



## **OTÁZKY A ODPOVĚDI TÝKAJÍCÍ SE POSOUZENÍ NÁMELOVÝCH AGONISTŮ DOPAMINU**

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) dokončila přezkum bezpečnosti námelových agonistů dopaminu, skupiny přípravků, které jsou používány především k léčbě Parkinsonovy choroby. Přezkum se zaměřil na riziko fibrózy (tvorby vazivové tkáně v některých orgánech) u pacientů užívajících tyto léky dlouhodobě, obzvláště srdeční fibrózy (abnormální zhuštění srdečních chlopní). Přezkoumání bylo provedeno na základě předložení žádosti k posouzení podle článku 31<sup>1</sup>.

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA dospěl k závěru, že rozhodnutí o registraci pro tyto léčivé přípravky by mělo být zachováno. Za účelem snížení rizika vzniku fibrózy je však třeba zavést omezení způsobu použití těchto přípravků.

### **Co je námelový agonista dopaminu?**

Jako námelové agonisty dopaminu označujeme skupinu léků, která zahrnuje bromokryptin, cabergolin, dihydroergokryptin, lisurid a pergolid. Tyto přípravky jsou na trhu dostupné již řadu let a užívají se zejména k léčbě Parkinsonovy choroby, buď samostatně, nebo v kombinaci s jinými přípravky. Také se používají k léčbě stavů jako je hyperprolaktinémie (vysoké hladiny hormonu prolaktin v krvi), prolaktinom (nezhoubný nádor hypofýzy – podvěšku mozkového) a k prevenci laktace (produkce mateřského mléka) a migrény. Všechny pět přípravků je registrováno příslušnými orgány v členských státech.

Agonisté dopaminu působí tak, že povzbuzují mozek a nervové buňky podobným způsobem jako dopamin, což je látka, která přenáší signály v nervové soustavě. Tato skupina agonistů dopaminu je označována jako skupina „námelových agonistů“, neboť původně byly tyto přípravky vyrobeny z druhu houby označované jako námel.

### **Proč byla skupina námelových agonistů dopaminu přezkoumávána?**

Fibróza může postihnout řadu tělesných struktur, jako je srdce, plíce nebo dutina břišní. Pokud postihne srdeční chlopně, může vést k obtížnému průtoku krve srdcem a případně k srdečnímu selhání (neschopnost srdce pumpovat dostatek krve do těla). Rozvoj příznaků fibrózy je znám jako vedlejší účinek námelových agonistů dopaminu již řadu let, obzvláště jsou-li léky užívány dlouhodobě. Dvě echokardiografické studie (založené na ultrazvukovém obrazu srdce) zveřejněné ve vědeckých časopisech nicméně prokázaly, že fibróza srdečních chlopní se může začít rozvíjet mnohem dříve před výskytem prvních příznaků. Toto naznačuje, že srdeční fibróza může být mnohem častější, než se původně myslelo.

Regulační orgán pro léčivé přípravky Spojeného království na základě toho vyzval výbor CHMP k přezkoumání rizika fibrózy, včetně srdeční fibrózy, spojené s užíváním námelových agonistů dopaminu.

### **Které údaje výbor CHMP přezkoumal?**

Výbor CHMP přezkoumal veškeré dostupné informace o riziku fibrózy a potíží s chlopněmi z klinických studií, observačních studií (studie sledující účinky léků v průběhu jejich užívání pacienty)

<sup>1</sup> Článek 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění, řízení v zájmu Společenství.

a „spontánních hlášení“ o vedlejších účincích, která sdělili společně vyrábějícím příslušné léky nebo zdravotnickým orgánům pacientů či lékařů.

### **Jaké jsou závěry výboru CHMP?**

Na základě dostupných informací dospěl výbor CHMP k závěru, že rozhodnutí o registraci pro námelové agonisty dopaminu by měla zůstat zachována, za účelem snížení rizika fibrózy je ovšem nutné učinit změny v informacích o použití těchto přípravků. Výbor CHMP rovněž dospěl k závěru, že riziko fibrózy, včetně fibrózy srdečních chlopní, není u všech pěti přípravků této skupiny stejné.

