



SPØRGSMÅL OG SVAR VEDRØRENDE VURDERING AF ERGOTDERIVEREDE DOPAMINAGONISTER

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har foretaget en vurdering af sikkerheden ved ergotderiverede dopaminagonister, som er en gruppe af lægemidler, der primært anvendes til behandling af Parkinsons sygdom. Der blev i vurderingen lagt fokus på risikoen for fibrose (dannelse af fibrøst væv i visse strukturer i kroppen) hos patienter, der behandles med disse lægemidler gennem længere tid, navnlig hjerteklapfibrose (unormal fortykkelse af hjerteklapperne). Vurderingen blev gennemført inden for rammerne af en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31¹.

EMA's Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) er af den opfattelse, at markedsføringstilladelseerne for disse lægemidler bør opretholdes. Der bør imidlertid indføres begrænsninger for anvendelsen af disse lægemidler med henblik på at nedsætte risikoen for, at der udvikles fibrose.

Hvad er ergotderiverede dopaminagonister?

Ergotderiverede dopaminagonister er en gruppe af lægemidler bestående af bromocriptin, cabergolin, dihydroergocryptin, lisurid og pergolid. De har været tilgængelige på markedet i mange år og anvendes primært til behandling af Parkinsons sygdom, enten alene eller i kombination med andre lægemidler. De anvendes endvidere til behandling af blandt andet hyperprolaktinæmi (høje koncentrationer af hormonet prolaktin i blodet) og prolaktinomer (godartet tumor på hypofysen på undersiden af hjernen) samt til forebyggelse af laktation (produktion af modermælk) og migræne. Alle fem lægemidler er godkendt af registreringsmyndighederne i medlemsstaterne.

Dopaminagonister virker ved at stimulere hjerne- og nerveceller på samme måde som dopamin, som er et signalstof i nervesystemet. Denne gruppe af dopaminagonister kaldes "ergotderiverede", fordi de først blev fremstillet af en type svamp ved navn ergot.

Hvorfor blev ergotderiverede dopaminagonister vurderet igen?

Fibrose kan påvirke en række af strukturerne i kroppen, såsom hjertet, lungerne eller maven. Når det rammer hjerteklapperne, kan det medføre problemer med kredsløbet omkring hjertet og i sidste ende hjertesvigt (når hjertet ikke kan pumpe tilstrækkeligt blod rundt i kroppen). Udvikling af symptomer på fibrose har i mange år været en kendt bivirkning af ergotderiverede dopaminagonister, særlig når lægemidlerne anvendes gennem længere tid. To undersøgelser, der blev gennemført med anvendelse af ekkokardiografi (ultralydskanning af hjertet), og som blev publiceret i videnskabelige tidsskrifter, har imidlertid vist, at udvikling af fibrose i hjerteklapperne kan begynde, længe før symptomerne begynder at vise sig. Dette antydede, at hjerteklapfibrose muligvis er langt mere almindeligt end hidtil antaget.

¹ Artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, indbringelse af interesse for Fællesskabet.

Det Forenede Kongeriges lægemiddelmyndighed anmodede derfor CHMP om at vurdere risikoen for fibrose, herunder hjerteklapfibrose, i forbindelse med anvendelsen af ergotderiverede dopaminagonister.

Hvilke data vurderede CHMP?

CHMP gennemgik alle de tilgængelige oplysninger om risikoen for fibrose og hjerteklapproblemer fra kliniske undersøgelser, observationsundersøgelser (undersøgelser af lægemidlernes virkning, når de anvendes af patienter) og "spontane rapporteringer" om bivirkninger fra patienter eller læger til de virksomheder, der fremstiller lægemidlerne, eller til sundhedsmyndighederne.

Hvilke konklusioner traf CHMP?

