



## **DOMANDE E RISPOSTE SUL RIESAME DEI DOPAMINO AGONISTI ERGOT-DERIVATI**

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha portato a termine un riesame della sicurezza dei dopamino agonisti ergot-derivati, un gruppo di farmaci usati principalmente nella cura del morbo di Parkinson. Il riesame si è concentrato sul rischio di fibrosi (ovvero la formazione di tessuto fibroso in alcune strutture organiche) nei pazienti sottoposti a trattamento prolungato con tali farmaci, in particolare di fibrosi cardiaca (un ispessimento anormale delle valvole cardiache). L'esame è stato condotto nel quadro di una procedura di deferimento ex articolo 31<sup>1</sup>.

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che vanno mantenute le autorizzazioni all'immissione in commercio di tali medicinali, a condizione di introdurre limitazioni sulle modalità d'uso atte a ridurre il rischio di fibrosi.

### **Che cosa sono i dopamino agonisti ergot-derivati?**

I dopamino agonisti ergot-derivati sono un gruppo di farmaci costituito da bromocriptina, cabergolina, diidroergocriptina, lisuride e pergolide, in commercio da molti anni e impiegati principalmente nella cura del morbo di Parkinson, sia in monoterapia sia in associazione ad altri farmaci. Essi sono inoltre usati per altre patologie come iperprolattinemia (livelli ematici elevati di prolattina, un ormone) e prolattinoma (un tumore non canceroso dell'ipofisi, che si trova alla base del cervello) nonché per impedire la lattazione (la produzione di latte nel seno) ed emicrania. Tutti e cinque i farmaci sono autorizzati dalle autorità competenti degli Stati membri.

I dopamino agonisti agiscono stimolando il cervello e i neuroni in modo simile alla dopamina, una sostanza che nel sistema nervoso svolge la funzione di "messaggero". Si dice che questo gruppo di dopamino agonisti è "ergot-derivato" in quanto sono stati prodotti per la prima volta da un tipo di fungo chiamato appunto "ergot" (o "segale cornuta").

### **Perché sono stati riesaminati i dopamino agonisti ergot-derivati?**

La fibrosi può colpire varie strutture anatomiche, come cuore, polmoni, addome. Quando colpisce le valvole cardiache, può causare problemi al flusso sanguigno attorno al cuore fino ad arrivare all'insufficienza cardiaca (incapacità del cuore di pompare nell'organismo una quantità sufficiente di sangue). Da molti anni è noto che i dopamino agonisti hanno come effetto collaterale, tra gli altri, l'insorgenza dei sintomi della fibrosi, soprattutto se i farmaci vengono usati per lunghi periodi. Tuttavia due studi pubblicati su periodici scientifici in cui sono state impiegate tecniche ecocardiografiche (esame del cuore effettuato con una scansione ad ultrasuoni) hanno mostrato che la fibrosi delle valvole cardiache può insorgere molto prima della manifestazione dei relativi sintomi, il che suggerisce che la fibrosi cardiaca potrebbe essere più diffusa di quanto non si pensasse finora.

Pertanto l'autorità per la regolamentazione dei farmaci del Regno Unito ha chiesto al CHMP un riesame del rischio di fibrosi, compresa la fibrosi cardiaca, associato all'uso di dopamino agonisti ergot-derivati.

---

<sup>1</sup> Articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche: deferimento per motivi di interesse comunitario.

### **Quali sono i dati riesaminati dal CHMP?**

Il CHMP ha riesaminato tutte le informazioni disponibili su rischio di fibrosi e problemi valvolari da studi clinici, studi osservazionali (ovvero studi che osservano gli effetti dei medicinali così come vengono assunti dai pazienti) e segnalazioni volontarie sugli effetti collaterali inviate da pazienti e medici alle aziende farmaceutiche o alle autorità sanitarie.

