



KLAUSIMAI IR ATSAKYMAI DĖL SKALSIŲ KILMĖS DOPAMINO AGONISTŲ PERŽIŪROS

Europos vaistų agentūra (EMA) užbaigė skalsių kilmės dopamino agonistų, vaistų grupės, kuri daugiausia vartojama Parkinsono ligai gydyti, saugumo peržiūrą. Peržiūra atlikta siekiant įvertinti fibrozės (skaidulinio audinio susidarymas kai kuriose kūno struktūrose), ypač širdies fibrozės (patologinis širdies vožtuvų sustorėjimas), riziką ilgai vartojantiems šiuos vaistus pacientams. Peržiūra atlikta pagal 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą¹.

Agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) padarė išvadą, kad šių vaistų rinkodaros teisės turi būti paliktos galioti. Tačiau, siekiant sumažinti fibrozės vystymosi riziką, turi būti įvesti šių vaistų vartojimo apribojimai.

Kas yra skalsių kilmės dopamino agonistai?

Skalsių kilmės dopamino agonistai yra vaistų grupė, kuriai priklauso bromokriptinas, kabergolinas, dihidroergokriptinas, lizuridas ir pergolidas. Jie tiekiami į rinką jau daug metų, ir daugiausia vartojami Parkinsono ligai gydyti vartojant tik šiuos vaistus arba juos skiriant su kitais vaistais. Jie taip pat vartojami hiperprolaktinemijai (didelis hormono prolaktino kiekis kraujyje) ir prolaktinomai (ne vėžio kilmės hipofizės auglys smegenų pagrinde) gydyti bei laktacijos (pieno gamyba krūtyse) ir migrenos profilaktikai. Valstybių narių vaistų kontrolės tarnybos yra suteikusios visų penkių preparatų rinkodaros teises.

Dopamino agonistai veikia stimuliuodami smegenų ir nervų ląsteles panašiai kaip dopaminas, nervų sistemos pernešančioji medžiaga. Ši dopamino agonistų grupė vadinama „skalsių kilmės“ dopamino agonistais, nes jie pirmiausia buvo išskirti iš grybo, vadinamo paprastąja skalse.

Kodėl skalsių kilmės dopamino agonistai buvo peržiūrėti?

Fibrozė gali pažeisti daugelį kūno struktūrų, pvz., širdį, plaučius ar pilvą. Kai ji pažeidžia širdies vožtuvus, tai gali sukelti kraujotakos aplink širdį problemų ir galiausiai – širdies nepakankamumą (širdis nesugeba užtikrinti efektyvios kraujotakos). Fibrozės simptomų atsiradimas kaip skalsių kilmės dopamino agonistų šalutinis poveikis, ypač vartojant šiuos vaistus ilgą laiką, žinomas daugelį metų. Tačiau dviejų moksliniuose žurnaluose paskelbtų tyrimų metu, naudojant echokardiografiją (širdies tyrimas ultragarsu), buvo įrodyta, kad širdies vožtuvų fibrozė gali prasidėti gerokai prieš pasirodant simptomams. Tai leidžia daryti prielaidą, kad širdies fibrozė gali būti dažnesnė nei manyta.

Todėl Jungtinės Karalystės vaistų kontrolės tarnyba paprašė CHMP peržiūrėti su skalsių kilmės dopamino agonistų vartojimu susijusią fibrozės, įskaitant širdies fibrozę, riziką.

Kuriuos duomenis CHMP peržiūrėjo?

CHMP peržiūrėjo visą turimą informaciją apie fibrozės riziką ir širdies vožtuvų sutrikimus, gautą iš klinikinių tyrimų, stebėjimo tyrimų (tyrimai, per kuriuos stebimas vaistų poveikis pacientams šių vaistų vartojimo metu) ir pacientų ar gydytojų pateiktą „spontaniškų pranešimų“ apie šalutinius poveikius vaistus gaminančioms bendrovėms arba sveikatos priežiūros tarnyboms.

¹ Iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnis, Bendrijos interesais pradėta kreipimosi procedūra.

Kokios yra CHMP išvados?

