

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y DEL PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE BROMOCRIPTINA, DIHIDROERGOCRIPTINA Y LISURIDA Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

La bromocriptina, la dihidroergocriptina y la lisurida pertenecen al grupo de los agonistas de la dopamina derivados del cornezuelo del centeno (o ergóticos), que comprende también la carbegolina y la pergolida. Todos estos principios activos están autorizados a nivel de los Estados miembros.

Los agonistas de la dopamina ergóticos se emplean principalmente para tratar la enfermedad de Parkinson, bien en solitario o bien combinados con otros medicamentos. Se usan también para tratar afecciones tales como la hiperprolactinemia y el prolactinoma, así como para suprimir la lactación y prevenir la migraña.

Los agonistas de la dopamina ergóticos se han asociado a un aumento del riesgo de trastornos fibróticos y de enfermedad valvular cardíaca. Este efecto ya ha sido objeto de revisiones previas que motivaron la adopción de medidas de minimización del riesgo a escala nacional. En consecuencia, los medicamentos que contienen cabergolina y pergolida están indicados solamente como tratamiento de segunda línea en la enfermedad de Parkinson, y su empleo está contraindicado en los pacientes con signos de problemas valvulares.

El 21 de junio de 2007, el Reino Unido solicitó al CHMP, de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE modificada, que analizara el riesgo de fibrosis y valvulopatía cardíaca asociado al uso de todos los agonistas de la dopamina ergóticos y que emitiera un dictamen sobre la conveniencia de mantener, modificar, suspender o revocar las correspondientes autorizaciones de comercialización.

El CHMP examinó toda la información presentada por los titulares de la autorización de comercialización (TAC) sobre el riesgo de fibrosis y valvulopatía cardíaca observado en ensayos clínicos, estudios observacionales y notificaciones espontáneas.

Se notificaron casos espontáneos de reacciones fibróticas con todos los agonistas dopaminérgicos ergotínicos, especialmente en dosis altas y después de un largo período de tratamiento. Se notificaron también casos de valvulopatía con bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina y pergolida, pero no con lisurida. En conjunto, los datos procedentes de las notificaciones espontáneas indican que las personas que toman cabergolina y pergolida corren un mayor riesgo de presentar episodios fibróticos y valvulopatía que las que toman bromocriptina, lisurida o dihidroergocriptina. La mayoría de los episodios fibróticos que se notificaron no fueron totalmente reversibles, aunque se producen mejorías sintomáticas por diversos motivos y, de hecho, la fibrosis remite en ocasiones.

Los TAC no han comunicado episodios fibróticos con la bromocriptina, la dihidroergotamina ni la lisurida en ensayos clínicos o estudios observacionales.

Cuatro de los principales estudios observacionales examinaron el riesgo de valvulopatía cardíaca en los pacientes tratados con agonistas de la dopamina para la enfermedad de Parkinson (Zanettini y cols., NEJM, 2007; Schade y cols., NEJM 2007; Yamamoto y cols., Neurology 2006; Peralta y cols., Movement Disorders 2006). En el estudio de Schade se obtuvo una razón de tasas de incidencia ajustada de insuficiencia valvular sintomática mayor con la cabergolina y la pergolida que con la bromocriptina y la lisurida, y que con pramipexol y ropirinol, agonistas dopaminérgicos no ergóticos, respecto a los que no se había notificado ningún caso.

El mecanismo de la reacción fibrótica inducida por los alcaloides del cornezuelo no se ha esclarecido del todo. Se considera que la estimulación de los agonistas del receptor 5-HT_{2B} es el mecanismo que tiene más probabilidades de inducir la valvulopatía cardíaca, aunque podrían intervenir otros mecanismos. El grado de agonismo por el receptor 5-HT_{2B} varía entre los agonistas de la dopamina ergóticos y explica las diferencias en las tasas de incidencia de episodios fibróticos observadas entre

los distintos productos ergóticos (C.Hofmann y cols., Clin Neuropharmacol, 2006). No está claro si este mecanismo interviene también en los episodios fibróticos extracardíacos.

En su reunión de junio de 2008, el CHMP concluyó que el volumen de datos disponibles sobre el riesgo de acontecimientos fibróticos, incluida la valvulopatía, no es igual para todos los agonistas dopaminérgicos ergóticos. En el caso de la cabergolina y la pergolida, se considera demostrado un aumento del riesgo de episodios fibróticos. En cuanto a la bromocriptina, la dihidroergocriptina y la lisurida, no puede descartarse un aumento del riesgo basándose en el número de pruebas disponible.

En vista de todo lo anterior, el CHMP recomendó que se mantuviera la autorización de comercialización para los medicamentos que contienen bromocriptina, dihidroergocriptina y lisurida, con las modificaciones en la información del producto (resumen de las características del producto y prospecto) mencionadas a continuación.

- Para bromocriptina y dihidroergocriptina:
 - Contraindicadas en pacientes tratados durante un periodo prolongado y que presentan una valvulopatía cardíaca preexistente.
- Bromocriptina:
 - Limitación de la dosis máxima a 30 mg al día.
- Bromocriptina, dihidroergocriptina y lisurida:
 - Una advertencia sobre el posible riesgo de fibrosis en los pacientes que reciban estos medicamentos en altas dosis durante largos periodos. Esta advertencia incluye la recomendación de vigilar a los pacientes para detectar signos de fibrosis durante el tratamiento.

En vista de las diferencias en el nivel de riesgo entre los agonistas de la dopamina derivados del cornezuelo, el CHMP recomendó emitir un dictamen independiente para la cabergolina y la pergolida.

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y EL PROSPECTO

Considerando

- que el Comité ha examinado la remisión efectuada conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los medicamentos que contienen bromocriptina, cabergolina, dihidroergocriptina, lisurida y pergolida;
- que, tras considerar los datos presentados, el Comité ha concluido que el riesgo de episodios fibróticos, incluida la valvulopatía, no es igual con todos los agonistas dopaminérgicos ergóticos; que, en el caso de la bromocriptina, la dihidroergocriptina y la lisurida, no puede descartarse un aumento del riesgo de fibrosis, incluida la valvulopatía cardíaca;
- El CHMP ha recomendado, en consecuencia, algunas modificaciones en las secciones pertinentes del resumen de las características del producto y el prospecto de los medicamentos que contienen bromocriptina, dihidroergocriptina y lisurida (véase el Anexo III).