



OTÁZKY A ODPOVEDE TÝKAJÚCE SA PRESKÚMANIA AGONISTOV DOPAMÍNU ODVODENÝCH OD ERGOTU

Európska agentúra pre lieky (EMA) ukončila preskúmanie bezpečnosti agonistov dopamínu odvođených od ergotu, čo je skupina liekov, ktoré sa používajú najmä na liečbu Parkinsonovej choroby. Toto preskúmanie bolo zamerané na riziko fibrózy (tvorba fibrózneho tkaniva v niektorých štruktúrach tela) v prípade pacientov, ktorí dlhodobo užívajú tieto lieky, najmä pacientov s fibrózou srdca (abnormálne zhrubnutie srdcových chlopní). Preskúmanie sa uskutočnilo v súlade s postupom odporúčaným v článku 31¹.

Výbor agentúry pre lieky na humánne použitie (CHMP) dospel k záveru, že povolenia na uvedenie týchto liekov na trh sa majú zachovať. Na zníženie rizika vzniku fibrózy by sa však mali zaviesť obmedzenia spôsobu, akým sa tieto lieky používajú.

Čo sú agonisty dopamínu odvođené od ergotu?

Agonisty dopamínu odvođené od ergotu tvoria skupinu liekov pozostávajúcu z brómkríptínu, kabergolínu, dihydroergokríptínu, lisuridu a pergolidu. Na trhu sú dostupné mnoho rokov a používajú sa zvyčajne na liečbu Parkinsonovej choroby, buď samotne alebo v kombinácii s inými liekmi. Používajú sa tiež na liečbu takých stavov ako je hyperprolaktinémia (vysoké hladiny hormónu prolaktínu v krvi) a prolaktinóm (nezhubný tumor hypofýzy v spodnej časti mozgu), na zabránenie laktácie (tvorba materského mlieka) a na migrénu. Všetkých päť liekov v členských štátoch schválili regulačné úrady.

Agonisty dopamínu účinkujú tak, že stimulujú mozog a nervové bunky podobným spôsobom ako dopamín, mediátorová látka v nervovej sústave. Táto skupina agonistov dopamínu sa nazýva ergotové agonisty, pretože najprv sa vyrábali z druhu huby, ktorá sa nazýva ergot.

Prečo boli agonisty dopamínu odvođené od ergotu skúmané?

Fibróza môže postihnúť mnohé štruktúry tela, napríklad srdce, pľúca alebo brušnú dutinu. Keď postihne srdcové chlopne, môže viesť k problémom s krvným tokom v okolí srdca a napokon k zlyhaniu srdca (neschopnosť srdca pumpovať dostatok krvi do tela). Vznik symptómov fibrózy je veľmi dlho známy ako vedľajší účinok agonistov dopamínu odvođených od ergotu, najmä keď sa tieto lieky užívajú dlhodobo. Dve štúdie publikované v odborných časopisoch, v ktorých sa použila echokardiografia (ultrazvukové snímky srdca), však preukázali, že fibróza srdcových chlopní sa môže začať vyvíjať dávno predtým ako sa začnú objavovať symptómy. Z toho vyplýva, že fibróza srdca môže byť častejšia, ako sa predtým predpokladalo.

Regulačný úrad pre lieky v Spojenom kráľovstve preto požiadal výbor CHMP, aby preskúmal riziko fibrózy vrátane fibrózy srdca, spojeného s používaním agonistov dopamínu odvođených z ergotu.

Aké údaje preskúmal výbor CHMP?

Výbor CHMP preskúmal všetky dostupné informácie o riziku fibrózy a problémoch so srdcovými chlopnami pochádzajúce z klinických pokusov, výskumných štúdií (štúdie skúmajúce účinky liekov,

¹ Konanie v záujme Spoločenstva v súlade s postupom odporúčaným v článku 31 smernice 2001/83/ES v platnom znení.

keď ich užívajú pacienti) a spontánnych hlásení o vedľajších účinkoch od pacientov alebo lekárov spoločnostiam, ktoré vyrábajú tieto lieky, alebo orgánom zdravotnej starostlivosti.

Aké sú závery výboru CHMP?

