



London, 26. juuni 2008

Dok. Viide: EMEA/CHMP/319054/2008

## TEAVE TUNGALTERA DERIVAATIDE DOPAMIINI AGONISTIDE LÄBIVAATAMISE KOHTA

Euroopa Raviamet (EMA) on lõpetanud tungaltera derivaatide dopamiini agonistide – peamiselt Parkinsoni tõve raviks kasutatavate ravimite rühma – ohutuse läbivaatamise. Läbivaatamisel keskenduti fibroosi (organismi teatavates struktuurides fibrooskoe tekkimise), eelkõige südamefibroosi (südameklappide ebanormaalne paksenemine) riskile patsientidel, kes võtavad neid ravimeid pika aja vältel. Taotlus vaadati läbi artikli 31 kohase esildismenetluse<sup>1</sup> korras.

Ameti inimravimite komitee jõudis järeldusele, et nende ravimite müügiloa tuleks alles jätta. Siiski tuleks kehtestada piirangud nende ravimite kasutamise viisile, et vähendada fibroosi tekkimise riski.

### Mis on tungaltera derivaadid dopamiini agonistid?

Tungaltera derivaadid dopamiini agonistid on ravimite rühm, kuhu kuuluvad bromokriptiin, kabergoliin, dihidroergokriptiin, lisuriid ja pergoliid. Neid ravimeid on turustatud juba palju aastaid ning neid kasutatakse kas iseseisvalt või koos teiste ravimitega peamiselt Parkinsoni tõve raviks. Neid kasutatakse samuti selliste haigusseisundite nagu hüperprolaktineemia (hormoon prolaktiini suur sisaldus veres) ja prolaktinoomi (aju alumisel pinnal asuva ajuripatsi healoomulise kasvaja) raviks ning laktatsiooni (rinnapiima eritumise) ja migreeni ennetamiseks. Kõik viis ravimit on liikmesriikide raviametites heaks kiidetud.

Dopamiini agonistide tööpõhimõte on sarnaselt närvisüsteemi vahendussainega dopamiiniga stimuleerida ajurakke ja närvirakke. Selle rühma dopamiini agoniste nimetatakse tungaltera derivaatideks, sest esialgu toodeti neid parasitseenest tungalterast.

### Mis oli tungaltera derivaatide dopamiini agonistide läbivaatamise põhjus?

Fibroos võib mõjutada paljusid organismi struktuure, näiteks südant, kopse või kõhtu. Kui see mõjutab südameklappe, võivad tagajärjeks olla probleemid vere liikumisega südames ning lõpuks südamerike (südame võimetus organismis piisavalt verd pumbata). Tungaltera derivaatide dopamiini agonistide kõrvalnähu fibroosi sümptomite väljakujunemisest, eriti ravimite pikaajalise kasutamise korral, ollakse juba palju aastaid teadlikud. Ent kaks teadusajakirjades avaldatud uuringut, milles kasutati ehokardiograafiat (südame skaneerimist ultraheliga), näitasid, et südameklappide fibroosi väljakujunemine võib alata esimeste sümptomite ilmnemisest palju varem. See viitab asjaolule, et südamefibroosi võib esineda sagedamini, kui siiani arvati.

Seepärast palus Ühendkuningriigi raviamet inimravimite komiteel hinnata tungaltera derivaatide dopamiini agonistide kasutamise seotud fibroosi, sealhulgas südamefibroosi riski.

### Millised andmed inimravimite komitee läbi vaatas?

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik fibroosiriski ja südameklappide probleeme käsitlevad kättesaadavad andmed, mis pärinesid kliinilistest uuringutest, vaatlusuuringutest (uuringud, milles vaadeldakse patsientide poolt kasutatavate ravimite mõju) ja kõrvalnähtusid kirjeldavatest omaalgatuslikest teadetest, mille patsiendid või arstid olid saatnud ravimeid tootvatele ettevõtetele või tervishoiuasutustele.

<sup>1</sup> Muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikkel 31, ühenduse huve puudutav esildis.