CHMP har på baggrund af de tilgængelige oplysninger konkluderet, at markedsføringstilladelserne for ergotderiverede dopaminagonister bør opretholdes, men der bør med henblik på at nedsætte risikoen for fibrose indføres ændringer i ordinationsoplysningerne for lægemidlerne. CHMP konkluderede endvidere, at risikoen for fibrose, herunder hjerteklapfibrose, ikke synes at være lige stor for alle fem lægemidler i gruppen.

Hvad angår cabergolin og pergolid, bemærkede udvalget, at risikoen for hjerteklapfibrose er veldokumenteret, at ordinationsoplysningerne for begge lægemidler allerede indeholder kontraindikationer, ifølge hvilke disse ikke må anvendes af patienter, der viser symptomer på hjerteklapproblemer, samt at lægemidlerne kun må anvendes til behandling af Parkinsons sygdom hos patienter, som tidligere har modtaget eller ikke kan modtage anden behandling. CHMP anbefalede derfor, at ordinationsoplysningerne for disse to lægemidler opdateres, så de indeholder:

- en advarsel om, at patienter skal monitoreres for tegn på fibrose ved hjælp af ekkokardiografi, både før behandling påbegyndes og regelmæssigt under behandlingen
- en nedsættelse af den anbefalede maksimale dosis til 3 mg/dag
- angivelse af "hjerteklapfibrose" som en "meget almindelig" bivirkning (ses hos mere end 1 ud af 10 personer, der anvender et af disse lægemidler).

CHMP anbefalede også, at virksomheder, der fremstiller de to lægemidler, gennemfører undersøgelser med henblik på at klarlægge, hvor nøje lægerne følger de opdaterede ordinationsoplysninger, og de virkninger, som disse ændringer har på forekomsten af hjerteklapfibrose.

Der er derimod ikke tilstrækkelig dokumentation til at afgøre, hvorvidt der er en øget risiko for hjerteklapfibrose hos patienter, der behandles med bromocriptin, dihydroergocryptin eller lisurid. Eftersom en sådan risiko ikke fuldstændig kan udelukkes, anbefalede udvalget dog, at ordinationsoplysningerne for patienter, der tager disse lægemidler ved høje doser gennem længere tid, skal indeholde en advarsel om den potentielle risiko for fibrose. Dosis af bromocriptin må endvidere ikke overstige 30 mg/dag.

CHMP anbefalede også, at der i ordinationsoplysningerne for lægemidler indeholdende bromocriptin og dihydroergocryptin skal indgå en kontraindikation for patienter med allerede eksisterende hjerteklapproblemer. Der forelå ikke tilstrækkelig dokumentation for, at udvalget kunne anbefale en sådan kontraindikation for lisurid.

Udvalget bemærkede, at der er en sandsynlig mekanisme for, hvordan disse lægemidler kan forårsage fibrose gennem aktivering af "5-HT_{2B}-receptorer", som medfører celledeling og dannelse af fibrøst væv, selv om andre mekanismer kan være medvirkende. Ud af de ergotderiverede dopaminagonister er det cabergolin og pergolid, der forårsager den stærkeste aktivering af disse receptorer, hvilket kan være en forklaring på, hvorfor disse lægemidler medfører en større risiko for fibrose.

Hvilke anbefalinger blev der fremsat til patienter og ordinerende læger?

- Lægerne skal ordinere ergotderiverede dopaminagonister i henhold til de opdaterede ordinationsoplysninger.
- Ergotderiverede dopaminagonister må ikke tages af patienter, som har haft fibrose i hjertet, lungerne eller maven. Inden behandlingsstart skal det kontrolleres, at der ikke forekommer fibrose i hjertet.
- Patienterne skal monitoreres for tegn på fibrose i hjertet og andre steder i kroppen gennem hele behandlingsforløbet ved hjælp af blodprøver eller thoraxrøntgen efter behov.
- For at nedsætte risikoen for hjerteklapfibrose skal patienterne ordineres en maksimal daglig dosis på 3 mg pergolid eller cabergolin eller 30 mg bromocriptin.
- Patienter eller plejepersonale, som har spørgsmål eller betænkeligheder, skal henvende sig til deres læge eller apoteket.