

ANEXA II

CONCLUZIILE ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI A PROSPECTELOR PREZENTATE DE CĂTRE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU CABERGOLINĂ ȘI PERGOLID ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Cabergolina și pergolidul aparțin clasei agoniștilor de dopamină derivați din ergot, care mai cuprinde și bromocriptina, dihidroergocriptina și lisuridul. Toate substanțele active sunt autorizate la nivelul statelor membre.

Agoniștii de dopamină derivați din ergot sunt folosiți în principal pentru tratarea bolii Parkinson, ca atare sau în combinație cu alte medicamente. Sunt de asemenea folosiți în tratarea unor afecțiuni, inclusiv în hiperprolactinemie și prolactinom, precum și pentru prevenirea lactației și migrenei.

Agoniști de dopamină derivați din ergot au fost asociați cu un risc crescut de afecțiuni fibrozante și valvulopatii. Acest risc a făcut obiectul unor analize anterioare, conducând la adoptarea de măsuri de reducere la minimum a riscului la nivel național. Prin urmare, medicamentele care conțin cabergolină și pergolid sunt indicate doar ca tratament de linia a doua în tratamentul bolii Parkinson, iar utilizarea lor este contraindicată la pacienții cu istoric de afecțiuni valvulare.

La 21 iunie 2007, Regatul Unit a solicitat Comitetului pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP), în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, să revizuiască riscul fibrozei și valvulopatiei cardiace asociat cu administrarea agoniștilor de dopamină derivați din ergot și să furnizeze un aviz dacă autorizațiile de introducere pe piață a tuturor produselor din această clasă ar trebui menținute, modificate, suspendate sau retrase.

CHMP a revizuit toate informațiile furnizate de titularii autorizației de introducere pe piață privind riscul de fibroză și valvulopatie cardiacă din studii clinice, studii observaționale și rapoarte spontane.

Datele din rapoartele spontane arată că subiecții care utilizează cabergolină și pergolid sunt mai expuși riscului de a dezvolta afecțiuni fibrozante și valvulopatii decât subiecții care utilizează bromocriptină, lisurid sau dihidroergocriptină. Pentru pergolid și cabergolină, majoritatea cazurilor raportate de valvulopatii (aproximativ două treimi din acestea) au apărut la doze ≥ 3 mg/zi.

Cazuri de reacții fibrozante și valvulopatii au fost raportate pentru cabergolină și pergolid în timpul studiilor clinice (studiu cu etichetă deschisă și studii controlate randomizate). Totuși, majoritatea studiilor nu au inclus monitorizare ecocardiografică, împiedicând astfel obținerea unei estimări adecvate a ratelor de incidență. Niciun caz nu a fost raportat de către titularii autorizației de introducere pe piață pentru bromocriptină, dihidroergocriptină și lisurid. Studiile comparative pentru agoniștii de dopamină derivați și nederivați din ergot sunt rare.

Majoritatea cazurilor raportate de afecțiuni fibrozante nu au fost complet reversibile, deși din diverse motive apare ameliorarea simptomelor și, într-adevăr, în mod ocazional, fibroza poate regresa.

Patru studii observaționale principale au evaluat riscul de valvulopatie la pacienții tratați cu agoniști de dopamină pentru boala Parkinson (Zanettini *et al.*, NEJM, 2007; Schade *et al.*, NEJM, 2007; Yamamoto *et al.*, Neurologie, 2006; Peralta *et al.*, Tulburări de mișcare, 2006). Studiul Schade a relatat un raport ajustat al ratei de incidență (IRR) mai mare pentru regurgitarea valvulară simptomatică la cabergolină și pergolid (în special la doze mai mari de 3 mg/zi) în comparație cu bromocriptina, lisuridul și agoniștii de dopamină nederivați din ergot, pramipexol și ropirinol, pentru care nu s-a raportat niciun caz.

Mecanismul reacției fibrotice induse de alcaloizii de ergot nu a fost încă pe deplin clarificat. Stimularea agoniștilor de receptori 5-HT_{2B} este considerată cel mai bun mecanism de inducere a valvulopatiei cardiace, deși pot fi implicate și alte mecanisme. Gradul agonismului de receptor 5-HT_{2B} variază între agoniștii de dopamină derivați din ergot și se potrivește cu diferența dintre ratele incidenței evenimentelor fibrotice pentru diferitele produse pe bază de ergot (C.Hofmann *et al.*, Clin

Neuropharmacol, 2006). Este neclar dacă acest mecanism se aplică și la cazurile de fibroză necardiacă.

La reuniunea din iunie 2008, CHMP a concluzionat că totalul dovezilor privind riscul cazurilor de fibroză, inclusiv al valvulopatiilor, nu este egal pentru toți agoniștii de dopamină derivați din ergot. Pentru cabergolină și pergolid, un risc crescut de fibroză este considerat a fi bine determinat. Pentru bromocriptină, dihidroergocriptină și lisurid, un risc crescut nu poate fi exclus, pe baza dovezilor disponibile.

Considerând cele menționate anterior, CHMP a recomandat păstrarea autorizației de introducere pe piață pentru medicamentele ce conțin cabergolină și pergolid, cu modificările informațiilor referitoare la produs (Rezumatul caracteristicilor produsului și prospect) subliniate mai jos.

- Restricționarea dozei maxime la 3 mg/zi.
- Întărirea contraindicațiilor, atenționărilor și precauțiilor de utilizare, subliniind necesitatea monitorizării pacienților pentru apariția semnelor de fibroză cu ecocardiografie înainte și în timpul tratamentului de lungă durată.
- Includerea valvulopatiei cardiace (inclusiv regurgitarea) și a afecțiunilor asociate (pericardită și efuziunea pericardică) ca reacții adverse „foarte frecvente”.

CHMP a recomandat, de asemenea, ca titularul autorizației de introducere pe piață să ofere un protocol detaliat (de exemplu: studii de utilizare a medicamentelor sau studii realizate prin conexiunile datelor înregistrate) pentru urmărire pe termen lung a respectării și eficacității modificărilor aduse informațiilor referitoare la produs.

Considerând diferența de risc dintre agoniștii de dopamină derivați din ergot, CHMP a recomandat să se emită un aviz separat pentru bromocriptină, dihidroergocriptină și lisurid.

MOTIVELE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, A ETICHETĂRII ȘI A PROSPECTELOR

Întrucât:

- CHMP a analizat sesizarea făcută în temeiul articolul 31 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, pentru medicamentele ce conțin bromocriptină, cabergolină, dihidroergocriptină, lisurid și pergolid.
- Considerând datele disponibile, Comitetul a concluzionat că riscul de fibroză, inclusiv de valvulopatie cardiacă, este bine determinat pentru cabergolină și pergolid și este mai mare la doze ce depășesc 3 mg/zi. CHMP a observat, de asemenea, că aceste medicamente sunt deja indicate doar ca tratament de linia a doua în boala Parkinson și sunt contraindicate la pacienții cu valvulopatie demonstrată.
- CHMP a recomandat modificarea secțiunilor aferente din Rezumatul caracteristicilor produsului și din prospecte pentru medicamentele care conțin cabergolină și pergolid (a se vedea Anexa III).
- Condițiile pentru autorizațiile de introducere pe piață sunt specificate în Anexa IV.