

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) antoi 10. heinäkuuta 2014 päivätyn suosituksen, joka koskee bromokryptiiniä sisältäviä lääkevalmisteita. Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMD(h)) yhtyy jäljempänä olevan tekstin mukaiseen suositukseen.

Tiivistelmä bromokryptiiniä sisältävien lääkevalmisteiden tieteellisestä arvioinnista (ks. liite I)

Bromokryptiiniä käytetään synnyttäneiden naisten maidonerityksen ehkäisemiseen tai hillitsemiseen. Euroopan unionissa sitä käytetään myös muiden sairauksien, kuten hyperprolaktinemian ja parkinsonismin, hoidossa, mutta nämä käyttöaiheet eivät kuulu tähän eurooppalaiseen arviointiin.

Maidoneritykseen liittyvä käyttöaihe poistettiin Yhdysvalloissa ja muutamissa muissa maissa 1990-luvun puolivälissä, koska oli ilmoitettu, että bromokryptiiniä sisältäviä valmisteita maidonerityksen estämiseen käyttäneillä naisilla oli ilmennyt kardiovaskulaarisia haittatapahtumia. Samaan aikaan Ranskassa tehtiin ensimmäinen kansallinen lääketurvallisuustutkimus, joka osoitti, että kardiovaskulaaristen haittavaikutusten osuus kaikista ilmoitetuista haittatapahtumista oli merkittävä. Tämän perusteella näiden haittavaikutusten vakavuutta korostettiin valmisteyhteenvedossa.

Toinen Ranskassa tehty kansallinen lääketurvallisuustutkimus, joka saatiin päätökseen vuonna 2012, osoitti, että vakavia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia koskevat ilmoitukset olivat lisääntyneet edelliseen tutkimukseen verrattuna (5,1 vs. 3,36 tapausta 100 000:ta hoidettua potilasta kohti) huolimatta valmisteyhteenvetoon vuonna 1994 lisätyistä varoituksista.

Edellä esitetyn perusteella – ja koska bromokryptiiniä käytetään laajalti maidonerityksen estämisessä – ANSM katsoi, että bromokryptiiniä sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde tässä käyttöaiheessa on epäsuotuisa ja että on unionin etujen mukaista siirtää suun kautta otettavien, synnytyksen jälkeisen maidonerityksen estämiseen tarkoitettujen bromokryptiiniä sisältävien lääkevalmisteiden käsittely lääketurvallisuuden riskinarviointikomitealle (PRACille). ANSM pyysi heinäkuussa 2013, että komitea antaisi direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen suosituksen siitä, pitäisikö näiden valmisteiden myyntiluvat säilyttää, pitäisikö niitä muuttaa vai pitäisikö ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Turvallisuus

PRAC arvioi turvallisuutta koskevat tulokset kaikista kliinisistä tutkimuksista, jotka kuuluivat ensimmäiseen kehityssuunnitelmaan, ja totesi, ettei tutkimuksissa ollut havaittu kardiovaskulaarisia, neurologisia tai psykiatrisia haittatapahtumia, kun bromokryptiiniä oli annettu synnytyksen jälkeen.

Markkinoille tulon jälkeen ilmoitettujen tapausten absoluuttinen määrä on pieni, etenkin kun otetaan huomioon, että bromokryptiiniä on ollut saatavilla EU:ssa vuodesta 1973 alkaen ja että sille altistuneita potilaita on melko paljon. Kaiken kaikkiaan haittatapahtumien esiintyvyydeksi on arvioitu 0,005–0,04 prosenttia. Kuolemaan johtaneiden tekijöiden arviointi osoitti, että moniin niistä tapauksista, joista tietoja oli saatavilla, liittyi riskitekijöitä, kuten erittäin korkeaa verenpainetta, raskauden aikaisia verenpaineongelmia, sepelvaltimotautia tai muita kardiovaskulaarisia sairauksia sekä psykiatrisia hoitojaksoja. Joillakin potilailla kouristuskohtauksia tai halvauksia oli edeltänyt voimakas päänsärky ja/tai ohimenevät näköhäiriöt.

