

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Olles tutvunud ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee 10. juuli 2014. aasta soovitusega bromokriptiini sisaldavate ravimite kohta, nõustub inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm selle soovitusega, mis on esitatud allpool.

Bromokriptiini sisaldavate ravimite teadusliku hindamise üldkokkuvõte (vt I lisa)

Bromokriptiini kasutatakse sünnitanud naistel laktatsiooni ärahoidmiseks või supressiooniks. Euroopa Liidus (EL) kasutatakse ravimit ka teiste seisundite, näiteks hüperprolaktineemia ja Parkinsoni tõve korral; käesolev Euroopa Ravimiameti läbivaatamine ei hõlma aga neid näidustusi.

1990. aastate keskel võeti laktatsiooni näidustus tagasi Ameerika Ühendriikides ja mõnes teises riigis, kuna oli teateid kardiovaskulaarsetest kõrvalnähtudest naistel, keda oli laktatsiooni pärssimiseks ravitud bromokriptiini sisaldavate ravimitega. Seoses kardiovaskulaarsete kõrvalnähtudega uuendati samal ajal ka Prantsusmaal ravimi omaduste kokkuvõtet, kui esimene riiklik ravimiohutuse järelevalve uuring näitas, et ravimi kardiovaskulaarsed kõrvalnähud moodustasid suure osa teatatud kõrvalnähtudest.

2012. aastal lõpetatud teises Prantsusmaa riiklikus ravimiohutuse järelevalve uuringus tõendati, et võrreldes varasemaga on rasketest kardiovaskulaarsetest kõrvalnähtudest teatamise määr suurenenud (5,1 vs. 3,36 juhtu 100 000 ravitud patsiendi kohta), kuigi ravimi omaduste kokkuvõtet uuendati juba 1994. aastal.

Arvestades eespool toodud ja seda, et bromokriptiini kasutatakse laialdaselt laktatsiooni pärssimiseks, järeldas Prantsusmaa ravimiamet (ANSM), et selle näidustuse puhul on bromokriptiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ebasoodne ja et liidu huvides on teha laktatsiooni sünnitusjärgse pärssimise näidustusel kasutatavate bromokriptiini sisaldavate suukaudsete ravimite kohta esildis ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomiteele, ning taotles 2013. aasta juulis, et komitee esitaks direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel soovitusi, kas nende ravimite müügiload tuleks säilitada, peatada, tagasi võtta või neid muuta.

Ohutus

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee vaatas läbi kõigi algse arengukava raames läbi viidud kliiniliste uuringute ohutustulemused ja märkis, et bromokriptiini sünnitusjärgse manustamisega seoses ei täheldatud ühtegi kardiovaskulaarset, neuroloogilist ega psühhiaatrilist kõrvalnähtu.

Turustamisjärgsete teadete koguarv on väike, eriti arvestades asjaolu, et bromokriptiin on olnud ELis kättesaadav alates 1973. aastast ja patsientide kokkupuude sellega on suur. Juhtumite üldmäär on hinnanguliselt 0,005% kuni 0,04%. Surmaga lõppenud juhtumite läbivaatamine näitas, et paljude juhtumite korral, mille kohta oli teave kättesaadav, esines riskitegureid, nagu hüpertensioon, hüpertensiivsed häired raseduse ajal, südame isheemiatõve või muude kardiovaskulaarsete seisundite anamnees ja psühhiaatrilise häire episoodide anamnees. Mõne patsiendi puhul eelnes krampihooegadele või insuldile tugev peavalu ja/või mööduvad nägemishäired.

Kirjandusest pärit teadete analüüsi raskendas kättesaadava teabe vähesus. Mõne teate puhul aga oli tegureid, mis viitasid võimalikule põhjuslikule seosele (puuduvad teised riskitegurid ja segavad tegurid, lühike algusaeg (6 tundi kuni 17 päeva pärast ravi algust surmaga lõppenud juhtumite korral, mille kohta on andmed), reaktsiooni kadumine ravi katkestamisel ja taasteke ravi taasalustamisel). Neid nähte põhjustab tõenäoliselt vasospasm.

Kolmes vaatlusuuringus, milles uuriti krampihoogude (Rothman 1990), kardio- ja tserebrovaskulaarsete nähtude (Herings 1995) ja hüpertensiooni riski (Watson 1989), põhjuslikku seost ei tõendatud. Herings ja tema kolleegid järeldasid, et täheldatud kardiovaskulaarseid või tserebrovaskulaarseid nähte saab tõenäoliselt põhjendada eelneva haigestumusega, mitte bromokriptiini kasutamisega. Hüpertensiooni riske vaatlavas uuringus leiti, et kuigi bromokriptiin ei tundunud suurendavat sünnitusjärgse hüpertensiooni riski, võib see süvendada juba rasedusest põhjustatud hüpertensiooni. Selle toimeaine valikulise kasutamise vältimine rasedusest põhjustatud hüpertensiooniga patsientidel võib osutada mõistlikuks kliiniliseks vastuseks nendele järeldustele. Ühe juhtumi kohta esitatud teate alusel soovitati, et preeklampsia perekonna anamneesis tuleks lisada bromokriptiini sünnitusjärgse kasutamise vastunäidustuste hulka ja et hoolega tuleks jälgida vererõhku, eriti peavalude korral (Makdassi 1991).