Remdamasis turima informacija, CHMP padarė išvadą, kad skalsių kilmės dopamino agonistų rinkodaros teises reikia palikti galioti, bet įtraukti pakeitimus į vaistų skyrimo informaciją, kad būtų sumažinta fibrozės rizika. CHMP taip pat padarė išvadą, kad fibrozės, įskaitant širdies vožtuvų fibrozę, rizika kiekvieno iš penkių minėtų klasei priklausančių vaistų vartojimo atveju nėra vienoda.

Komitetas pažymėjo, kad kabergolino ir pergolido atveju širdies vožtuvų fibrozės rizika gerai žinoma, į abiejų preparatų skyrimo informaciją jau yra įtrauktos kontraindikacijos, išpėjančios, kad pacientams, turintiems širdies vožtuvų veiklos sutrikimų požymių, jų vartoti negalima, ir kad šiuos vaistus galima vartoti tik gydant Parkinsono liga sergančius pacientus, kurie jau yra išbandę arba kuriems negali būti taikomos kitos gydymo alternatyvos. Todėl CHMP rekomendavo šių dviejų vaistų skyrimo informaciją pakeisti taip:

- įtraukti išpėjimą, kad pacientai turi būti stebimi dėl fibrozės požymių naudojant echokardiografiją prieš pradėdant gydymą ir reguliariai gydymo metu;
- apriboti didžiausią rekomenduojamą dozę iki 3 mg per dieną;
- nurodyti „širdies fibrozė“ kaip „labai dažną“ šalutinį poveikį (pasireiškiantį daugiau nei 1 pacientui iš 10 vartojančių kurį nors iš šių dviejų vaistų).

CHMP taip pat rekomendavo, kad šiuos du vaistus gaminančios bendrovės atliktų tyrimus, siekiant įvertinti, kaip gydytojai laikosi atnaujintoje skyrimo informacijoje pateiktų nurodymų, ir kokią įtaką šie pakeitimai turi širdies vožtuvų fibrozės dažniui.

Priešingai nei pirmųjų dviejų vaistų atveju, nepakanka įrodymų nustatyti, ar pacientams, vartojantiems bromokriptiną, dihidroergokriptiną ar lizuridą, rizika susirgti širdies vožtuvų fibroze yra didesnė. Tačiau, kadangi tokios rizikos negalima visiškai atmesti, Komitetas rekomendavo į šių vaistų skyrimo informaciją įtraukti išpėjimus dėl galimos fibrozės rizikos pacientams, vartojantiems juos didelėmis dozėmis ilgą laiką. Bromokriptino dozė irgi turi būti apribota iki 30 mg per parą.

Be to, CHMP rekomendavo į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bromokriptino ir dihidroergokriptino, skyrimo informaciją įtraukti kontraindikaciją širdies vožtuvų sutrikimų turintiems pacientams. Neturėdamas pakankamai informacijos, Komitetas negalėjo rekomenduoti panašios kontraindikacijos lizuridui.

Komitetas pastebėjo, kad yra tikėtinas mechanizmas, kaip šie vaistai sukelia fibrozę: tai yra „5-HT_{2B} receptorių“ aktyvacija, sukelianti ląstelių dalijimąsi ir skaidulinio audinio susidarymą, nors galimi ir kiti mechanizmai. Iš skalsių kilmės dopamino agonistų kabergolinas ir pergolidas stipriausiai stimuliuoja šiuos receptorių, o tai gali paaiškinti didesnę fibrozės riziką vartojant šiuos vaistus.

Kokios yra rekomendacijos pacientams ir vaistus skiriantiems gydytojams?

- Gydytojai turi skirti skalsių kilmės dopamino agonistus pagal atnaujintą skyrimo informaciją.
- Skalsių kilmės dopamino agonistų negalima vartoti pacientams, sergantiems širdies, plaučių ar pilvo fibroze. Prieš pradėdant gydymą, reikia pasitikrinti, ar nesergama širdies fibroze.
- Pacientai turi būti stebimi dėl širdies ar kito kūno organo ar audinio fibrozės požymių viso gydymo metu, atliekant, jei reikia, kraujo tyrimus arba krūtinės rentgenogramas.
- Siekiant sumažinti širdies fibrozės riziką, pacientams per dieną galima skirti ne daugiau kaip 3 mg pergolido ar kabergolino arba 30 mg bromokriptino.
- Turint klausimų ar abejonių, pacientams arba juos prižiūrintiems asmenims reikia kreiptis į gydytoją arba vaistininką.