### **Millised on inimravimite komitee järeldused?**

Kättesaadavate andmete põhjal jõudis inimravimite komitee järeldusele, et tungaltera derivaatide dopamiini agonistide müügiload tuleb alles jätta, kuid ravimite väljakirjutamiseks kasutatavat teavet tuleb muuta, et vähendada fibroosiriski. Samuti jõudis inimravimite komitee järeldusele, et fibroosi, sealhulgas südameklappide fibroosi risk ei näi olevat sama kõigi selle klassi viie ravimi korral.

Komitee täheldas, et kabergoliini ja pergoliidi korral on südameklappide fibroosi risk hästi teada, kummagi toote väljakirjutamiseks kasutatav teave juba sisaldab vastunäidustusi ja hoiatust, et südameklappiprobleemidega patsiendid ei tohi neid manustada, ning et ravimeid tuleb kasutada Parkinsoni tõve raviks üksnes nendel patsientidel, kes on juba saanud või kellele ei saa määrata muud ravi. Seetõttu soovitas inimravimite komitee ajakohastada nende kahe ravimi väljakirjutamiseks kasutatavat teavet, täiendades seda järgmise teabega:

- hoiatus, et patsientidel tuleb ehkardiograafia abil jälgida fibroosi sümptomeid nii enne ravi alustamist kui ka regulaarselt ravi ajal;
- maksimaalse soovitatava annuse vähendamine 3 milligrammile päevas;
- südamefibroosi esinemine väga sagedase kõrvalnähtuna (esinenud enam kui ühel ükskõik kumba ravimit võtval patsiendil kümnest).

Samuti soovitas inimravimite komitee neid kahte ravimit tootvatel ettevõtetel korraldada uuringud, milles vaadeldakse, kui täpselt järgivad arstid väljakirjutamiseks kasutatavat ajakohastatud teavet ning milline on muudatuste mõju südameklappide fibroosi esinemissagedusele.

Seevastu puuduvad piisavad andmed selle kohta, kas bromokriptiini, dihidroergokriptiini või lisuriidi manustavatel patsientidel on südameklappide fibroosi risk suurenenud. Et seda riski ei saa siiski täielikult välistada, soovitas komitee ravimite väljakirjutamise teavet täiendada hoiatusega võimaliku fibroosiriski kohta patsientidel, kes manustavad neid ravimeid suurtes annustes pika aja jooksul, ning kehtestada bromokriptiini annuse ülempiiriks 30 mg päevas.

Peale selle soovitas inimravimite komitee täiendada bromokriptiini ja dihidroergokriptiini sisaldavate ravimite väljakirjutamiseks kasutatavat teavet vastunäidustusega nendele patsientidele, kellel juba esineb südameklappiprobleeme. Lisuriidi kohta ei olnud komiteel samasuguse vastunäidustuse soovitamiseks piisavalt teavet.

Komitee täheldas, et on olemas usutav mehhanism, mille abil need ravimid võivad fibroosi põhjustada, nimelt 5-HT<sub>2B</sub> retseptorite aktiveerimise kaudu, mis kutsub esile rakkude jagunemise ja fibrooskoe moodustumise; siiski võivad selles protsessis osaleda ka teised mehhanismid. Tungaltera derivaatidest dopamiini agonistidest aktiveerivad kabergoliin ja pergoliid neid retseptoreid kõige tugevamalt, mis võib seletada nende ravimite korral täheldatud suuremat fibroosiriski.

### **Millised on soovitusel patsientidele ja arstidele?**

- Arstid peavad tungaltera derivaatide dopamiini agonistide väljakirjutamisel lähtuma ajakohastatud teabest.
- Tungaltera derivaate dopamiini agoniste ei tohi manustada patsiendid, kellel on esinenud südame-, kopsu- või kõhufibroos. Enne ravi alustamist tuleb südant fibroosi suhtes uurida.
- Patsiente tuleb kogu ravi kestel jälgida, kas südames ja mujal organismis esinevad fibroosi sümptomid, kasutades vajaduse korral vereanalüüsi või rindkere röntgeniülesvõtteid.
- Südamefibroosi riski vähendamiseks tohib patsientide maksimaalne annus olla 3 mg pergoliidi või kabergoliini või 30 mg bromokriptiini päevas.
- Patsiendid või nende hooldajad peavad kõikide küsimuste ja kahtluste korral pöörduma oma arsti või apteekri poole.