



ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΑΝΕΞΕΤΑΣΗ ΤΩΝ ΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΡΥΣΙΒΩΔΗ ΟΛΥΡΑ

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΜΕΑ) ολοκλήρωσε την επανεξέταση της ασφάλειας των αγωνιστών ντοπαμίνης που παράγονται από την ερυσιβώδη ολύρα. Πρόκειται για μια ομάδα φαρμάκων που χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον. Η επανεξέταση επικεντρώθηκε στον κίνδυνο ίνωσης (σχηματισμός ινωδών ιστών σε ορισμένες δομές του οργανισμού) σε ασθενείς που λαμβάνουν τα εν λόγω φάρμακα για μεγάλα χρονικά διαστήματα, ιδίως καρδιακής ίνωσης (μη φυσιολογική διόγκωση των καρδιακών βαλβίδων). Η επανεξέταση αυτή πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής βάσει του άρθρου 31¹.

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας για τα εν λόγω προϊόντα πρέπει να διατηρηθούν. Ωστόσο, για τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ίνωσης πρέπει να προστεθούν περιορισμοί σχετικά με τον τρόπο χρήσης των εν λόγω φαρμάκων.

Τι είναι οι αγωνιστές ντοπαμίνης που παράγονται από την ερυσιβώδη ολύρα;

Οι αγωνιστές ντοπαμίνης που παράγονται από την ερυσιβώδη ολύρα είναι μια ομάδα φαρμάκων στην οποία περιλαμβάνονται η βρωμοκρυπτίνη, η καβεργολίνη, η διϋδροεργοκρυπτίνη, η λισουρίδη και η περγολίδη. Διατίθενται στην αγορά εδώ και πολλά χρόνια και χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Επίσης, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παθήσεων μεταξύ των οποίων η υπερπρολακτιναιμία (υψηλά επίπεδα της ορμόνης προλακτίνης στο αίμα) και το προλακτίνωμα (μη κακοήθης όγκος στην υπόφυση, η οποία βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου), καθώς επίσης και για την πρόληψη της έκκρισης γάλακτος (παραγωγή μητρικού γάλακτος) και της ημικρανίας. Και τα πέντε φάρμακα έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας από τις ρυθμιστικές αρχές στα κράτη μέλη.

Οι αγωνιστές ντοπαμίνης δρουν διεγείροντας τον εγκέφαλο και τα νευρικά κύτταρα όπως η ντοπαμίνη, μια ουσία μεταφοράς μηνυμάτων στο νευρικό σύστημα. Η συγκεκριμένη ομάδα αγωνιστών ντοπαμίνης ονομάζεται «παράγωγα ερυσιβώδους ολύρας» επειδή παρασκευάστηκαν για πρώτη φορά από έναν τύπο ζυμομύκητα που ονομάζεται ερυσιβώδης ολύρα.

Για ποιον λόγο επανεξετάστηκαν οι αγωνιστές ντοπαμίνης που παράγονται από την ερυσιβώδη ολύρα;

Η ίνωση μπορεί να επηρεάσει διάφορες δομές του οργανισμού όπως την καρδιά, τους πνεύμονες ή την κοιλιακή χώρα. Όταν επηρεάζει τις καρδιακές βαλβίδες, μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στη ροή του αίματος στην καρδιά και, τελικά, καρδιακή ανεπάρκεια (αδυναμία της καρδιάς να αντλεί ικανοποιητική ποσότητα αίματος στο σώμα). Η ανάπτυξη συμπτωμάτων ίνωσης είναι γνωστή ως ανεπιθύμητη ενέργεια των αγωνιστών ντοπαμίνης που παράγονται από ερυσιβώδη ολύρα εδώ και πολλά χρόνια, ιδίως όταν τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Ωστόσο, δύο μελέτες με τη χρήση ηχοκαρδιογραφήματος (υπερηχογράφημα καρδιάς), οι οποίες δημοσιεύθηκαν σε επιστημονικές επιθεωρήσεις, κατέδειξαν ότι η ίνωση στις καρδιακές βαλβίδες

¹ Άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ όπως τροποποιήθηκε, σχετικά με τη διαδικασία παραπομπής κοινοτικού ενδιαφέροντος.

μπορεί να ξεκινήσει να αναπτύσσεται πολύ πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Αυτό υποδεικνύει ότι η καρδιακή ίνωση μπορεί να είναι πιο συχνή απ' όσο θεωρείται μέχρι τώρα.

Κατά συνέπεια, οι ρυθμιστικές αρχές φαρμάκων του Ηνωμένου Βασιλείου ζήτησαν από την CHMP να επανεξετάσει τον κίνδυνο ίνωσης, περιλαμβανομένης της καρδιακής ίνωσης, που σχετίζεται με τη χρήση αγωνιστών ντοπαμίνης που παράγονται από ερυσιβώδη ολύρα.

Ποια δεδομένα επανεξέτασε η CHMP;

Η CHMP επανεξέτασε όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο ίνωσης και προβλημάτων στις βαλβίδες από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης (μελέτες που εξετάζουν τα αποτελέσματα των φαρμάκων κατά τη χρήση τους από τους ασθενείς) και «αυθόρμητες αναφορές» ανεπιθύμητων ενεργειών από ασθενείς ή γιατρούς προς τις εταιρείες που παρασκευάζουν τα φάρμακα ή προς τις υγειονομικές αρχές.