Výbor CHMP poznamenal, že riziko fibrózy srdečních chlopní u cabergolinu a pergolidu je dobře známo, a že u obou přípravků je v informacích o použití zahrnuta kontraindikace uvádějící, že pacienti se známkami onemocnění srdečních chlopní nesmí tyto přípravky užívat a že léčivé přípravky mohou být užívány pouze k léčbě Parkinsonovy choroby u pacientů, kteří již užívají nebo nemohou užívat jiné přípravky. Výbor CHMP proto doporučil, aby informace o použití pro tyto dva léčivé přípravky byly aktualizovány a zahrnovaly:

- varování uvádějící, že pacienti musí být před zahájením léčby a pravidelně během léčby sledováni pomocí echokardiografie, zda se u nich neobjeví známky fibrózy,
- snížení maximální doporučené dávky na 3 mg za den,
- „srdeční fibróza“ jako „velmi častý“ vedlejší účinek (objevující se u více než 1 pacienta z 10, kteří jeden z těchto přípravků užívají).

Výbor CHMP rovněž doporučil, aby společnosti vyrábějící tyto dva léčivé přípravky provedly studie zaměřené na to, jak přesně lékaři postupují podle aktualizovaných informací o přípravku, a jaký je dopad těchto změn na výskyt fibrózy srdečních chlopní.

Oproti tomu však není k dispozici dostatek důkazů k tomu, aby bylo možné určit, zda se zvýšené riziko fibrózy srdečních chlopní vyskytuje u pacientů užívajících bromokryptin, dihydroergokryptin nebo lisurid. Vzhledem k tomu, že toto riziko však nelze úplně vyloučit, výbor CHMP doporučil, aby varování o možných rizicích fibrózy u pacientů užívajících tyto léčivé přípravky dlouhodobě ve vysokých dávkách bylo zahrnuto i do informací o použití těchto přípravků. Dávku bromokryptinu je třeba rovněž omezit na 30 mg za den.

Výbor CHMP navíc doporučil, aby kontraindikace pro pacienty, u nichž se již vyskytly potíže s chlopněmi, byla zahrnuta do informací o použití přípravků obsahujících bromokryptin a dihydroergokryptin. K tomu, aby výbor doporučil shodnou kontraindikaci pro lisurid, nebyl k dispozici dostatek údajů.

Výbor CHMP uvedl, že pravděpodobný mechanismus, jakým tyto přípravky způsobují fibrózu, je aktivace „5-HT<sub>2B</sub> receptorů“, která vede k buněčnému dělení a vzniku vazivové tkáně, i když k tomu mohou přispívat i jiné mechanismy. Mezi námelovými agonisty dopaminu aktivují tyto receptory nejsilněji cabergolin a pergolid, což může vysvětlovat větší riziko fibrózy pozorované u těchto přípravků.

### **Jaká jsou doporučení pro pacienty a předepisující lékaře?**

- Lékaři by měli předepisovat námelové agonisty dopaminu v souladu s aktualizovanými informacemi o přípravku.
- Pacienti, u kterých se vyskytla srdeční či plicní fibróza nebo fibróza v dutině břišní, nesmí námelové agonisty dopaminu užívat. Nepřítomnost srdeční fibrózy je třeba ověřit před zahájením léčby.
- Pacienti musí být sledováni během celé léčby pomocí krevních testů nebo případně rentgenového vyšetření hrudníku, zda se u nich neobjevují příznaky fibrózy v srdci nebo jinde v organismu.
- Ke snížení rizika srdeční fibrózy by měla být pacientům předepisována denní dávka maximálně 3 mg pergolidu nebo cabergolinu nebo 30 mg bromokryptinu.
- Pacienti nebo osoby o ně pečující, kteří mají jakékoli otázky nebo obavy, by se měli obrátit na lékaře nebo lékárníka.