Pärast kõigi andmete hindamist järeldas ravimiohutuse ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee, et enamikus liikmesriikides juba kehtivad vastunäidustused on asjakohased ja need tuleks lisada ravimiteabesse kõigis liikmesriikides.

Kuigi Prantsusmaa uuringutes teatati heakskiitmata näidustustel kasutamise ja väärkasutamise kõrgetest määradest, näitas originaalravimi müügiloa hoidja ohutusandmebaasi analüüs, mis hõlmas annuse ja ravikestuse andmeid alates esimesest müügiloast, et määrad on palju väiksemad (vastavalt 4,2% ja 4,7%). Teises Prantsusmaal läbi viidud uuringus oli kõrvalnähtude arv suurem, aga see ei pruugi tähendada nende koguarvu suurenemist, vaid võis tuleneda muutusest nende nähtude turustamisjärgsetes teadetes, sest jälgitavate imetavate emade arv suurenes. Siiski on ravimi ohutu kasutamise tagamiseks soovitatav täiendav teave ja suurem teadlikkus tervishoiutöötajate hulgas. Seda teavet saab kooskõlastada liikmesriikide tasandil. Lisaks märgiti, et praegu on sünnitusjärgse laktatsiooni pärssimise näidustusel heaks kiidetud ka toimeaine kasutamine suurtes kogustes, mida ei tohiks selle näidustuse korral kasutada. Annustamisjuhiste kohaselt ei tohiks tõepoolest üks manustatav annus ületada 2,5 mg.

Seetõttu järeldas ravimiohutuse jälgimise riskihindamiskomitee, et annustusvigade ja ravimi väärkasutamise ärahoidmiseks tuleb laktatsiooni pärssimise näidustus 5 mg ja 10 mg toimeainet sisaldava ravimi ravimiteabest eemaldada. Seda peetakse asjakohaseks riskide minimeerimise meetmeks, et vähendada ravimi väärkasutamist.

Tuleb meeles pidada, et sünnitusjärgne periood on haavatav ajavahemik, mis toob kaasa hüpertensiooni, krampide, preeklampsia, psühhiaatriliste nähtude ja kardiovaskulaarsete/tserebrovaskulaarsete ja trombootiliste kõrvalnähtude riski. Võrreldes organismi tavaseisundiga seostatakse 6-nädalast sünnitusjärgset perioodi 3–9-kordse insuldiriskiga, 3–6-kordse müokardiinfarkti riskiga ja 9–22-kordse venoosse trombemboolia riskiga ning depressiooni esineb hinnanguliselt 1 naisel 10st ja psühhooosi 1–2 naisel 1000st. Mõningate juhtumite puhul teatati olulistest riskiteguritest (suitsetamine, rasvumus, preeklampsia, hüpertensioon, psühhiaatriliste episoodide anamnees).

Kokkuvõttes ei saa olemasoleva teabe põhjal välistada põhjuslikku seost bromokriptiini kasutamise ja raskete kardiovaskulaarsete, neuroloogiliste või psühhiaatriliste kõrvalnähtude vahel. Seepärast soovitas ravimiohutuse riskihindamiskomitee lisada kõigis liikmesriikides ravimi omaduste kokkuvõttesse selle ohutusteabe.

Efektiivsus

Kuigi enamik bromokriptiini uuringuid tehti enne 1990. aastat, viitavad algse kliinilise arengukava raames tehtud kliiniliste uuringute ja avaldatud kirjanduse tõendid bromokriptiini efektiivsusele praegu läbivaatamisel oleva näidustuse korral: see näib olevat efektiivsem kui androgeenid, kombineeritud

kontratseptiivid, antiöstrogeenid ja püridoksiin ning sama efektiivne kui teised dopamiini agonistid, aga võib-olla efektiivsem kui lisuriid. Mõnes uuringus seostati bromokriptiini sümptomite sagedama taasilmnemisega võrrelduna kabergoliiniga (ühes uuringus) ning sarnase taasilmnemisega võrrelduna lisuriidi või mittetungalteraalkaloididest dopamiini agonistiga.

