



## FRÅGOR OCH SVAR OM GRANSKNINGEN AV DOPAMINAGONISTER AV TYPEN ERGOTDERIVAT

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har granskat säkerheten hos dopaminagonister av typen ergotderivat, som tillhör en grupp läkemedel som främst används för behandling av Parkinsons sjukdom. Vid granskningen koncentrerade man sig på risken för fibros (bildningen av fibrös vävnad i vissa kroppsstrukturer) hos patienter som tar dessa läkemedel under lång tid, i synnerhet hjärtfibros (onormal förtjockning av hjärtklaffarna). Granskningen skedde enligt hänskjutningsförfarandet i artikel 31<sup>1</sup>.

Kommittén för humanläkemedel (CHMP) vid EMA fann att godkännandena för försäljning för dessa läkemedel skulle bibehållas. Dock bör det införas begränsningar i användningen av dessa läkemedel för att minska risken för fibros.

### Vad är dopaminagonister av typen ergotderivat?

Dopaminagonister av typen ergotderivat är en grupp läkemedel som består av bromokriptin, kabergolin, dihydroergokriptin, lisurid och pergolid. De har funnits på marknaden i många år och används huvudsakligen för behandling av Parkinsons sjukdom, ensamt eller i kombination med andra läkemedel. De används även för att behandla tillstånd, inklusive hyperprolaktinemi (höga nivåer av hormonet prolaktin i blodet) och prolaktinom (en icke cancerös tumör i hypofysen (undre hjärnbihaget)) och för att förhindra mjölkbildning och migrän. Alla fem läkemedlen är godkända av tillsynsmyndigheterna i medlemsstaterna.

Dopaminagonister verkar genom att de stimulerar hjärn- och nervceller på liknande sätt som dopamin, en signalsubstans i nervsystemet. Denna grupp av dopaminagonister kallas för "av typen ergotderivat" eftersom de först framställdes ur en svamp som kallas ergot.

### Varför har dopaminagonister av typen ergotderivat granskats?

Fibros kan drabba ett antal kroppsstrukturer som hjärta, lungor och buk. När hjärtklaffarna drabbas kan det leda till problem med blodflödet runt hjärtat och slutligen till hjärtsvikt (oförmåga hos hjärtat att pumpa runt tillräcklig mängd blod i kroppen). Utvecklingen av symtom på fibros har under många år varit känd som en biverkning till dopaminagonister av typen ergotderivat, i synnerhet om läkemedlen tas under lång tid. Två publicerade studier i vetenskapliga tidskrifter har med hjälp av ekokardiografi (ultraljudsundersökning av hjärtat) visat att fibros av hjärtklaff kan börja utvecklas långt innan symtomen börjar uppträda. Detta tyder på att hjärtfibros kan vara vanligare än man tidigare trott.

Följaktligen uppmanade Förenade kungarikets tillsynsmyndighet för läkemedel CHMP att granska risken för fibros, inklusive hjärtfibros, i samband med användning av dopaminagonister av typen ergotderivat.

### Vilka data har CHMP granskat?

CHMP granskade all tillgänglig information om risken för fibros och hjärtklaffsjukdom från kliniska prövningar, observationsstudier (studier som undersöker effekten av läkemedel vid användning på

<sup>1</sup> Artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, hänskjutande i gemenskapsintresse.

patienter) och spontanrapporter om biverkningar från patienter eller läkare till de företag som tillverkar läkemedlen eller till hälsovårdsmyndigheter.

### **Vilka slutsatser drog CHMP?**

På grundval av den tillgängliga informationen fann CHMP att godkännandena för försäljning för dopaminagonister av typen ergotderivat skulle bibehållas men att förskrivningsinformationen för läkemedlen skulle ändras för att minska risken för fibros. CHMP fann även att risken för fibros, inklusive fibros av hjärtklaff, inte verkar vara densamma för alla fem läkemedlen i denna klass.

CHMP noterade att det anses finnas goda belegg för en risk för fibros av hjärtklaff när det gäller kabergolin och pergolid, att förskrivningsinformationen för dessa två läkemedel redan innefattar kontraindikationer som anger att patienter med tecken på hjärtklaffsjukdom inte ska ta dem, samt att läkemedlen endast ska användas för Parkinsons sjukdom hos patienter som redan har prövat eller inte kan genomgå andra behandlingar. CHMP förordar därför att följande ändringar i förskrivningsinformationen införs för dessa två läkemedel:

- En varning att patienter måste övervakas med ekokardiografi med avseende på tecken på fibros innan behandling påbörjas och regelbundet under behandling.
- En sänkning av den högsta rekommenderade dosen till 3 mg per dag.
- "Hjärtfibros" anges som en "mycket vanlig" biverkning (uppträder hos fler än 1 av 10 patienter som tar något av läkemedlen)

CHMP rekommenderade vidare att tillverkare av dessa två läkemedel ska genomföra studier för att undersöka hur noggrant läkare efterlever den ändrade förskrivningsinformationen och vilken inverkan dessa ändringar får på förekomsten av fibros av hjärtklaff.

Det finns däremot inte tillräckliga belegg för att bedöma om det finns en ökad risk för fibros av hjärtklaff hos patienter som tar bromokriptin, dihydroergokryptin eller lisurid. Eftersom en sådan risk emellertid inte helt kan uteslutas rekommenderade kommittén att förskrivningsinformationen skulle innefatta varningar om den eventuella risken för fibros hos patienter som tar dessa läkemedel vid hög dos under lång tid. Dosen för bromokriptin skulle även begränsas till 30 mg per dag.

CHMP rekommenderade dessutom att en kontraindikation för patienter med tidigare hjärtklaffproblem skulle ingå i förskrivningsinformationen för läkemedel som innehåller bromokriptin och dihydroergokryptin. Det saknades tillräckliga uppgifter för att kommittén skulle kunna rekommendera en liknande kontraindikation för lisurid.

Kommittén noterade att den troligaste mekanismen bakom varför dessa läkemedel framkallar fibros är stimulans av "5-HT<sub>2B</sub>-receptorer" som leder till celledelning och bildning av fibrös vävnad, även om andra mekanismer kan vara inblandade. Bland dopaminagonisterna av typen ergotderivat aktiverar kabergolin och pergolid dessa receptorer kraftigast, vilket möjligen kan förklara den ökade risken för fibros som kan ses hos dessa läkemedel.

### **Vad förordas för patienter och förskrivare?**

- Läkare ska förskriva dopaminagonister av typen ergotderivat enligt den ändrade förskrivningsinformationen.
- Dopaminagonister av typen ergotderivat ska inte tas av patienter som tidigare haft fibros i hjärta, lungor eller buk. Kontroll av att hjärtfibros inte förekommer ska göras innan behandling påbörjas.
- Patienter ska övervakas med avseende på tecken på hjärtfibros och annan fibros i kroppen under behandling genom blodprov eller bröstströntgen allt efter lämplighet.
- För att minska risken för hjärtfibros ska den högsta förskrivna dosen för pergolid eller kabergolin vara 3 mg per dag och för bromokriptin 30 mg per dag.
- Patienter eller deras vårdare bör kontakta läkare eller apotekspersonal vid frågor eller betänkligheter.