



PYTANIA I ODPOWIEDZI DOTYCZĄCE PONOWNEJ OCENY ERGOTAMINOWYCH AGONISTÓW DOPAMINY

Europejska Agencja Leków (EMA) dokonała ponownej oceny bezpieczeństwa ergotaminowych agonistów dopaminy, grupy leków, które są stosowane głównie w leczeniu choroby Parkinsona. Ocena dotyczyła głównie ryzyka włóknienia (wytwarzanie tkanki włóknistej w niektórych narządach organizmu) u pacjentów przyjmujących te leki przez długi czas, zwłaszcza włóknienia serca (nieprawidłowe zgrubienie zastawek serca). Ocena została przeprowadzona na podstawie procedury arbitrażu na mocy art. 31¹.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) działający w ramach Agencji uznał, że należy utrzymać pozwolenia na dopuszczenie tych leków do obrotu. Jednak w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju włóknienia należy wprowadzić ograniczenia w zakresie sposobu stosowania tych leków.

Czym są ergotaminowi agoniści dopaminy?

Ergotaminowi agoniści dopaminy to grupa leków, do której należą: bromokryptyna, kabergolina, dihydroergokryptyna, lizuryd i pergolid. Leki te są dostępne w sprzedaży od wielu lat i stosuje się je głównie w leczeniu choroby Parkinsona – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Są one również stosowane w leczeniu schorzeń, takich jak hiperprolaktynemia (podwyższony poziom hormonu prolaktyny we krwi) i prolaktynoma (niezłśliwy guz przysadki mózgowej), w zapobieganiu laktacji (wytwarzaniu mleka) i w migrenie. Wszystkich pięć leków jest zatwierdzonych przez organy regulacyjne w państwach członkowskich.

Agoniści dopaminy działają poprzez pobudzanie mózgu i komórek nerwowych w podobny sposób, jak substancja przekąźnikowa układu nerwowego, dopamina. Ta grupa agonistów dopaminy jest nazywana ergotaminowymi, ponieważ na początku były one wytwarzane z grzyba o nazwie sporysz (ergotamina – alkaloid sporyszu).

Dlaczego dokonano ponownej oceny ergotaminowych agonistów dopaminy?

Włóknienie może dotyczyć wielu struktur organizmu, takich jak serce, płuca, narządy jamy brzusznej. W przypadku kiedy dotyczy zastawek serca może wywoływać zaburzenia przepływu krwi w sercu i ostatecznie prowadzić do niewydolności serca (niezdolność serca do przepompowywania dostatecznej ilości krwi przez organizm). Rozwój objawów włóknienia jest znanym od wielu lat działaniem niepożądanym ergotaminowych agonistów dopaminy, zwłaszcza przy długim stosowaniu tych leków. Jednak w dwóch badaniach opublikowanych w czasopiśmie naukowych, za pomocą echokardiografii (ultrasonografii serca) wykazano, że włóknienie zastawek serca może mieć początek o wiele wcześniej zanim wystąpią objawy. Dane te sugerują, że włóknienie serca może występować o wiele częściej niż wcześniej zakładano.

W związku z powyższym organ ds. rejestracji leków w Wielkiej Brytanii zwrócił się do CHMP o dokonanie ponownej oceny ryzyka włóknienia, w tym włóknienia serca związanego ze stosowaniem ergotaminowych agonistów dopaminy.

¹ Art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami, procedura arbitrażu w interesie Wspólnoty.

Jakie dane zostały poddane ocenie CHMP?

CHMP dokonał przeglądu wszystkich dostępnych informacji dotyczących ryzyka włóknienia i zaburzeń zastawek, pochodzących z badań klinicznych, badań obserwacyjnych (badań oceniających wpływ leków w czasie ich stosowania przez pacjentów) i „spontanicznych zgłoszeń” działań niepożądanych przez pacjentów lub lekarzy do firm wytwarzających leki lub organów ds. opieki medycznej.

Jakie są wnioski CHMP?