Kirjallisuudessa esitettyjen tapausselostusten analysointia vaikeutti saatavilla olevien tietojen vähäisyys. Joissakin selostuksissa oli kuitenkin tekijöitä, jotka viittasivat mahdolliseen kausaaliseen yhteyteen (ei muita riskitekijöitä tai sekoittavia tekijöitä, haittavaikutusten nopea kehittyminen –

kuudesta tunnista 17 päivään hoidon aloittamisesta niissä kuolemaan johtaneissa tapauksissa, joista tietoja oli saatavilla – sekä haittavaikutusten uusiutuminen uudelleenaltistumisen yhteydessä sekä niiden loppuminen altistuksen loputtua). Patogeeniselta kannalta on todennäköistä, että näiden tapahtumien syynä on vasospasmi.

Kausaalista yhteyttä ei osoitettu kolmessa havainnoivassa tutkimuksessa, joissa tarkasteltiin kouristusten riskiä (Rothman, 1990), kardiovaskulaarisia ja aivoverisuoniin liittyviä tapahtumia (Herings, 1995) ja hypertensiota (Watson, 1989). Herings kollegoineen totesi, että havaitut kardiovaskulaariset tai aivoverisuoniin liittyvät tapahtumat selittyvät luultavasti piilevällä sairaudella eikä bromokryptiinin käytöllä. Hypertension riskiä selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin, että vaikka bromokryptiini ei tuntunut lisäävän synnytyksen jälkeisen hypertensioriskiä, se voi pahentaa jo olemassa olevaa raskauden aiheuttamaa hypertensiota. Tämän lääkkeen elektiivisen käytön välttäminen potilailla, joilla on raskauden aiheuttama hypertensio, saattaa olla riittävää kliininen toimi näihin havaintoihin nähden. Yhden tapausselostuksen perusteella suositeltiin, että suvuittain esiintyvä pre-eklampsia on lisättävä bromokryptiinin synnytyksen jälkeisen käytön vasta-aiheisiin ja että verenpainetta on seurattava tarkasti, etenkin jos potilaalla on päänsärky (Makdassi, 1991).

Arvioituaan kaikki tiedot PRAC katsoi, että useimmissa jäsenvaltioissa jo käytössä olevat vasta-aiheet olivat perusteltuja ja että ne on lisättävä valmistetietoihin kaikissa jäsenvaltioissa.

Käyttöohjeista poikkeavan käytön ja väärinkäytön osalta (joista Ranskan tutkimuksissa ilmoitettiin suuria lukuja) alkuperäisen valmisteen myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannan analyysi (joka kattoi ajanjakson ensimmäisestä myyntiluvasta alkaen ja jossa keskityttiin annoksen kokoon ja hoidon keston) osoitti huomattavasti pienempiä lukuja (4,2 prosenttia ja 4,7 prosenttia). Toisessa Ranskassa tehdyssä tutkimuksessa havaittiin enemmän haittatapahtumia, mutta tämä ei välttämättä tarkoita näiden tapahtumien absoluuttista lisääntymistä. Kyse voi olla ennemminkin siitä, että markkinoille tulon jälkeen näitä tapahtumia koskevissa ilmoituskäytännöissä tapahtui muutos, koska useampia imettäviä äitejä seurattiin tarkemmin. Yhtä kaikki terveydenhuollon ammattilaisille on annettava lisää tietoa ja heille on tiedotettava asiasta valmisteen turvallisen käytön varmistamiseksi. Näiden tietojen levittämistä voidaan koordinoita yksittäisten jäsenvaltioiden tasolla. Lisäksi todettiin, että tällä hetkellä käyttöaiheessa maidonerityksen estäminen synnytyksen jälkeen lääkkeestä oli hyväksytty suuria vahvuuksia, joita ei tule käyttää tässä käyttöaiheessa. Annostusohjeiden mukaan yksi annos saa olla korkeintaan 2,5 mg.

