

## **ANEXO II**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS  
DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DOS FOLHETOS INFORMATIVOS  
APRESENTADOS PELA EMEA**

## **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS**

### **RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE CABERGOLINA E PERGOLIDA E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VIDE ANEXO I)**

A cabergolina e a pergolida pertencem à classe dos agonistas dos receptores da dopamina, derivados da ergolina, uma classe que também inclui a bromocriptina, a di-hidroergocriptina e a lisurida. Todas as substâncias activas estão autorizadas ao nível dos Estados-Membros.

Os agonistas dos receptores da dopamina derivados da ergolina são utilizados essencialmente no tratamento da doença de Parkinson, isoladamente ou em combinação com outros medicamentos. Também são utilizados no tratamento de patologias que incluem a hiperprolactinemia e o prolactinoma e na prevenção da lactação e enxaqueca.

Os agonistas dos receptores da dopamina derivados da ergolina foram associados a um risco acrescido de doenças fibróticas e doença valvular cardíaca. Esta situação foi submetida a processos de reavaliação anteriores que conduziram a medidas de minimização do risco a nível nacional. Em resultado disso, os medicamentos que contêm cabergolina e pergolida estão indicados apenas como terapêutica de segunda linha na doença de Parkinson e a sua utilização está contra-indicada em doentes com evidência de distúrbios valvulares.

Em 21 de Junho de 2007, o Reino Unido solicitou ao CHMP, ao abrigo do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, que reavaliasse o risco de fibrose e de valvulopatia cardíaca associado ao uso de todos os agonistas dos receptores da dopamina derivados da ergolina e emitisse um parecer sobre se a autorização de introdução no mercado de todos os medicamentos pertencentes a esta classe deveria ser mantida, alterada, suspensa ou retirada.

O CHMP reviu todas as informações disponibilizadas pelos titulares da autorização de introdução no mercado (AIM) sobre o risco de fibrose e valvulopatia cardíaca em ensaios clínicos, estudos de observação e comunicações espontâneas.

Os dados de comunicações espontâneas indicam que os indivíduos que utilizam cabergolina e pergolida estão sujeitos a um risco mais elevado de eventos fibróticos e valvulopatias do que os indivíduos que utilizam bromocriptina, lisurida ou di-hidroergocriptina. No caso da pergolida e cabergolina, a maioria (cerca de dois terços) dos casos comunicados de valvulopatia ocorreram com doses  $\geq 3$  mg/dia.

Foram comunicados casos de reacções fibróticas e de valvulopatia para cabergolina e pergolida durante ensaios clínicos (estudo aberto e estudos aleatorizados controlados). Contudo, a maioria dos ensaios não incluíram monitorização por ecocardiografia, impedindo assim uma estimativa fiável das taxas de incidência. Não foram comunicados casos para a bromocriptina, di-hidroergocriptina e lisurida pelos titulares da AIM. Ensaios comparativos com agonistas dos receptores da dopamina derivados e não derivados da ergolina são raros.

A maioria dos eventos fibróticos comunicados não foi completamente reversível, apesar de ocorrer uma melhoria sintomática por diversas razões e de, ocasionalmente, se observar efectivamente a regressão da fibrose.

Quatro estudos principais de observação avaliaram o risco de valvulopatia cardíaca em doentes tratados com agonistas da dopamina para a doença de Parkinson (Zanettini et al., NEJM, 2007; Schade et al., NEJM 2007; Yamamoto et al., Neurology 2006; Peralta et al., Movement Disorders 2006). O estudo de Schade referiu uma razão da taxa de incidência (IRR) ajustada mais alta para a regurgitação valvular sintomática com cabergolina e pergolida (em particular para doses  $> 3$  mg/dia), quando comparadas com bromocriptina, lisurida e os agonistas dos receptores da dopamina não ergolínicos pramipexol e ropirinol, relativamente aos quais não foram comunicados quaisquer casos.

O mecanismo da reacção fibrótica induzida pelos alcalóides ergolínicos ainda não é bem conhecido. A estimulação dos agonistas do receptor 5-HT2B é considerada o mecanismo mais plausível na indução da valvulopatia cardíaca, apesar de poderem estar envolvidos outros mecanismos. O grau de agonismo do receptor 5-HT2B varia para diferentes agonistas dos receptores da dopamina derivados da ergolina e ajusta-se bem à diferença ao nível das taxas de incidência de eventos fibróticos para diferentes produtos ergolínicos (C. Hofmann et al., Clin Neuropharmacol, 2006). Não é claro se este mecanismo também se aplica aos eventos fibróticos não cardíacos.

Na sua reunião de Junho de 2008, o CHMP concluiu que as evidências de risco de eventos fibróticos, incluindo a valvulopatia, não são iguais para todos os agonistas dos receptores da dopamina derivados da ergolina. No caso da cabergolina e pergolida, considera-se que está bem estabelecido um risco acrescido de eventos fibróticos. Relativamente à bromocriptina, di-hidroergocriptina e lisurida não se pode excluir um risco acrescido com base no nível de evidências existente.

Com base nas informações acima mencionadas, o CHMP recomendou a manutenção da autorização de introdução no mercado para os medicamentos que contêm cabergolina e pergolida, com alterações às informações do medicamento (Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo), conforme definido abaixo.

- Restrição da dose máxima a 3 mg/dia.
- Reforço das contra-indicações, advertências e precauções de utilização, destacando a necessidade de monitorização dos doentes relativamente a sinais de fibrose através de ecocardiografia, antes e durante o tratamento prolongado.
- Inclusão da valvulopatia cardíaca (incluindo a regurgitação) e doenças relacionadas (pericardite e efusão pericárdica) como efeitos indesejáveis “muito frequentes”.

O CHMP recomendou ainda que os titulares da AIM disponibilizassem um protocolo detalhado (por ex. estudos da utilização do medicamento ou um estudo realizado por relacionamento de registos) para o acompanhamento a longo prazo da adesão às alterações das informações do medicamento, bem como da eficácia das mesmas.

Com base nas diferenças do nível de risco entre os agonistas dos receptores da dopamina derivados da ergolina, o CHMP recomendou que fosse emitido um parecer em separado para a bromocriptina, di-hidroergocriptina e lisurida.

## **FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DOS MEDICAMENTOS, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Considerando que:

- O CHMP considerou o procedimento previsto no artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, no que respeita a medicamentos que contêm bromocriptina, cabergolina, di-hidroergocriptina, lisurida e pergolida,
- Com base nos dados disponíveis, o Comité concluiu que o risco de fibrose, incluindo valvulopatia cardíaca, está bem estabelecido para a cabergolina e pergolida, e que é mais alto para doses que excedam os 3 mg/dia. O CHMP também fez notar que estes medicamentos já estão indicados apenas como terapêutica de segunda linha na doença de Parkinson, e que estão contra-indicados em doentes com evidência de valvulopatia.

- O CHMP recomendou que fossem introduzidas alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e dos Folhetos Informativos dos medicamentos que contêm cabergolina e pergolida (*vide* Anexo III).
- As condições das autorizações de introdução no mercado são apresentadas no Anexo IV.