Kliinilises uuringus, milles hinnati bromokriptiini efektiivsust sünnitusjärgse perioodi lõppfaasis, alustati ravi ajapunktides, mis hõlmasid asjakohaselt sünnitusjärgse perioodi lõppfaasi (sünnitusjärgsed 10 kuni 13,8 päeva ja sünnitusjärgsed 38,9 päeva kuni 16,7 nädalat). Võttes arvesse laktatsiooni regulatsioonimehhanismi ja nende uuringute tulemusi, leidis ravimiohutuse jälgimise riskihindamiskomitee, et bromokriptiini efektiivsus on laktatsiooni pärssimises piisavalt tõendatud.

Kuigi mastiidi, rindade turse ja rindade valuliku turse kohta tehtud uuringutes täheldati mõningast efektiivsust, ei võimalda saadaolevate andmete vähesus teha järeldust bromokriptiini efektiivsuse kohta nende näidustuste korral. Ravimiohutuse jälgimise riskihindamiskomitee järeldas, et neid ei tohiks nimetada ravimiteabes kui näiteid olukordadest, kus võib kasutada bromokriptiini.

Et nende näidustuste puhul ei tohi üks manustatav annus ületada 2,5 mg, tuleb väärkasutamise ja annustamisvea riski minimeerimiseks eemaldada ka suurema tugevusega ravimi teabest laktatsiooni ärahoidmise või supressiooni näidustus.

Kasulikkuse ja riski suhe

Ravimiohutuse jälgimise riskihindamiskomitee vaatas läbi bromokriptiini efektiivsuse ja ohutuse andmed, eelkõige kardiovaskulaarsete, neuroloogiliste ja psühhiaatriliste kõrvalnähtude riskiga seotud andmed ravimi suukaudsel kasutamisel laktatsiooni sünnitusjärgseks pärssimiseks.

Teatatud on mitmest kõrvalnähest, sealhulgas depressioon, psühhos, müokardiinfarkt, insult, intrakraniaalne verejooks, trombootilised nähud, krambihood ja hüpertensioon. Arvestades suurt kokkupuudet kõnealuse toimeainega, pidas riskihindamiskomitee juhtumite arvu üldiselt väikeseks. Kuigi mõned tegurid viitasid kõrvalnähtude ja bromokriptiini põhjuslikule seosele, esinevad sünnitusjärgsel perioodil seda tüüpi nähtude bromokriptiinist sõltumatuid riskitegureid. Olemasolevate andmete põhjal ei saanud ravimiohutuse jälgimise riskihindamiskomitee välistada põhjuslikku seost bromokriptiini kasutamise ning kardiovaskulaarsete, neurovaskulaarsete ja psühhiaatriliste juhtude vahel; need on juba lisatud paljude kõnealuste toodete ravimiteabesse lisatud.

Kliinilised uuringud ja avaldatud kirjandus toetasid bromokriptiini kasutamist füsioloogilise laktatsiooni sünnitusjärgseks ärahoidmiseks või supressiooniks. Kuigi viidati mõningasele efektiivsusele mastiidi ja rindade valuliku turse ravis, olid need uuringud piiratud ega tõendanud piisavalt vajadust lisada need näidetena näidustusse. Riskihindamiskomitee oli arvamusel, et potentsiaalset riski saab leevendada, kasutades bromokriptiini ainult olukordades, kus rinnaga imetamine ei ole võimalik meditsiinilistel põhjustel (näiteks perinataalne suremus, vastsündinu surm, HIV-nakkus emal), ning lisades teatud liikmesriikide eeskujul ravimiteabesse vastunäidustused, hoiatused ja ettevaatusabinõud.

Pärast asjakohaste andmete hindamist soovitas riskihindamiskomitee mitte kasutada bromokriptiini laktatsiooni supressiooniks tavajuhtudel ega sünnitusjärgse valu või turse sümptomite leevendamiseks, mida saab ravida asjakohaselt mittefarmakoloogilise sekkumisega (näiteks rindade toetus, jää kasutamine) ja/või tavapäraste analgeetikumidega.

Ravimiohutuse jälgimise riskihindamiskomitee oli ka arvamusel, et kõigis liikmesriikides tuleks rakendada enamikus liikmesriikides juba osaliselt kehtestatud vastunäidustust kontrollimatu hüpertensiooniga, raseduseaegsete hüpertensiivsete häiretega (sealhulgas eklampsia, preeklampsia või rasedusest põhjustatud hüpertensioon), sünnitusjärgse ja puerpeeriumiaegse hüpertensiooniga,

südame isheemiatõve või muude kardiovaskulaarsete seisundite anamneesiga või raskete psühhiaatriliste häirete sümptomitega/anamneesiga patsientide puhul.

