



Lontoo, 26 kesäkuuta 2008  
Viite: EMEA/CHMP/319054/2008

## KYSYMYKSIÄ JA VASTAUKSIA ERGOT-POHJAISTEN DOPAMIINIAGONISTIEN ARVIOINNISTA

Euroopan lääkevirasto (EMEA) on arvioinut ergot-pohjaisten dopamiiniagonistien turvallisuuden. Kyseessä on lääkeryhmä, jota käytetään etupäässä Parkinsonin taudin hoitoon. Tarkastelussa keskityttiin fibroosin (sidekudoksen muodostuminen eräissä kehon osissa) riskiin potilailla, jotka käyttävät näitä lääkkeitä pitkiä aikoja, ja erityisesti sydänfibroosin (sydänläppien epänormaali paksuuntuminen) riskiin. Arvionti suoritettiin ns. 31 artiklan lausuntopyynnön mukaisesti<sup>1</sup>.

Viraston lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoi, että näiden lääkkeiden myyntiluvat pitäisi säilyttää. Pitäisi kuitenkin ottaa käyttöön rajoituksia näiden lääkkeiden käytössä, jotta voidaan vähentää fibroosin kehittymisen riskiä.

### Mitä ergot-pohjaiset dopamiiniagonistit ovat?

Ergot-pohjaiset dopamiiniagonistit ovat lääkeryhmä, joka koostuu bromokriptiinistä, kabergoliinista, dihydroergokryptiinistä, lisuridista ja pergolidista. Lääkkeet ovat olleet markkinoilla monta vuotta, ja niitä käytetään pääasiassa Parkinsonin taudin hoitoon, joko yksin tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. Niitä käytetään myös hyperprolaktinemian (korkea prolaktiinihormonin pitoisuus veressä) ja prolaktinooman (aivolisäkkeen hyvänlaatuinen kasvain) hoitoon sekä laktation (rintamaidon tuotannon) ja migreenin estämiseen. Kaikki viisi lääketta ovat jäsenvaltioiden sääntelyviranomaisten hyväksymiä.

Dopamiiniagonistit toimivat stimuloimalla aivo- ja hermosoluja samalla tavalla kuin dopamiini, hermoston välittäjäaine. Tätä dopamiiniagonistien ryhmää kutsutaan ”ergot-pohjaiseksi”, koska näitä dopamiiniagonisteja tuotettiin ensin ergot-nimisestä sienityypistä.

### Miksi ergot-pohjaiset dopamiiniagonistit on arvioitu?

Fibroosia voi esiintyä useissa kehon eri rakenteissa, kuten sydämessä, keuhkoissa ja vatsassa. Kun sitä ilmenee sydänläppissä, se voi johtaa ongelmiin verenkierrassa sydämen ympärillä ja lopulta sydämen vajaatoimintaan (sydämen kyyttömyyteen pumpata riittävästi verta verenkiertoon). Fibroosin oireiden kehittyminen on useita vuosia tunnettu ergot-pohjaisten dopamiiniagonistien sivuvaikutuksena, etenkin kun lääkkeitä käytetään pitkiä ajanjaksoja. Kaksi tieteellisissä aikakauslehdissä julkaistua tutkimusta, joissa käytettiin sydämen tarkastelua ultraäänien avulla, osoittivat kuitenkin, että sydänläppien fibroosin kehittyminen voi alkaa paljon ennen oireiden ilmenemistä. Tämä viittaa siihen, että sydänfibroosi voi olla paljon luultua yleisempää.

Näin ollen Yhdistyneen kuningaskunnan lääkealan sääntelyviranomainen pyysi lääkevalmistekomiteaa arvioimaan ergot-pohjaisiin dopamiiniagonisteihin liittyvän fibroosin, muun muassa sydänfibroosin, riskin.

### Mitä tietoja lääkevalmistekomitea tarkasteli?

Lääkevalmistekomitea tarkasti kaikki fibroosin riskiä ja läppäongelmia koskevat tiedot, joita oli saatavilla kliinisissä kokeissa, havaintotutkimuksissa (joissa tarkastellaan lääkkeiden vaikutuksia niitä käyttävillä potilailla) ja sivuvaikutuksia koskevista oma-aloitteisista ilmoituksista, joita potilaat tai lääkärit ovat lähettäneet lääkkeiden valmistajille tai terveysviranomaisille.

<sup>1</sup> Muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artikla, yhteisön edun mukainen lausuntomenettely.