Výbor CHMP na základe dostupných informácií dospel k záveru, že povolenia na uvedenie lieku na trh pre agonisty dopamínu odvodené od ergotu sa majú zachovať, ale na zníženie rizika fibrózy sa v informácii o predpisovaní lieku majú uviesť príslušné zmeny. Výbor CHMP tiež dospel k záveru, že riziko fibrózy vrátane fibrózy srdcových chlopní zrejme nie je rovnaké pre všetkých päť liekov tejto triedy.

Pokiaľ ide o kabergolín a pergolid, výbor poznamenal, že riziko fibrózy srdcových chlopní je dostatočne známe, v informácii o predpisovaní lieku pre obidva lieky sa už nachádzajú kontraindikácie a uvádza sa, že pacienti, u ktorých boli dokázané problémy so srdcovými chlopnami, by uvedené lieky nemali užívať a že tieto lieky by mali užívať len pacienti s Parkinsonovou chorobou, ktorí už dostávali inú liečbu alebo ktorí nemôžu dostávať inú liečbu. Výbor CHMP preto odporučil aktualizovať informácie o predpisovaní lieku pre tieto dva lieky tak, aby obsahovala:

- upozornenie, že pacienti sa musia pred začiatkom liečby a pravidelne počas nej podrobiť echokardiografickému vyšetreniu, ktorého cieľom je zistiť, či sa u nich neprejavujú príznaky fibrózy;
- zníženie maximálnej odporúčanej dávky na 3 mg denne;
- informáciu o fibróze srdca ako veľmi častom vedľajšom účinku (pozorovanom u viac ako 1 z 10 pacientov užívajúcich jeden z uvedených liekov).

Výbor CHMP tiež odporučil, aby spoločnosti, vyrábajúce spomínané lieky, uskutočnili štúdie, v ktorých by sa skúmalo, do akej miery lekári dodržiavajú túto aktualizovanú informáciu o predpisovaní lieku a vplyv, aký majú tieto zmeny na výskyt fibrózy srdcových chlopní.

Neexistuje je však dostatok dôkazov na určenie, či zvýšené riziko fibrózy srdcových chlopní existuje v prípade pacientov užívajúcich brómokriptín, dihydroergokriptín alebo lisurid. Keďže sa však takéto riziko nedá úplne vylúčiť, výbor odporučil, aby sa v informácii o predpisovaní týchto liekov uviedli upozornenia o možnom riziku fibrózy v prípade pacientov užívajúcich tieto lieky dlhodobo vo vysokých dávkach. Dávka brómokriptínu by sa tiež mala obmedziť na 30 mg denne.

Výbor CHMP okrem toho odporučil, aby bola do informácie o predpisovaní liekov obsahujúcich brómokriptín a dihydroergokriptín zahrnutá kontraindikácia pre pacientov s existujúcimi problémami srdcových chlopní. K dispozícii nebol dostatok informácií, ktoré by výboru umožnili odporučiť podobnú kontraindikáciu pre lisurid.

Výbor poznamenal, že existuje hodnoverný mechanizmus toho, ako tieto lieky môžu zapríčiniť fibrózu, a to aktiváciou receptorov 5-HT_{2B}, ktorá vedie k deleniu buniek a k tvorbe fibrózneho tkaniva, na tomto procese by sa však mohli podieľať aj iné mechanizmy. Spomedzi agonistov dopamínu odvodených od ergotu najsilnejšie aktivujú tieto receptory kabergolín a pergolid, čím sa môže vysvetliť vyššie riziko fibrózy pozorovanej pri užívaní týchto liekov.

Aké sú odporúčania pre pacientov a lekárov predpisujúcich tieto lieky?

- Lekári by mali agonisty dopamínu odvodené od ergotu predpisovať na základe aktualizovanej informácie o predpisovaní liekov.
- Agonisty dopamínu odvodené od ergotu by nemali užívať pacienti, ktorí majú alebo mali fibrózu v srdci, pľúcach alebo brušnej dutine. Pred začatím liečby sa má overiť neprítomnosť fibrózy v srdci.
- Pacienti majú byť v prípade potreby počas liečby prostredníctvom krvných testov alebo röntgenu hrudníka sledovaní na príznaky fibrózy v srdci a na inom mieste v tele.
- Na zníženie rizika fibrózy v srdci sa má pacientom predpisovať maximálna denná dávka 3 mg pergolidu alebo kabergolínu alebo 30 mg brómokriptínu.
- Pacienti alebo ich opatrovatelia, ktorí majú nejaké otázky alebo obavy, by sa mali obrátiť na svojho lekára alebo lekárnika.