Tästä syystä PRAC katsoi, että lääkitysvirheiden tai valmisteiden väärinkäytön välttämiseksi maidonerityksen estäminen -käyttöaihe on poistettava viiden ja kymmenen milligramman vahvuisten lääkkeiden valmistetiedoista. Tätä pidetään asianmukaisena riskinminimointitoimena, joka vähentää valmisteen väärinkäyttöä.

On muistettava, että synnytyksen jälkeinen aika on erityinen ajanjakso, johon liittyy hypertension, kouristusten, raskausmyrkytyksen, psykiatristen tapahtumien sekä kardiovaskulaaristen, aivoverisuoniin liittyvien ja tromboottisten tapahtumien taustariskejä. Kun synnytyksen jälkeistä kuuden viikon aikaa verrataan raskaudettomaan tilaan, siihen liittyy 3–9-kertainen halvausriski, 3–6-kertainen sydäninfarktirisiki ja 9–22-kertainen laskimotromboemolisen tapahtuman riski. Lisäksi masennusta arvioidaan esiintyvän noin yhdellä naisella kymmenestä, kun taas psykoosia arvioidaan esiintyvän noin yhdellä tai kahdella naisella tuhannesta. Osassa näistä tapauksista ilmoitettiin myös tärkeitä riskitekijöitä (tupakointi, ylipaino, pre-eklampsia, hypertensio, psykiatriset hoitojaksot).

Saatavilla olevien tietojen perusteella kausaalista yhteyttä bromokryptiinin käytön ja vakavien kardiovaskulaaristen, neurologisten tai psykiatristen tapahtumien väliltä ei näin ollen voida sulkea pois. Siksi PRAC suositteli, että valmisteyhteenvetoon lisätään turvallisuutta koskevaa tietoa kaikissa jäsenvaltioissa.

Teho

Vaikka suurin osa bromokryptiinistä tehdyistä tutkimuksista on tehty ennen vuotta 1990, alkuperäisen kehityssuunnitelman osana toteutetuista kliinisistä tutkimuksista ja julkaistusta kirjallisuudesta saatavilla oleva näyttö viittaa siihen, että bromokryptiini on tehokas nyt arvioitavana olevassa käyttöaiheessa ja että se vaikutti paremmalta kuin androgeenit, yhdistelmäehkäisytabletit, antiestrogeenit ja pyridoksiini ja että se oli yhtä tehokas kuin muut dopamiiniagonistit, joskin mahdollisesti hieman parempi kuin lisuridi. Joissakin tutkimuksissa bromokryptiinin yhteydessä ilmeni kabergoliiniin verrattuna enemmän rebound-ilmiötä (yhdessä tutkimuksessa), mutta lisuridiin tai ei-ergot-tyyppiseen dopamiiniagonistiin verrattuna sitä esiintyi yhtä paljon.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin bromokryptiinin tehoa synnytyksen jälkeisen ajanjakson loppuvaiheessa, hoito aloitettiin ajankohtina, jotka sisältyivät vielä synnytyksen jälkeisen ajanjakson loppuvaiheeseen (10–13,8 päivää synnytyksen jälkeen ja 38,9 päivää – 16,7 viikkoa synnytyksen jälkeen). Kun otetaan huomioon maidonerityksen säätelymekanismi ja näiden tutkimusten tulokset, PRAC katsoi, että bromokryptiinin teho maidonerityksen estämisessä on osoitettu riittävästi.

Vaikka tutkimuksista, joissa tarkasteltiin maitorauhastulehdusta, rintojen turpoamista ja kivuliasta rintojen turpoamista, saatiin jonkin verran näyttöä tehosta, tietoja on kuitenkin niin vähän, ettei niiden perusteella voida tehdä päätelmiä bromokryptiinin tehosta näissä käyttöaiheissa. PRAC päätti, että näitä ei tule mainita valmistetiedoissa esimerkkeinä tilanteista, joissa bromokryptiiniä voitaisiin käyttää.