### **Mitkä ovat lääkevalmistekomitean johtopäätökset?**

Käytettävissä olevien tietojen perusteella lääkevalmistekomitean katsoi, että ergot-pohjaisten dopamiiniagonistien myyntiluvat pitäisi säilyttää, mutta lääkkeiden määräämistä koskevia tietoja pitäisi muuttaa fibroosin riskin vähentämiseksi. Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että fibroosin, muun muassa sydänlappäfibroosin, riski ei näytä olevan sama kaikilla luokan viidestä lääkkeestä.

Kabergoliinin ja pergolidin osalta komitea totesi, että sydänlappäfibroosin riski on osoitettu selvästi, että molempien valmisteiden määräämistä koskevat tiedot sisältävät jo vasta-aiheet, joiden mukaan sydänlappäongelmista kärsivien potilaiden ei pitäisi käyttää niitä, ja että lääkettä pitäisi käyttää Parkinsonin taudin hoitoon vain potilailla, jotka ovat jo kokeilleet muita hoitomuotoja tai jotka eivät voi käyttää muita hoitomuotoja. Siksi lääkevalmistekomitea suositteli, että näiden lääkkeiden määräämistä koskevat tiedot päivitetään, niin että ne sisältävät seuraavat tiedot:

- varoitus, että potilaita tulee seurata fibroosin merkkien varalta tarkastelemalla sydäntä ultraäänen avulla ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana;
- suositeltavan enimmäisannoksen pienentäminen 3 mg:aan päivässä;
- todetaan, että ”sydänfibroosi” on ”erittäin yleinen” sivuvaikutus (useammalla kuin yhdellä kymmenestä jompaa kumpaa lääkettä käyttävästä potilaasta).

Lääkevalmistekomitea suositteli myös, että näitä kahta lääkettä valmistavat yhtiöt suorittaisivat tutkimuksia seurataksaan, kuinka tarkasti lääkärit noudattavat lääkkeen määräämistä koskevia päivitettyjä tietoja, ja mikä vaikutus näillä muutoksilla on sydänlappäfibroosin esiintyvyyteen.

Sen sijaan ei ole riittävästi todisteita sen määrittämiseksi, liittyykö bromokriptiinin, dihydroergokriptiinin tai lisuridin käyttöön lisääntynyt sydänlappäfibroosin riski. Koska tällaista riskiä ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois, komitea suositteli, että näiden lääkkeiden määräämistä koskeviin tietoihin sisällytettäisiin varoitukset mahdollisesta fibroosin riskistä niitä pitkään suurina annoksina käyttävillä potilailla. Lisäksi bromokriptiinin päiväannos pitäisi rajoittaa 30 mg:aan.

Lisäksi lääkevalmistekomitea suositteli, että bromokriptiiniä ja dihydroergokriptiiniä sisältävien lääkkeiden määräämistä koskeviin tietoihin sisällytettäisiin vasta-aihe potilaista, joilla on entuudestaan lappäongelmia. Komitean käytettävissä ei ollut riittävästi tietoja, jotta se olisi voinut suositella vastaavaa vasta-aihetta lisuridille.

Komitea totesi, että on olemassa uskottava mekanismi, jonka kautta nämä lääkkeet voivat aiheuttaa fibroosia aktivoimalla 5-HT<sub>2B</sub>-reseptorit, mikä johtaa solun jakautumiseen ja sidekudoksen muodostumiseen, mutta prosessiin voi liittyä myös muita mekanismeja. Ergot-pohjaisista dopamiiniagonisteista kabergoliini ja pergolidi aktivoivat nämä reseptorit voimakkaimmin, mikä saattaa selittää näihin lääkkeisiin liittyvän suuremman fibroosiriskin.

### **Mitkä ovat suositukset potilaille ja lääkkeiden määrääjille?**

- Lääkäreiden pitäisi määrätä ergot-pohjaisia dopamiiniagonisteja päivitettyjen määräämistä koskevien tietojen mukaisesti.
- Potilaiden, joilla on ollut fibroosi sydämessä, keuhkoissa tai vatsassa, ei pitäisi käyttää ergot-pohjaisia dopamiiniagonisteja. Ennen hoidon aloittamista pitää tarkistaa, ettei sydämessä ole fibroosia.
- Potilaita pitää seurata sydämessä tai muualla kehossa ilmenevien fibroosin merkkien varalta koko hoidon ajan verikokeiden tai rintakehän röntgenkuvauksen avulla.
- Sydänfibroosin riskin vähentämiseksi potilaille saa määrätä enintään 3 mg:n vuorokausiannoksen pergolidia tai kabergoliinia tai 30 mg:n vuorokausiannoksen bromokriptiiniä.
- Jos potilailla tai heidän hoitajillaan on kysyttävää tai huolenaiheita, heidän pitäisi keskustella lääkärin tai apteekin henkilökunnan kanssa.