



Londra, 26 iunie 2008

Ref. doc.: EMEA/CHMP/319054/2008

## **ÎNTREBĂRI ȘI RĂSPUNSURI PRIVIND EVALUAREA AGONIȘTILOR DOPAMINERGICI DERIVAȚI DE ERGOT**

Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a finalizat o evaluare a siguranței agoniștilor dopaminergici derivați de ergot, o grupă de medicamente utilizate în principal pentru tratarea bolii Parkinson. Evaluarea a vizat riscul de fibroză (formarea de țesut fibros în anumite structuri ale organismului) la pacienții care iau aceste medicamente pe perioade lungi, în special fibroză cardiacă (îngroșarea anormală a valvulelor inimii). Evaluarea a fost efectuată în baza unei „sesizări în temeiul articolului 31”<sup>1</sup>.

Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) al agenției a hotărât că autorizațiile de introducere pe piață pentru aceste medicamente trebuie menținute. Cu toate acestea, ar trebui introduse restricții cu privire la modul de utilizare al medicamentelor, pentru reducerea riscului dezvoltării fibrozei.

### **Ce sunt agoniștii dopaminergici derivați de ergot?**

Agoniștii dopaminergici derivați de ergot sunt o grupă de medicamente alcătuită din bromocriptină, cabergolină, dihidroergocriptină, lisuridă și pergolidă. Aceste medicamente sunt disponibile pe piață de mulți ani și sunt în principal utilizate pentru tratarea bolii Parkinson fie în monoterapie, fie în combinație cu alte medicamente. Sunt utilizate, de asemenea, pentru tratarea unor afecțiuni care includ hiperprolactinemia (niveluri ridicate ale hormonului prolactina în sânge) și prolactinomul (o tumoră necanceroasă a glandei pituitare de la baza creierului) și pentru prevenirea lactației (producerea laptelui matern) și migrenei. Toate cele cinci medicamente sunt autorizate de către agențiile de reglementare din statele membre.

Agoniștii dopaminergici acționează prin stimularea creierului și a celulelor nervoase în mod similar cu dopamina, o substanță mesager din sistemul nervos. Agoniștii dopaminergici din această grupă sunt numiți „derivați de ergot” deoarece au fost produși inițial dintr-un tip de ciupercă numită ergot.

### **De ce au fost evaluați agoniștii dopaminergici derivați de ergot?**

Fibroza poate afecta o serie de structuri ale organismului, cum ar fi inima, plămânii sau abdomenul. Atunci când afectează valvulele inimii, poate duce la probleme legate de fluxul sanguin în jurul inimii și, în cele din urmă, la insuficiență cardiacă (o incapacitate a inimii de a pompa suficient sânge în organism). Dezvoltarea simptomelor fibrozei este cunoscută ca efect secundar al agoniștilor dopaminergici derivați de ergot de mulți ani, în special atunci când medicamentele sunt utilizate pe perioade îndelungate. Cu toate acestea, două studii publicate în revistele științifice, care au utilizat ecocardiografia (scanări cu ultrasunete ale inimii) au arătat că fibroza valvulelor inimii poate să înceapă să se dezvolte cu mult înainte de apariția simptomelor. Aceasta a sugerat că fibroza cardiacă poate fi mai frecventă decât s-a crezut inițial.

În consecință, autoritatea de reglementare în domeniul medicamentelor din Regatul Unit a cerut CHMP să evalueze riscul de apariție a fibrozei, inclusiv fibroza cardiacă, asociat cu utilizarea agoniștilor dopaminergici derivați din ergot.

<sup>1</sup> Articolul 31 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, sesizare în temeiul intereselor comunitare.

### **Ce date a evaluat CHMP?**

CHMP a evaluat toate informațiile disponibile privind riscul de fibroză și probleme ale valvulelor provenind din studii clinice, studii observaționale (studii care cercetează efectele medicamentelor pe măsură ce acestea sunt utilizate de pacienți) și „raportări spontane” ale efectelor secundare adresate de pacienți sau medici societăților producătoare de medicamente sau autorităților din domeniul sănătății.

