

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 BROMOCRIPTINE, DIHYDRO-ERGOCRYPTINE EN LISURIDE EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Bromocriptine, dihydro-ergocryptine en lisuride behoren tot de klasse van ergotdopamineagonisten waartoe ook cabergoline en pergolide behoren. Alle werkzame stoffen zijn op lidstaatsniveau goedgekeurd.

Ergotdopamineagonisten worden voornamelijk gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson, hetzij alleen, hetzij in combinatie met andere 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 onderzoeken, observationele onderzoeken en spontane meldingen over het risico van fibrose en cardiale valvulopathie.

Voor alle ergotdopamineagonisten werden spontane gevallen van fibrotische reacties gemeld, met name bij hoge doses en na langdurige behandeling. Gevallen van valvulopathie daarentegen werden wel gemeld voor bromocriptine, cabergoline, dihydro-ergocryptine en pergolide, maar niet voor lisuride. Over het geheel genomen duiden gegevens afkomstig van spontane meldingen 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. De meeste gemelde fibrotische gebeurtenissen waren niet volledig omkeerbaar, hoewel door verschillende oorzaken symptomatische verbetering optreedt en fibroseverschijnselen incidenteel zelfs kunnen verdwijnen.

Voor bromocriptine, dihydro-ergocryptine en lisuride hebben vergunninghouders geen fibrotische gebeurtenissen tijdens klinische of observationele onderzoeken gemeld.

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 een hogere gecorrigeerde 'incidence rate ratio' (IRR) voor symptomatische valvulaire regurgitatie gemeld met cabergoline en pergolide 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_{2B}-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_{2B}-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 bromocriptine, dihydro-ergocryptine en lisuride bevatten met wijzigingen van de productinformatie (samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter) zoals hieronder uiteengezet.

- Voor bromocriptine en dihydro-ergocryptine:
 - Een contra-indicatie voor patiënten die gedurende lange tijd worden behandeld en bij wie reeds cardiale valvulopathie bestaat.
- voor bromocriptine:
 - beperking van de maximale dosis tot 30 mg per dag;
- voor bromocriptine, dihydro-ergocryptine en lisuride:
 - een waarschuwing voor het mogelijke risico van fibrose bij patiënten die deze geneesmiddelen in hoge doses gedurende lange periodes gebruiken. Deze waarschuwing omvat aanbevelingen voor de controle van patiënten op tekenen van fibrose tijdens de behandeling.

In verband met de risicoverschillen tussen ergotdopamineagonisten, adviseerde het CHMP een afzonderlijk advies voor cabergoline en pergolide 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 heeft geconcludeerd dat het risico van fibrotische gebeurtenissen, inclusief valvulopathie, niet voor alle ergot-dopamineagonisten gelijk is en dat voor bromocriptine, dihydro-ergocryptine en lisuride een verhoogd risico van fibrose, waaronder valvulopathie, niet kan worden uitgesloten,
- adviseerde het CHMP wijzigingen aan te brengen in de betreffende rubrieken van de samenvattingen van de productkenmerken en de bijsluiters van geneesmiddelen die bromocriptine, dihydro-ergocryptine en lisuride bevatten (zie bijlage III).