Koska yksi annos saa olla korkeintaan 2,5 mg tässä käyttöaiheessa, maidonerityksen estäminen tai hillitseminen -käyttöaihe on poistettava vahvempien lääkkeiden valmistetiedoista väärinkäytön ja lääkitysvirheiden riskin välttämiseksi.

Hyöty-riskisuhde

PRAC arvioi tiedot suun kautta otetun bromokryptiinihoidon tehosta ja turvallisuudesta synnytyksen jälkeisen maidonerityksen estämisessä ja erityisesti ne tiedot, jotka liittyvät kardiovaskulaaristen, vaskulaaristen, neurologisten ja psykiatristen haittatapahtumien riskiin.

Monenlaisia haittatapahtumia on ilmoitettu, mukaan lukien masennus, psykoosi, sydäninfarkti, halvaus, kallonsisäinen verenvuoto, tromboottiset tapahtumat, kouristukset ja hypertensio. PRAC piti tapausten määrää kuitenkin pienenä, kun otetaan huomioon varsin suuri altistuminen tälle vaikuttavalle aineelle kokonaisuudessaan. Vaikka jotkin tekijät viittasivat tapahtumien ja bromokryptiinin väliseen kausaalisuuteen, synnytyksen jälkeisellä ajanjaksolla on kuitenkin riippumattomia riskitekijöitä, jotka liittyvät tämäntyypisiin tapahtumiin. Saatavilla olevien tietojen perusteella PRAC ei voinut sulkea pois bromokryptiinin käytön ja kardiovaskulaaristen, neurovaskulaaristen ja psykiatristen tapahtumien välistä kausaalisuutta; näistä on jo maininta monien näiden valmisteiden valmistetiedoissa.

Kliiniset tutkimukset ja julkaistu kirjallisuus tukivat bromokryptiinin käyttöä maidonerityksen estämisessä tai hillitsemisessä synnytyksen jälkeen. Vaikka lääkkeellä vaikutti olevan jonkin verran tehoa maitorauhastulehduksen ja kivuliaan rintojen turpoamisen hoidossa, nämä tutkimukset olivat kuitenkin pieniä, eikä niistä saatu riittävästi näyttöä, jotta nämä tilanteet olisi voitu lisätä esimerkeiksi käyttöaiheista. PRAC katsoi, että tätä mahdollista riskiä voidaan pienentää rajoittamalla bromokryptiinin käyttö tilanteisiin, joissa imetys ei ole mahdollista lääketieteellisistä syistä (esimerkiksi synnytyksenaikainen kuolema, vastasyntyneen kuolema tai äidin HIV-infektio), ja lisäämällä valmistetietoihin vasta-aiheita, varoituksia ja varotoimia, kuten joissakin jäsenvaltioissa on jo tehtykin.

Arvioituaan oleelliset tiedot PRAC suositteli, ettei bromokryptiiniä käytetä tavanomaiseen maidonerityksen hillitsemiseen tai synnytyksenjälkeisen kivun ja rintojen turpoamisen oireiden lievittämiseen, koska niitä voidaan hoitaa asianmukaisesti myös lääkkeitä (kuten tukiliiveillä ja jäämurskalla) ja/tai yksinkertaisilla kipulääkkeillä.

Lisäksi PRAC katsoi, että kaikkien jäsenvaltioiden on lisättävä vasta-aiheeksi potilaat, joilla on vaikeasti hoidettava hypertensio, raskaudenaikaisia verenpaineongelmia (mukaan lukien eklampsia, pre-eklampsia tai raskauden aiheuttama hypertensio), synnytyksenjälkeinen ja lapsivuodeaikaan liittyvä hypertensio, sekä potilaat, joilla on ollut sepelvaltimotauti tai muu vakava kardiovaskulaarinen sairaus tai vaikeita psykiatrisia häiriöitä tai niiden oireita. Monissa jäsenvaltioissa osa näistä on jo mainittu valmistetiedoissa.

