

## **BILAGA II**

### **EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉER OCH BIPACKSEDLAR**

## VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

### ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV KABERGOLIN OCH PERGOLID MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

Kabergolin och pergolid tillhör klassen dopaminagonister av typen ergotderivat, som även inbegriper bromokriptin, dihydroergokryptin och lisurid. Alla aktiva substanser är godkända på medlemsstatsnivå.

Dopaminagonister av typen ergotderivat används huvudsakligen för att behandla Parkinsons sjukdom, ensamt eller i kombination med andra läkemedel. De används även för att behandla tillstånd, inklusive hyperprolaktinemi och prolaktinom, samt för att förhindra laktation och migrän.

Dopaminagonister av typen ergotderivat har förknippats med en förhöjd risk för fibrotiska förändringar och hjärtklaffsjukdom. Detta har varit föremål för tidigare granskningar som har resulterat i åtgärder för att minimera riskerna på nationell nivå. Därför indikeras läkemedel som innehåller kabergolin och pergolid endast som andrahandsbehandling mot Parkinsons sjukdom, och de är kontraindicerade för patienter med tecken på klaffproblem.

Den 21 juni 2007 uppmanade Förenade kungariket CHMP, enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse, att granska risken för fibros och hjärtklaffsjukdom i samband med användning av samtliga dopaminagonister av typen ergotderivat, och att avge ett yttrande om huruvida godkännandena för försäljning för samtliga läkemedel i denna klass bör bibehållas, ändras, tillfälligt dras in eller återkallas.

CHMP granskade all information som ställts till förfogande av innehavare av godkännande för försäljning (MAH) om risken för fibros och hjärtklaffsjukdom från kliniska prövningar, observationsstudier och spontanrapporter.

Data från spontanrapporter indikerar att individer som använder kabergolin och pergolid löper större risk för fibrotiska förändringar och klaffsjukdom än individer som använder bromokriptin, lisurid eller dihydroergokryptin. För pergolid och kabergolin, inträffade majoriteten (ungefär två tredjedelar) av rapporterade fall av klaffsjukdom med doser  $\geq 3$  mg/dag.

Fall av spontana fibrotiska reaktioner har rapporterats med kabergolin och pergolid under kliniska prövningar (öppen studie och randomiserade kontrollerade studier). De flesta provningar inkluderade emellertid inte övervakning med ekokardiografi, vilket således hindrade en tillförlitlig uppskattning av frekvensen. Innehavare av godkännande för försäljning rapporterade inte några fall för bromokriptin, dihydroergokryptin och lisurid. Jämförande provningar med icke ergotderiverade och ergotderiverade dopaminagonister är sällsynta.

Flertalet fall av rapporterade fibrotiska förändringar var inte fullständigt reversibla även om symtomatisk förbättring inträffar av olika anledningar och det faktiskt någon gång förekommer att fibros går tillbaka.

I fyra större observationsstudier undersöktes risken för hjärtklaffsjukdom hos patienter som behandlades med dopaminagonister för Parkinsons sjukdom (Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006). I studien av Schade et al. rapporterades högre justerat incidenstal (IRR) för symtomatiskt klaffåterflöde för kabergolin och pergolid (särskilt vid doser  $> 3$  mg/dag), jämfört med bromokriptin, lisurid, och de icke ergotderiverade dopaminagonisterna pramipexol och ropirinol för vilka det inte fanns några fall att rapportera.

Mekanismen i den fibrotiska reaktion som framkallas av ergotalkaloider har ännu inte blivit fullständigt klarlagd. Stimulans av 5-HT<sub>2B</sub>-receptoragonisten anses vara den troligaste mekanismen som framkallar hjärtklaffsjukdom, även om andra mekanismer kan vara involverade. Graden av 5-

HT2B-receptorns agonism varierar mellan olika dopaminagonister av typen ergotderivat och stämmer väl överens med skillnader i incidenstal för fibrotiska förändringar för olika ergotderiverade läkemedel (C. Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006). Det är inte klarlagt huruvida denna mekanism även gäller icke hjärtrelaterade fibrotiska förändringar.

Vid sitt sammanträde i juni 2008 kom CHMP fram till att bevisningen för risker för fibrotiska förändringar, inklusive klaffsjukdom, inte är densamma för alla dopaminagonister av typen ergotderivat. För kabergolin och pergolid anses att det finns goda belägg för en förhöjd risk för fibrotiska förändringar. För bromokriptin, dihydroergokryptin och lisurid kan en förhöjd risk inte uteslutas på grundval av den tillgängliga bevisningen.

Mot bakgrund av ovanstående rekommenderade CHMP att godkännandet för försäljning för läkemedel innehållande kabergolin och pergolid skulle bibehållas med ändringar av deras produktinformation (produktresuméer och bipacksedel), enligt sammanfattningen nedan.

- Begränsning av den högsta dosen till 3 mg per dag.
- Förstärkning av kontraindikationer, varningar och försiktighet, med angivande av nödvändigheten av att patienter övervakas med avseende på tecken på fibros med ekokardiografi före och under långtidsbehandling.
- Inkluderande av hjärtklaffsjukdom (inklusive regurgitation) och därtill hörande störningar (perikardit och perikardiell utgjutning) som ”mycket vanliga” biverkningar.

CHMP rekommenderade även att innehavare av godkännande för försäljning skall tillhandahålla ett detaljerat protokoll (t.ex. studier av läkemedelsanvändning eller undersökningar med hjälp av länkningssystem (record linkage)) för uppföljning på lång sikt av efterlevnad och effekt av förändringarna i produktinformationen.

Mot bakgrund av skillnaderna i risknivåer mellan olika dopaminagonister av typen ergotderivat rekommenderade CHMP att ett särskilt yttrande skall utfärdas för bromokriptin, dihydroergokryptin och lisurid.

### **SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉER, MÄRKNING OCH BIPACKSEDLAR**

- CHMP förordar ändringar i de relevanta avdelningarna i produktresuméer och bipacksedlar för läkemedel som innehåller kabergolin och pergolid (se bilaga III), med beaktande av följande:
- CHMP behandlade hänskjutandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, för läkemedel som innehåller bromokriptin, kabergolin, dihydroergokryptin, lisurid och pergolid.
- Kommittén fann, mot bakgrund av tillgängliga data, att det finns goda belägg för risken för fibros, inklusive hjärtklaffsjukdom, för kabergolin och pergolid, och att risken är högre vid doser som överstiger 3 mg/dag. CHMP noterade även att dessa läkemedel redan nu endast indikeras som andrahandsbehandling mot Parkinsons sjukdom, och att de är kontraindicerade för patienter med tecken på klaffsjukdom.
- Villkoren för godkännandena för försäljning anges i bilaga IV.