



VPRAŠANJA IN ODGOVORI V ZVEZI S PREGLEDOM AGONISTOV DOPAMINA, KI SO DERIVATI ERGOT ALKALOIDOV

Evropska agencija za zdravila (EMA) je zaključila pregled varnosti agonistov dopamina, ki so derivati ergot alkaloidov. To je skupina zdravil, ki se večinoma uporabljajo za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Pri pregledu so se osredotočili na tveganje fibroze (nastanka fibroznega tkiva v določenih telesnih strukturah) pri bolnikih, ki jemljejo ta zdravila dolgo časa, zlasti pa srčne fibroze (nenormalne odebelitve srčnih zaklopk). Pregled je bil opravljen v skladu z napotitvenim postopkom po „členu 31“¹.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri EMA je zaključil, da naj se dovoljenja za promet s temi zdravili ohranijo. Vendar je treba uvesti omejitve načinov uporabe teh zdravil, da se zmanjša tveganje razvoja fibroze.

Kaj so agonisti dopamina, ki so derivati ergot alkaloidov?

Agonisti dopamina, ki so derivati ergot alkaloidov, so skupina zdravil, kamor spadajo bromokriptin, kabergolin, dihidroergokriptin, lisurid in pergolid. V prometu so že več let in se večinoma uporabljajo za zdravljenje Parkinsonove bolezni kot samostojna zdravila ali v kombinaciji z drugimi zdravili. Uporabljajo se tudi za zdravljenje drugih bolezni, med drugim hiperprolaktinemije (visokih ravni hormona prolaktina v krvi) in prolaktinoma (nerakavega tumorja hipofize v bazi možganov), ter za preprečevanje laktacije (nastajanje materinega mleka) in migrene. Regulativni organi v državah članicah so odobrili vseh pet zdravil.

Agonisti dopamina delujejo tako, da stimulirajo možgane in živčne celice podobno kot dopamin, ki je sporočilna snov v živčevju. To skupino agonistov dopamina imenujemo „derivati ergot alkaloidov“, ker so jih prvič pridobili iz plesni, imenovane ergot.

Zakaj so bili agonisti dopamina, ki so derivati ergot alkaloidov, pregledani?

Fibroza lahko vpliva na številne telesne strukture, kot so srce, pljuča ali trebuh. Če vpliva na srčne zaklopke, lahko povzroči težave s pretokom krvi pri srcu in na koncu srčno odpovedovanje (nezmožnost srca, da po telesu prečrpa dovolj krvi). Pojav simptomov fibroze je že več let znan neželeni učinek agonistov dopamina, ki so derivati ergot alkaloidov, zlasti če jih bolniki jemljejo dolgo časa. Vendar so v dveh študijah, objavljenih v znanstvenih revijah, z ehokardiografijo (ultrazvočnimi preiskavami srca) dokazali, da se fibroza srčnih zaklopk lahko začne razvijati precej pred pojavom simptomov. To nakazuje, da je morda srčna fibroza veliko pogostejša, kot se je prej predvidevalo.

Zato je regulativni organ za zdravila v Združenem kraljestvu prosil CHMP za pregled tveganja fibroze, vključno s srčno fibrozo, ki je povezano z jemanjem agonistov dopamina, ki so derivati ergot alkaloidov.

Katere podatke je pregledal CHMP?

CHMP je pregledal vse razpoložljive podatke o tveganju fibroze ter težav z zaklopkami iz kliničnih preskušanj, opazovalnih študij (študij, v katerih preučujejo učinke zdravil med njihovo uporabo pri

¹ Člen 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, napotitveni postopek v interesu Skupnosti.
7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 84 09
E-mail: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu>

bolnikih) in „spontanih poročil“ neželenih učinkov, ki so jih izdelovalcem zdravil ali zdravstvenim organom sporočili bolniki ali zdravniki.

Do kakšnih zaključkov je prišel CHMP?

CHMP je na podlagi razpoložljivih podatkov zaključil, da naj se dovoljenja za promet z agonisti dopamina, ki so derivati ergot alkaloidov, ohranijo, vendar je za ta zdravila potrebno uvesti spremembe podatkov o predpisovanju, da bi se zmanjšalo tveganje fibroze. Poleg tega je CHMP zaključil, da se tveganje fibroze, vključno s fibrozo srčnih zaklopk, ne zdi enako pri vseh petih zdravilih v tej skupini.

