bijlage IV.