### **Quali sono le conclusioni del CHMP?**

Sulla base delle informazioni disponibili, il CHMP ha concluso che le autorizzazioni all'immissione in commercio per i dopamino agonisti ergot-derivati vanno mantenute, introducendo però modifiche nelle informazioni sulla prescrizione atte a ridurre il rischio di fibrosi. Il CHMP ha inoltre concluso che il rischio di fibrosi, compresa fibrosi delle valvole cardiache, non risulta essere uguale per tutti e cinque i medicinali di questa classe.

Per cabergolina e pergolide, il comitato ha osservato che il rischio di fibrosi delle valvole cardiache rappresenta un rischio ben determinato, che le informazioni sulla prescrizione di entrambi i medicinali includono già controindicazioni indicanti che i pazienti con problemi valvolari conclamati non possono assumerli e che nei pazienti con morbo di Parkinson i medicinali vanno utilizzati solo se altri trattamenti non hanno avuto successo o non sono praticabili. Pertanto il CHMP ha raccomandato di aggiornare le informazioni sulla prescrizione dei due medicinali:

- inserendo un'avvertenza indicante che i pazienti vanno controllati per eventuali segni di fibrosi tramite ecocardiografia da effettuarsi prima dell'inizio del trattamento e con regolarità in corso di trattamento;
- riducendo la massima dose raccomandata a 3 mg al giorno;
- classificando la "fibrosi cardiaca" come effetto indesiderato "molto comune" (cioè osservato in oltre 1 paziente su 10 che assumono uno dei due medicinali).

Il CHMP ha inoltre raccomandato che le aziende che producono i due medicinali effettuino studi per determinare in che misura i medici si attengono alle nuove informazioni sulla prescrizione e le ripercussioni di tali modifiche sull'incidenza di fibrosi delle valvole cardiache.

Di contro, non vi sono elementi sufficienti per stabilire se i pazienti che assumono bromocriptina, diidroergocriptina o lisuride siano a maggior rischio di fibrosi delle valvole cardiache. Tuttavia, non essendo possibile escludere completamente tale rischio, il comitato ha raccomandato di inserire nelle informazioni sulla prescrizione avvertenze sul possibile rischio di fibrosi nei pazienti che assumono tali medicinali a dosi elevate e per periodi prolungati. Inoltre la dose di bromocriptina va limitata a 30 mg al giorno.

In aggiunta, il CHMP ha raccomandato l'inserimento nelle informazioni sulla prescrizione dei medicinali contenenti bromocriptina e diidroergocriptina di una controindicazione per i pazienti con preesistenti problemi valvolari. Le informazioni disponibili non erano sufficienti per consentire al comitato di raccomandare una controindicazione simile per il lisuride.

Il comitato ha osservato l'esistenza di un meccanismo causale plausibile che può spiegare l'insorgenza di fibrosi, ovvero tramite l'attivazione dei "recettori 5-HT<sub>2B</sub>" con conseguente divisione cellulare e formazione di tessuto fibroso, anche se potrebbero essere coinvolti altri meccanismi. Tra i dopamino agonisti ergot-derivati, sono cabergolina e pergolide quelli che attivano più energicamente questi recettori, il che potrebbe spiegare il maggiore rischio di fibrosi osservato con tali medicinali.

**Quali sono le raccomandazioni per pazienti e medici che prescrivono il medicinale?**

- I medici devono prescrivere i dopamino agonisti ergot-derivati seguendo le informazioni aggiornate sulla prescrizione.
- I dopamino agonisti ergot-derivati non vanno assunti dai pazienti con precedente fibrosi cardiaca, polmonare o addominale. L'assenza di fibrosi nel cuore va accertata prima dell'inizio del trattamento.
- I pazienti vanno controllati durante tutto il trattamento contro possibili segni di fibrosi cardiaca e in altri organi tramite esami del sangue o radiografie del torace, a seconda dei casi.
- Onde ridurre il rischio di fibrosi cardiaca occorre prescrivere al giorno max 3 mg di pergolide o cabergolina oppure max 30 mg di bromocriptina.
- I pazienti o chi li segue che abbiano domande o dubbi sono invitati a rivolgersi al medico o al farmacista.