Odbor je izpostavil, da je tveganje fibroze srčnih zaklopk pri kabergolinu in pergolidu dobro poznano, da podatki o predpisovanju za obe zdravili že vsebujejo kontraindikacije, in sicer da ju bolniki z dokazanimi težavami s srčnimi zaklopkami ne smejo jemati, ter da se lahko zdravila uporabljata za Parkinsonovo bolezen le pri bolnikih, ki so ju že jemali, ali bolnikih, ki ne morejo jemati drugih zdravil. Zato je CHMP priporočil, da se podatki o predpisovanju za zdravili posodobijo, tako da vključujejo naslednje:

- opozorilo, da je treba bolnike pred začetkom zdravljenja pregledati za znake fibroze z ehokardiografijo ter jih redno spremljati med zdravljenjem;
- zmanjšanje največjega priporočenega odmerka na 3 mg dnevno;
- „srčna fibroza“ se označi kot „zelo pogost“ neželen učinek (opažen pri več kot 1 bolniku izmed 10, ki jemljejo katero koli od zdravil).

Poleg tega je CHMP priporočil, da družbe, ki izdelujejo zdravila, izvedejo študije, s katerimi bi ugotovili, kako natančno zdravniki upoštevajo posodobljene podatke o predpisovanju ter učinek teh sprememb na pojavnost fibroze srčnih zaklopk.

Ni pa dovolj dokazov, da bi ugotovili, ali obstaja povečano tveganje fibroze srčnih zaklopk pri bolnikih, ki jemljejo bromokriptin, dihidroergokriptin ali lisurid. Ker takšnega tveganja ni mogoče popolnoma izključiti, je Odbor priporočil, da je treba za ta zdravila v podatke o predpisovanju vključiti opozorila o možnem tveganju fibroze pri bolnikih, ki dolgo časa jemljejo velike odmerke omenjenih zdravil. Tudi odmerek bromokriptina je treba omejiti na 30 mg dnevno.

CHMP je priporočil tudi, da se za zdravila, ki vsebujejo bromokriptin in dihidroergokriptin, v podatke o predpisovanju vključi kontraindikacija za bolnike z obstoječimi težavami s srčnimi zaklopkami. Odbor ni imel dovolj razpoložljivih podatkov, da bi podobno kontraindikacijo priporočil za lisurid.

Odbor je izpostavil, da obstaja verjeten mehanizem, kako ta zdravila lahko povzročijo fibrozo, in sicer prek aktivacije „receptorjev 5-HT_{2B}“, kar povzroči delitev celic in nastajanje fibroznega tkiva, čeprav morda sodelujejo tudi drugi mehanizmi. Med agonisti dopamina, ki so derivati ergot alkaloidov, te receptorje najmočneje aktivirata kabergolin in pergolid, kar je možna razlaga večjega tveganja fibroze pri uporabi teh dveh zdravil.

Kakšna so priporočila za bolnike in zdravnike, ki zdravila predpisujejo?

- Zdravniki morajo predpisovati agoniste dopamina, ki so derivati ergot alkaloidov, skladno s posodobljenimi podatki o predpisovanju.
- Agoniste dopamina, ki so derivati ergot alkaloidov, ne smejo jemati bolniki, ki so v preteklosti imeli fibrozo v srcu, pljučih ali trebuhu. Pred začetkom zdravljenja je treba potrditi odsotnost fibroze v srcu.
- Bolnike je treba med zdravljenjem spremljati za znake fibroze v srcu in drugje po telesu s preiskavami krvi ali rentgenskim slikanjem prsnega koša, kakor je ustrezno.
- Za zmanjšanje tveganja srčne fibroze je največji dnevni odmerek, ki se lahko predpiše bolnikom, 3 mg za pergolid ali kabergolin ali 30 mg za bromokriptin.
- Bolniki ali njihovi negovalci se lahko z morebitnimi vprašanji ali zadržki obrnejo na svojega zdravnika ali farmacevta.