



KÉRDÉSEK ÉS VÁLASZOK AZ ERGOTSZÁRMAZÉK DOPAMINAGONISTÁK FELÜLVIZSGÁLATÁVAL KAPCSOLATBAN

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) elvégezte az ergotszármazék dopaminagonisták biztonságosságának felülvizsgálatát. Ez egy olyan gyógyszer csoportot, amelyet főleg a Parkinson-kór kezelésére alkalmaznak. A felülvizsgálat a fibrózis (kötőszövet képződése a szervezet bizonyos struktúráiban), elsősorban a szívfibrózis (a szívbillentyűk rendellenes megvastagodása) kialakulásának kockázatára koncentrált olyan betegek esetében, akik a gyógyszert már hosszú ideje szedik. Ezt a felülvizsgálatot egy, a 31. cikk szerinti betérjesztés értelmében végezték el¹.

Az Ügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel foglalkozó bizottsága (CHMP) arra a következtetésre jutott, hogy az e gyógyszerekre vonatkozó forgalomba hozatali engedélyeket fenn kell tartani. Korlátozásokat kell azonban bevezetni ezen gyógyszerek használatával kapcsolatban azért, hogy csökkentsék a fibrózis kialakulásának kockázatát.

Milyen gyógyszerek az ergotszármazék dopaminagonisták?

Az ergotszármazék dopaminagonista gyógyszerek csoportjába tartozik a bromokriptin, a kabergolin, a dihidroergokriptin, a lizurid és a pergolid. Ezek a gyógyszerek már évek óta kaphatók kereskedelmi forgalomban, és önmagukban, vagy más gyógyszerekkel kombinációban, főleg a Parkinson-kór kezelésére alkalmazzák őket. Olyan állapotok kezelésére is használják őket, mint például a hiperprolaktinémia (a prolaktin nevű hormon magas vérszintje) és prolaktinóma (az agy alapjánál található agyalapi mirigy nem rákos daganata), valamint a laktáció (tejtermelés az emlőkben) és a migrén megelőzésére is alkalmazzák. A tagállamok szabályozó hatásai mind az öt gyógyszert engedélyezték.

A dopaminagonisták úgy hatnak, hogy az idegrendszerben hírvivő anyagként működő dopaminhoz hasonló módon serkentik az agyat és az idegsejteket. A dopaminagonisták ezen csoportját „ergotszármazéknak” hívják, mivel először az ergot nevű gombából sikerült előállítani őket.

Miért végezték el az ergotszármazék dopaminagonisták felülvizsgálatát?

A fibrózis a szervezet számos struktúráját érintheti, úgymint a szívet, a tüdőt vagy a has. Amennyiben a szívbillentyűket érinti, akkor az a szív körüli véráramlással kapcsolatos problémákhoz, és végül szívelégtelenséghez (amikor a szív képtelen megfelelő mennyiségű vért keringetni a szervezetben) vezethet. A fibrózis tüneteinek kialakulását már évek óta az ergotszármazék dopaminagonisták mellékhatásaként tartják számon, különösen abban az esetben, ha ezeket a gyógyszereket hosszú ideig alkalmazzák. Ugyanakkor tudományos folyóiratokban közöltek két olyan vizsgálatot, amelyekben echokardiográfiával (a szív ultrahangos vizsgálata) kimutatták, hogy a szívbillentyűk fibrózisa jóval a tünetek jelentkezése előtt megkezdődhet. Ez azt sugallja, hogy a szívfibrózis sokkal gyakoribb lehet, mint azt korábban gondolták.

Ezért az Egyesült Királyság gyógyszer szabályozó hatósága felkérte a CHMP-t, hogy vizsgálja felül az ergotszármazék dopaminagonisták alkalmazásával kapcsolatos fibrózis kockázatát, beleértve a szívfibrózis kockázatát is.

¹ A módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke, a Közösségi érdekeit érintő betérjesztés.

Milyen adatok felülvizsgálatát végezte el a CHMP?

A CHMP felülvizsgálta a fibrózissal és a billentyűproblémákkal kapcsolatos kockázatra vonatkozó összes rendelkezésre álló információt, amelyek klinikai vizsgálatokból, megfigyeléses vizsgálatokból (olyan vizsgálatok, amelyekben a gyógyszerek hatását a betegekben történő alkalmazás közben vizsgálják) és olyan mellékhatásokról beszámoló „spontán jelentésekből” származtak, amelyeket betegek vagy orvosok tettek a gyógyszert gyártó vállalatok vagy az egészségügyi hatóságok felé.

Milyen következtetésekre jutott a CHMP?

