



## **JAUTĀJUMI UN ATBILDES PAR VĒRTĒŠANU, KAS VEIKTA SAISTĪBĀ AR DOPAMĪNA AGONISTIEM, KURI ATVASINĀTI NO MELNO GRAUDU ALKALOĪDIEM**

Eiropas Zāļu aģentūra (EMEA) pabeigusi vērtēt no melno graudu alkaloīdiem atvasinātu dopamīna agonistu nekaitīgumu. Šīs zāles galvenokārt lieto Parkinsona slimības ārstēšanai. Vērtēšanas mērķis bija noskaidrot fibrozes (saistaudu vairošanās noteiktos orgānos), īpaši kardiālas fibrozes (patoloģiskas sirds vārstuļu sabiezināšanās) riska pacientiem, kuri šīs zāles lieto ilgstoši. Šo vērtēšanu veica saskaņā ar 31. panta vērtējumprocedūru<sup>1</sup>.

EMEA Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) secināja, ka šo zāļu reģistrācijas apliecības darbība jāsauglabā, tomēr jānosaka zāļu lietošanas ierobežojumi, lai mazinātu fibrozes risku.

### **Kas ir no melno graudu alkaloīdiem atvasināti dopamīna agonisti?**

No melno graudu alkaloīdiem atvasināti dopamīna agonisti ir zāļu grupa, kuras sastāv no bromokriptīna, kabergolīna, dihidroergokriptīna, lizurīda un pergolīda. Šie preparāti pieejami jau daudzus gadus, un tos monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm lieto galvenokārt Parkinsona slimības ārstēšanai. No melno graudu alkaloīdiem atvasinātus dopamīna agonistus lieto arī hiperprolaktinēmijas (augsta hormona prolaktīna līmeņa asinīs) un prolaktinomas (labdabīga hipofīzes audzēja) ārstēšanai, kā arī lai novērstu laktāciju (mātes piena veidošanos) un migrēnu. Visas piecas aktīvās vielas saturošās zāles Eiropas Savienības dalībvalstīs ir reģistrējušas to regulējošās iestādes.

Dopamīna agonisti stimulē smadzeņu un nervu šūnas līdzīgi nervu sistēmas informācijas nesējvielai dopamīnam. Sākotnēji no melno graudu alkaloīdiem atvasinātus dopamīna agonistus ieguva no sēnes, ko sauc par melnajiem graudiem.

### **Kāpēc no melno graudu alkaloīdiem atvasinātie dopamīna agonisti tika vērtēti?**

Fibroze var skart vairākus orgānus, piemēram, sirdi, plaušas vai vēdera dobuma orgānus. Ja slimība skar sirds vārstuļus, var sākties asinsrites traucējumi sirds tuvumā un galu galā var rasties sirds mazspēja (sirds nespēja sūknēt pietiekami daudz asiņu pa organisma asinsvadiem). Jau daudzus gadus fibrozes simptomi ir zināma no melno graudu alkaloīdiem atvasinātu dopamīna agonistu blakusparādība, īpaši ja šie preparāti tiek lietoti ilgstoši. Tomēr dati no diviem zinātniskos žurnālos publicētiem pētījumiem, kuros izmantota sirds ultraskaņas izmeklēšana jeb ehokardiogrāfija, liecina, ka sirds vārstuļu fibroze var sākties pirms simptomu rašanās. Tas norāda uz to, ka kardiālā fibroze varētu būt biežāka blakusparādība nekā uzskatīts iepriekš.

Tāpēc Apvienotās Karalistes zāļu apstiprināšanas regulējošā iestāde aģentūra lūdza CHMP vērtēt fibrozes (arī kardiālas fibrozes) risku no melno graudu alkaloīdiem atvasinātu dopamīna agonistu lietošanas gadījumā.

### **Kādus datus CHMP vērtēja?**

CHMP vērtēja visus klīniskos pētījumos un zāļu lietošanas novērojumos (pētījumos, kuros tiek pētīta pacientu lietoto zāļu ietekme) iegūtos datus par fibrozes risku un vārstuļu darbības traucējumiem, kā arī pacientu un ārstu spontānos ziņojumus par blakusparādībām zāļu ražotājiem un atbildīgām veselības aprūpes iestādēm.

<sup>1</sup> Grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pants, vērtējumprocedūra saskaņā ar Kopienas interesēm.