Ποια είναι τα πορίσματα της CHMP;

Βάσει των διαθέσιμων πληροφοριών, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας για τους αγωνιστές ντοπαμίνης που παράγονται από ερυσιβώδη ολύρα πρέπει να διατηρηθούν, αλλά πρέπει να τροποποιηθούν οι πληροφορίες συνταγογράφησης των φαρμάκων με σκοπό τη μείωση του κινδύνου ίνωσης. Η CHMP απεφάνθη επίσης ότι ο κίνδυνος ίνωσης, περιλαμβανομένης της ίνωσης των καρδιακών βαλβίδων, δεν φαίνεται να είναι ίδιος και για τα πέντε φάρμακα της κατηγορίας.

Για την καβεργολίνη και την περγολίδη, η επιτροπή επεσήμανε ότι ο κίνδυνος ίνωσης των καρδιακών βαλβίδων είναι επαρκώς τεκμηριωμένος, ότι οι πληροφορίες συνταγογράφησης αμφοτέρων των προϊόντων περιλαμβάνουν ήδη αντενδείξεις στις οποίες τονίζεται ότι οι ασθενείς με διαπιστωμένα βαλβιδικά προβλήματα στην καρδιά δεν πρέπει να λαμβάνουν τα εν λόγω φάρμακα, καθώς και ότι τα φάρμακα αυτά πρέπει να χορηγούνται αποκλειστικά για τη νόσο του Πάρκινσον σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει ή δεν μπορούν να λάβουν άλλες θεραπείες. Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγήθηκε να ενημερωθούν οι πληροφορίες συνταγογράφησης για τα δύο αυτά φάρμακα ώστε να συμπεριλάβουν:

- μια προειδοποίηση κατά την οποία οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις ίνωσης με ηχοκαρδιογράφημα πριν από την έναρξη της θεραπείας και σε τακτικά διαστήματα κατά τη διάρκεια αυτής
- μείωση της μέγιστης συνιστώμενης δόσης σε 3 mg την ημέρα
- «την καρδιακή ίνωση» ως «πολύ συχνή» ανεπιθύμητη ενέργεια (εμφανίζεται σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς που λαμβάνουν τα εν λόγω φάρμακα).

Η CHMP εισηγήθηκε επίσης οι εταιρείες που παρασκευάζουν αυτά τα δύο φάρμακα να διενεργήσουν μελέτες για να εξετάσουν πόσο πιστά τηρούν οι γιατροί τις ενημερωμένες πληροφορίες συνταγογράφησης, καθώς και την επίδραση των εν λόγω αλλαγών στη συχνότητα εμφάνισης της ίνωσης στις καρδιακές βαλβίδες.

Αντίθετα, δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για να προσδιοριστεί εάν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ίνωσης των καρδιακών βαλβίδων σε ασθενείς που λαμβάνουν βρωμοκρυπτίνη, διϋδροεργοκρυπτίνη ή λισουριδίνη. Ωστόσο, καθώς αυτός ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως, η επιτροπή εισηγήθηκε ότι πρέπει να συμπεριληφθούν στις πληροφορίες συνταγογράφησης προειδοποιήσεις σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους ίνωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν τα εν λόγω φάρμακα σε υψηλές δόσεις για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Η δόση της βρωμοκρυπτίνης πρέπει να περιοριστεί στα 30 mg την ημέρα.

Επιπλέον, η CHMP εισηγήθηκε ότι πρέπει να συμπεριληφθεί αντένδειξη για τους ασθενείς με προϋπάρχοντα βαλβιδικά προβλήματα στις πληροφορίες συνταγογράφησης φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βρωμοκρυπτίνη και διϋδροεργοκρυπτίνη. Η εισήγηση παρόμοιας αντένδειξης για τη λισουριδίνη από την επιτροπή δεν ήταν εφικτή, καθώς οι διαθέσιμες πληροφορίες δεν ήταν επαρκείς.

Η επιτροπή επεσήμανε ότι υπάρχει ένας αληθοφανής μηχανισμός για τον τρόπο με τον οποίο τα εν λόγω φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν ίνωση, δηλαδή μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων 5-HT_{2B}, γεγονός που προκαλεί κυτταρική διαίρεση και σχηματισμό ινωδών ιστών, παρότι μπορεί να υπεισέρχονται και άλλοι μηχανισμοί. Από τους αγωνιστές ντοπαμίνης που παράγονται από ερυσιβώδη

ολύρα, η καβεργολίνη και η περγολίδη ενεργοποιούν εντονότερα τους εν λόγω υποδοχείς, γεγονός που εξηγεί ενδεχομένως τον μεγαλύτερο κίνδυνο ίνωσης που παρατηρείται με τα συγκεκριμένα φάρμακα.

Ποιες είναι οι συστάσεις για τους ασθενείς και τους συνταγογράφους;

- Οι γιατροί πρέπει να χορηγούν τους αγωνιστές ντοπαμίνης που παράγονται από ερυσιβώδη ολύρα σύμφωνα με τις ενημερωμένες πληροφορίες συνταγογράφησης
- Οι αγωνιστές ντοπαμίνης που παράγονται από ερυσιβώδη ολύρα δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει ίνωση στην καρδιά, στους πνεύμονες ή στην κοιλιακή χώρα. Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να επιβεβαιώνεται η απουσία ίνωσης στην καρδιά
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις ίνωσης στην καρδιά και σε άλλα σημεία του οργανισμού, με εξετάσεις αίματος ή ακτινογραφίες θώρακος, ανάλογα με την περίπτωση
- Για τη μείωση του κινδύνου καρδιακής ίνωσης, η μέγιστη ημερήσια ποσότητα που πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς είναι 3 mg περγολίδης ή καβεργολίνης ή 30 mg βρωμοκρυπτίνης.
- Για οιαδήποτε απορία, οι ασθενείς ή τα άτομα που τους φροντίζουν πρέπει να απευθύνονται στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό τους.