Na podstawie dostępnych informacji CHMP uznał, że należy utrzymać pozwolenia na dopuszczenie ergotaminowych agonistów dopaminy do obrotu, jednak należy wprowadzić zmiany do charakterystyk produktu leczniczego tych leków, aby zmniejszyć ryzyko włóknienia. CHMP uznał także, że ryzyko włóknienia, w tym włóknienia zastawek serca, nie jest takie samo dla wszystkich pięciu leków tej klasy.

W przypadku kabergoliny i pergolidu Komitet zauważył, że ryzyko włóknienia zastawek serca jest dobrze ustalone i w charakterystykach produktu leczniczego obu tych produktów zawarto już przeciwwskazania, zgodnie z którymi pacjenci z zaburzeniami zastawek serca nie powinni przyjmować tych leków, a leki te powinny być stosowane w leczeniu choroby Parkinsona wyłącznie u pacjentów, którzy już stosowali inne leki lub nie mogą stosować innych rodzajów leczenia. Dlatego też CHMP zalecił zaktualizowanie charakterystyk produktu leczniczego tych dwóch leków w następujący sposób:

- włączenie ostrzeżenia informującego o konieczności obserwacji pacjentów pod kątem występowania objawów włóknienia oraz wykonania badania echokardiograficznego przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w czasie jego trwania;
- obniżenie maksymalnej zalecanej dawki do 3 mg na dobę;
- wykazanie „włóknienia serca” jako „bardzo częstego” działania niepożądanego (obserwowanego u ponad 1 pacjenta na 10 przyjmujących którykolwiek z tych leków).

CHMP zalecił także, aby firmy wytwarzające te dwa leki przeprowadziły badania w celu oceny, jak ściśle lekarze przestrzegają zaktualizowanej informacji dotyczącej przepisywania leku i wpływu tych zmian na częstość występowania włóknienia zastawek serca.

Natomiast w przypadku bromokryptyny, dihydroergokryptyny i lizurydu brak jest wystarczających dowodów, aby ocenić, czy u pacjentów przyjmujących te leki ryzyko włóknienia jest zwiększone. Jednak z uwagi na fakt, że nie można całkowicie wykluczyć takiego ryzyka, Komitet zalecił uwzględnienie w charakterystykach produktu leczniczego tych leków ostrzeżenia o możliwym ryzyku włóknienia u pacjentów przyjmujących te leki w wysokich dawkach przez długi czas. Należy również ograniczyć dawkę bromokryptyny do 30 mg na dobę.

Ponadto CHMP zalecił, aby w charakterystykach produktu leczniczego leków zawierających bromokryptynę i dihydroergokryptynę zamieścić przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia zastawek. Komitet nie dysponował wystarczającą ilością danych, aby móc zalecić podobnie przeciwwskazanie w przypadku lizurydu.

Komitet zauważył, że możliwym mechanizmem, w którym leki te mogą wywoływać włóknienie, jest aktywacja „receptorów 5-HT_{2B}” prowadząca do podziału komórek i wytwarzania tkanki włóknistej, chociaż mogą tu współdziałać również inne mechanizmy. Spośród ergotaminowych agonistów dopaminy receptory te są najsilniej pobudzane przez kabergolinę i pergolid, co może wyjaśniać większe ryzyko włóknienia obserwowane podczas stosowania tych leków.

Jakie są zalecenia dla pacjentów i lekarzy przepisujących lek?

- Lekarze powinni przepisywać leki z grupy ergotaminowych agonistów dopaminy zgodnie z uaktualnioną charakterystyką produktu leczniczego.
- Ergotaminowych agonistów dopaminy nie należy stosować u pacjentów z włóknieniem serca, płuc lub narządów jamy brzusznej. Przed rozpoczęciem leczenia należy potwierdzić brak włóknienia serca.

- Podczas leczenia należy prowadzić obserwację pacjentów pod kątem objawów włóknienia serca i innych narządów w organizmie za pomocą testów z krwi lub badań rtg klatki piersiowej, w zależności od potrzeby.
- Aby zmniejszyć ryzyko włóknienia serca, pacjentom należy zalecać przyjmowanie maksymalnie 3 mg pergolidu lub kabergoliny bądź 30 mg bromokryptyny na dobę.
- W przypadku jakichkolwiek pytań lub obaw pacjenci lub ich opiekunowie powinni zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.