### **Kādi ir CHMP secinājumi?**

Balstoties uz pieejamo informāciju, CHMP secināja, ka no melno graudu alkaloidiem atvasinātu dopamīna agonistu reģistrācijas apliecības darbība jā saglabā, tomēr fibrozes riska mazināšanai zāļu dokumentācijā jāievieš grozījumi. Papildus CHMP secināja, ka fibrozes, arī sirds vārstuļu fibrozes risks visiem pieciem šīs grupas preparātiem nav vienāds.

Komiteja norādīja, ka kabergolīna un pergolīda dokumentācijā sirds vārstuļu fibrozes risks ir labi atspoguļots un dokumentācijā jau noteikts, ka zāles kontraindicētas pacientiem, kuriem konstatēta sirds vārstuļu kaite. Dokumentācijā norādīts, ka šie preparāti Parkinsona slimības ārstēšanai lietojami tikai tiem pacientiem, kam jau ir veikta ārstēšana vai kuri nevar lietot citas zāles. Tāpēc CHMP ieteica minēto zāļu dokumentāciju atjaunināt, iekļaujot tajā šādu informāciju:

- brīdinājums par to, ka pacientiem pirms terapijas un regulāri tās laikā jāveic ehokardiogrāfija, lai pārliedzinātos, vai nerodas fibrozes pazīmes;
- maksimālā ieteicamā deva jāmazina līdz 3 mg dienā;
- kardiāla fibroze ir ļoti bieža blakusparādība (novērota vairāk nekā vienam no desmit pacientiem, kas lieto jebkuras no zālēm).

CHMP arī ieteica šo divu zāļu ražotājiem veikt pētījumus, lai noskaidrotu, kā ārsti ievēro atjaunotajā zāļu dokumentācijā iekļautos norādījumus un kā šie grozījumi ietekmē sirds vārstuļu fibrozes attīstības biežumu.

Turpretim nav pietiekamu pierādījumu par to, vai bromokriptīna, dihidroergokriptīna un lizurīda lietošanas gadījumā ir palielināts sirds vārstuļu fibrozes risks. Tomēr, tā kā šo risku nevar pilnībā izslēgt, Komiteja ieteica zāļu dokumentācijā iekļaut brīdinājumu par iespējamu fibrozes risku pacientiem, kas ilgstoši lieto lielu šo zāļu devu. Turklāt bromokriptīna dienas devu jāsamazina līdz 30 mg dienā.

Papildus CHMP ieteikusi bromokriptīna un dihidroergokriptīna saturošo zāļu dokumentācijā iekļaut nosacījumu, ka šo preparātu lietošana kontraindicēta tiem pacientiem, kuriem jau konstatēti sirds vārstuļu darbības traucējumi. Par lizurīdu nebija pieejama pietiekama informācija, lai Komiteja tādu pašu kontraindikāciju varētu ieteikt iekļaušanai šo zāļu dokumentācijā.

Komiteja norādīja, ka noskaidrots ticams fibrozes veidošanās mehānisms šo zāļu ietekmē, proti, aktivējoties 5-HT<sub>2B</sub> receptoriem, tiek izraisīta šūnu dalīšanās un fibrozes audu veidošanās, tomēr iespējami arī citi mehānismi. No melno graudu alkaloidiem atvasinātu dopamīna agonistu starpā kabergolīns un pergolīds aktivē šos receptorus visspēcīgāk. Tā varētu skaidrot lielāku ar šo zāļu lietošanu saistītu fibrozes risku.

### **Kādi ir ieteikumi pacientiem un ārstiem?**

- Ārstiem jāpāraksta no melno graudu alkaloidiem atvasināti dopamīna agonisti saskaņā ar atjaunoto zāļu dokumentāciju.
- No melno graudu alkaloidiem atvasinātus dopamīna agonistus nedrīkst lietot tie pacienti, kuriem bijusi sirds, plaušu vai vēdera dobuma orgānu fibroze. Pirms zāļu lietošanas jāpārliedzinās, ka nav sirds vārstuļu fibrozes.
- Terapijas laikā pacientiem jāveic asins pārbaudes, krūškurvja rentgenizmeklēšana un citi atbilstoši izmeklējumi, lai kontrolētu, vai nerodas simptomi, kas liecina par fibrozi sirdī vai citos orgānos.
- Lai mazinātu sirds vārstuļu fibrozes risku, pergolīda un kabergolīna maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 3 mg, bet bromokriptīna maksimālā dienas deva – 30 mg.
- Neskaidrību gadījumā pacientiem vai viņu aprūpētājiem jāvēršas pie ārsta vai farmaceita.