### **Care sunt concluziile CHMP?**

Pe baza informațiilor disponibile, CHMP a concluzionat că autorizațiile de introducere pe piață pentru agoniștii dopaminergici derivați de ergot trebuie menținute, însă ar trebui introduse modificări ale informațiilor de prescriere cu privire la medicamente, pentru a reduce riscul de apariție a fibrozei. CHMP a concluzionat, de asemenea, că riscul de apariție a fibrozei, inclusiv fibroza valvulelor inimii, nu pare să fie același pentru toate cele cinci medicamente din această clasă.

În ceea ce privește cabergolina și pergolida, Comitetul a remarcat că riscul de fibroză a valvulelor inimii este bine stabilit, că informațiile de prescriere pentru ambele produse includ deja contraindicații în care se afirmă că pacienții care au probleme la nivelul valvulelor inimii nu trebuie să ia aceste medicamente și că medicamentele trebuie utilizate pentru boala Parkinson exclusiv la pacienții cărora li s-au administrat deja sau nu li se mai pot administra alte tratamente. Prin urmare, CHMP a recomandat ca informațiile de prescriere pentru aceste medicamente să fie actualizate pentru a include:

- o atenționare potrivit căreia pacienții trebuie să fie monitorizați pentru a se observa semnele de fibroză prin ecocardiografie înainte de începerea tratamentului și în mod regulat în timpul tratamentului;
- o reducere a dozei maxime recomandate la 3 mg pe zi;
- „fibroza cardiacă” drept efect secundar „foarte frecvent” (observat la mai mult de 1 din 10 pacienți care iau oricare dintre aceste medicamente).

CHMP a recomandat, de asemenea, ca societățile producătoare ale acestor două medicamente să efectueze studii pentru a observa cât de atent respectă medicii aceste informații actualizate de prescriere și impactul pe care aceste modificări îl au asupra incidenței fibrozei valvulelor inimii.

În schimb, nu există suficiente dovezi pentru a determina dacă există un risc sporit de fibroză a valvulelor inimii la pacienții care iau bromocriptină, dihidroergocriptină sau lisuridă. Cu toate acestea, deoarece un astfel de risc nu poate fi exclus în totalitate, Comitetul a recomandat includerea în informațiile de prescriere a unor atenționări cu privire la posibilul risc de fibroză la pacienții care iau aceste medicamente în doze mari pe perioade lungi de timp. Doza de bromocriptină ar trebui, de asemenea, limitată la 30 mg pe zi.

În plus, CHMP a recomandat introducerea unei contraindicații pentru pacienții cu probleme preexistente ale valvulelor inimii în informațiile de prescriere pentru medicamentele care conțin bromocriptină și dihidroergocriptină. Nu au existat suficiente informații disponibile pentru a permite Comitetului să recomande o contraindicație similară pentru lisuridă.

Comitetul a observat că există un mecanism plauzibil prin care aceste medicamente pot cauza fibroză, prin activarea receptorilor 5-HT<sub>2B</sub>, ceea ce duce la divizarea celulelor și formarea de țesut fibros, deși pot fi implicate și alte mecanisme. Dintre agoniștii dopaminergici derivați de ergot, cabergolina și pergolida determină cea mai puternică activare a acestor receptori, ceea ce este o posibilă explicație a riscului mai mare de fibroză observat cu aceste medicamente.

### **Care sunt recomandările pentru pacienți și pentru cei care prescriu medicamentele?**

- Medicii trebuie să prescrie agoniștii dopaminergici derivați de ergot în conformitate cu informațiile actualizate de prescriere.
- Agoniștii dopaminergici derivați de ergot nu trebuie administrați pacienților care au fost afectați de fibroză cardiacă, pulmonară sau abdominală. Absența fibrozei la inimă trebuie verificată înainte de începerea tratamentului.

- Pacienții trebuie monitorizați pentru a se observa semnele de fibroză la inimă sau în alte regiuni ale organismului pe întreg parcursul tratamentului, folosind teste de sânge sau radiografii toracice, după caz.
- Pentru reducerea riscului de fibroză cardiacă, pacienților trebuie să li se prescrie o doză maximă zilnică de 3 mg de pergolidă sau cabergolină sau 30 mg de bromocriptină.
- Pacienții sau persoanele care îi îngrijesc care au orice întrebări sau probleme trebuie să se adreseze medicului sau farmacistului.