Riskihindamiskomitee soovitas hoolikalt jälgida vererõhku, eriti ravi esimestel päevadel, ning hoiatada patsiente, et ravi tuleb katkestada hüpertensiooni, põletikule viitava rindkerevalu, tugeva, süveneava või lakkamatu peavalu (koos nägemishäiretega või ilma) või tõendite korral, et toimeaine on mürgine kesknärvisüsteemile, ning et seda peab kajastama ka ravimiteabes.

Ravimiohutuse jälgimise riskihindamiskomitee järeldas lõpetuseks, et annustusvigade ja ravimi väärkasutamise ärahoidmiseks tuleb sünnitusjärgse laktatsiooni pärssimise näidustus jätta välja 5 mg ja 10 mg toimeainega toote ravimiteabest.

Nende järelduste põhjal teatas ravimiohutuse jälgimise riskihindamiskomitee kokkuvõtteks, et bromokriptiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe jääb soodsaks, kuid ravimiteavet tuleb muuta, lisades kokkulepitud piirangud ja hoiatused.

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildist, mis käsitles laktatsiooni sünnitusjärgseks pärssimiseks kasutatavate suukaudsete bromokriptiini sisaldavate ravimite ravimiohutuse järelevalve andmeid;
- ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee vaatas läbi kõik olemasolevad turustamisjärgsete spontaansete teadete, kliiniliste uuringute ja avaldatud kirjanduse andmed ning muud olemasolevad andmed suukaudsete bromokriptiini sisaldavate ravimite kohta seoses laktatsiooni sünnitusjärgse pärssimise raviga kaasnevate kardiovaskulaarsete, neuroloogiliste ja psühhiaatriliste riskidega; ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee kaalus seost laktatsiooni sünnitusjärgseks pärssimiseks kasutatavate suukaudsete bromokriptiini sisaldavate ravimite ja raskete kardiovaskulaarsete, neuroloogiliste ja psühhiaatriliste kõrvalnähtude vahel; ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee kaalus ka kõiki nende ravimite efektiivsuse kohta saadaolevaid andmeid;
- ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitas, et laktatsiooni sünnitusjärgseks pärssimiseks kasutatavaid suukaudseid 1 mg ja 2,5 mg bromokriptiini sisaldavaid ravimeid tuleks kasutada ainult meditsiiniliselt näidustatud juhtudel. Neid ravimeid ei soovitata kasutada laktatsiooni supressiooniks tavajuhtudel ega sünnitusjärgse valu või turse sümptomite leevendamiseks, mida saab ravida asjakohaselt mittefarmakoloogilise sekkumise või analgeetikumidega. Samuti tuleb hoolikalt jälgida patsientide vererõhku. Mis tahes hüpertensiooni sümptomite või selliste tõendite avastamise korral, mis osutavad, et toimeaine on mürgine kesknärvisüsteemile, tuleb bromokriptiini manustamine lõpetada;
- lisaks soovitas ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee vastunäidustada nende ravimite kõigi tugevustega ravimvormid kontrollimatu hüpertensiooniga, raseduseaegsete hüpertensiivsete häiretega (sealhulgas eklampsia, preeklampsia või rasedusest põhjustatud hüpertensioon), sünnitusjärgse ja puerpeeriumiaegse hüpertensiooniga ning südame isheemiatõve või muude raskete kardiovaskulaarsete seisundite anamneesiga või raskete psühhiaatriliste häirete sümptomitega/anamneesiga patsientide puhul;
- lõpetuseks jõudis ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee arvamusele, et laktatsiooni sünnitusjärgseks pärssimiseks kasutatavate suukaudsete 5 mg ja 10 mg bromokriptiini sisaldavate

ravimite kasulikkus ei ole suurem kui ravimite väärkasutamise ja annustamisvigade riskid, ning soovitas selle näidustuse välja jätta.

Seetõttu soovitab ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 32 alusel muuta kõigi I lisas nimetatud bromokriptiini sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi vastavalt ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel III lisas esitatud ravimiteabe muudatustele.

Seega järeldas ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee, et laktatsiooni sünnitusjärgseks pärssimiseks kasutatavate I lisas nimetatud bromokriptiini sisaldavate suukaudsete ravimite kasulikkuse ja riski suhe jääb soodsaks, kuid ravimiteavet tuleb muuta, lisades piirangud ja hoiatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma seisukoht

Olles tutvunud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k lõigete 1 ja 2 kohaselt esitatud ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee 10. juuli 2014 soovitusel, jõudis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm seisukohale, et laktatsiooni sünnitusjärgseks pärssimiseks kasutatavate bromokriptiini sisaldavate suukaudsete ravimite müügilubade tingimusi tuleb muuta. Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohased osad on esitatud III lisas.