A rendelkezésre álló információk alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az ergotszármazék dopaminagonistákra vonatkozó forgalomba hozatali engedélyeket fenn kell tartani, de változtatásokat kell alkalmazni a gyógyszerek felírására vonatkozó információkban annak érdekében, hogy csökkentsék a fibrózis kialakulásának kockázatát. A CHMP továbbá azt is megállapította, hogy a fibrózis kockázata, amelybe beleértendő a szívbillentyűk fibrózisának kockázata is, úgy tűnik, hogy nem azonos ezen gyógyszerosztály öt képviselője esetében.

A kabergolin és a pergolid esetében a bizottság úgy vélekedett, hogy a szívbillentyűk fibrózisával kapcsolatos kockázat kellőképpen alátámasztott. Továbbá, mindkét termék felírására vonatkozó információk tartalmazzák azon ellenjavallatokat, amelyek szerint a bizonyítottan szívbetegségben szenvedők nem szedhetik ezeket a szereket, valamint azt, hogy ezeket a gyógyszereket csak olyan Parkinson-kóros betegek szedhetik, akik korábban már kaptak más kezelést, illetve nem alkalmazható az esetükben más kezelés. Ezért a CHMP javasolta ezen két gyógyszer felírására vonatkozó információk alábbiak szerinti aktualizálását.

- Egy figyelmeztetést kell feltüntetni arra vonatkozóan, hogy a kezelés megkezdése előtt, valamint a kezelés alatt rendszeresen, a betegeket echokardiográfiával kell nyomon követni, a fibrózis jelei után kutatva.
- A javasolt maximális adagot 3 mg/napra kell csökkenteni.
- A „szívfibrózist” „nagyon gyakori” mellékhatásként kell feltüntetni (a két gyógyszer bármelyikét szedő 10 betegből több mint 1-nél fordul elő).

A CHMP továbbá javasolta, hogy a fenti két gyógyszert gyártó vállalatok végezzenek vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy az orvosok mennyire gondosan követik az aktualizált felírásra vonatkozó információkat, illetve, hogy ezeknek a változtatásoknak milyen hatása van a szívbillentyű-fibrózis előfordulására.

Ezzel szemben nincs elegendő bizonyíték annak megállapítására, hogy a szívbillentyű-fibrózis megnövekedett kockázatának vannak-e kitéve azon betegek, akik bromokriptint, dihidroergokriptint vagy lizuridot szednek. Ugyanakkor, mivel az ilyen kockázatot nem lehet teljes bizonyossággal kizárni, a bizottság azt javasolta, hogy helyezzenek el figyelmeztetéseket az ezen gyógyszerek felírására vonatkozó információkban, miszerint a kérdéses gyógyszereket hosszú ideig, nagy dózisban szedő betegek körében a fibrózis lehetséges kockázatával kell számolni. A bromokriptin adagját szintén csökkenteni kell, mégpedig 30 mg/napra.

Ezen túlmenően a CHMP azt javasolta, hogy a már meglévő szívbillentyű-betegséggel élő betegek esetében tüntessenek fel ellenjavallatot a bromokriptint és a dihidroergokriptint tartalmazó gyógyszerek felírására vonatkozó információkban. A bizottságnak nem állt rendelkezésre elegendő információ ahhoz, hogy egy hasonló ellenjavallatra tegyen javaslatot a lizuridra nézve.

A bizottság megjegyezte, hogy létezik egy feltételezett mechanizmus arra vonatkozóan, hogy ezek a gyógyszerek miképpen okoznak fibrózist. Az '5-HT_{2B}-receptorok' aktiválásán keresztül sejtosztódás és kötőszövet-képződés következik be, ugyanakkor nem zárható ki más mechanizmusok szerepe sem. A kabergolin és a pergolid nevű ergotszármazék dopaminagonisták aktiválják legerősebben ezeket a receptorokat, ezért ezzel magyarázható a fibrózis magasabb kockázata ezen gyógyszerek alkalmazása esetén.

Mik az ajánlások a betegekre és a gyógyszert felíró orvosokra vonatkozóan?

- Az orvosoknak az ergotszármazék dopaminagonisták felírására vonatkozó aktualizált információk alapján kell felírniuk a gyógyszert.
- Az ergotszármazék dopaminagonistákat nem szedhetik olyan betegek, akiknek szív- illetve tüdőfibrózis, vagy hasi fibrózis van. A kezelés megkezdése előtt igazolni kell, hogy nem áll fenn szívfibrózis.
- A kezelés időtartama alatt a betegeket, szükség szerint vérvizsgálatokkal vagy mellkasröntgenfelvétellel nyomon kell követni, a fibrózis jelei után kutatva a szívben és máshol a szervezetben.
- A szívfibrózis kockázatának csökkentése érdekében a betegek számára legfeljebb 3 mg/nap pergolidot vagy kabergolint, illetve 30 mg/nap bromokriptint szabad felírni.
- Amennyiben a betegeknek vagy gondozóiknak kérdéseik vagy aggályaik merülnének fel, konzultáljanak orvosukkal, gyógyszerészükkel.