PRAC suositteli, että verenpainetta on seurattava huolellisesti etenkin hoidon ensimmäisinä päivinä. Lisäksi PRAC suositteli, että valmistetietoihin on lisättävä varoitus, jossa kehoitetaan lopettamaan hoito hypertension, epäilyttävän rintakivun, voimakkaan, progressiivisen tai jatkuvan päänsäryn (johon liittyy tai ei liity näköhäiriöitä) yhteydessä tai jos ilmenee oireita keskushermostoon kohdistuvasta myrkyllisyydestä.

PRAC katsoi, että lääkitysvirheiden tai valmisteiden väärinkäytön välttämiseksi maidonerityksen estäminen synnytyksen jälkeen -käyttöaihe on poistettava 5 ja 10 milligramman vahvuisten lääkkeiden valmistetiedoista.

Näiden päätelmien perusteella PRAC totesi, että bromokryptiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään muutoksia, sovitut rajoitukset ja varoitukset mukaan lukien.

PRACin suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC toteutti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski bromokryptiiniä sisältäviä, synnytyksenjälkeisen maidonerityksen estämiseen tarkoitettuja suun kautta otettavia lääkevalmisteita. Menettelyn perusteena olivat lääketurvatoiminnasta saadut tiedot.
- PRAC arvioi kaikki markkinoille tulon jälkeisistä spontaaneista tapauselostuksista, kliinisistä tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja muista lähteistä saatavilla olevat tiedot bromokryptiiniä sisältäviin suun kautta otettaviin lääkkeisiin liittyvästä kardiovaskulaaristen, neurologisten ja psykiatristen tapahtumien riskistä, kun näitä lääkkeitä on käytetty synnytyksenjälkeisen maidonerityksen estämiseen. PRAC tarkasteli bromokryptiiniä sisältävien, suun kautta otettavien synnytyksenjälkeisen maidonerityksen estämiseen käytettävien lääkevalmisteiden ja vakavien kardiovaskulaaristen, neurologisten ja psykiatristen haittatapahtumien välistä suhdetta. Lisäksi PRAC arvioi saatavilla olevat tiedot näiden valmisteiden tehosta.
- PRAC suositteli, että bromokryptiiniä sisältävien, suun kautta otettavien synnytyksenjälkeisen maidonerityksen estämiseen käytettävien lääkevalmisteiden (vahvuudet 1 mg ja 2,5 mg) käyttö rajoitetaan niihin tapauksiin, joissa se on lääketieteellisesti aiheenmukaista. Näiden valmisteiden käyttöä ei myöskään suositella tavanomaiseen maidonerityksen hillitsemiseen tai synnytyksenjälkeisen kivun ja rintojen turpoamisen oireiden lievittämiseen, koska niitä voidaan hoitaa asianmukaisesti lääkkeitä tai kipulääkkeillä. Lisäksi potilaiden verenpainetta on seurattava tarkasti. Jos hypertension oireita tai keskushermostoon kohdistuvan myrkyllisyyden oireita havaitaan, bromokryptiinin antaminen on lopetettava.

- Lisäksi PRAC suositteli, että näiden lääkevalmisteiden kaikkien vahvuuksien käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikeasti hoidettava hypertensio, raskaudenaikaisia verenpaineongelmia (mukaan lukien eklampsia, pre-eklampsia tai raskauden aiheuttama hypertensio), synnytyksenjälkeinen ja lapsivuodeaikaan liittyvä hypertensio, sekä potilailla, joilla on ollut sepelvaltimotauti tai muu vakava kardiovaskulaarinen sairaus tai vaikeita psykiatrisia häiriöitä tai niiden oireita.
- Bromokryptiiniä sisältävien, suun kautta otettavien synnytyksenjälkeisen maidonerityksen estämiseen käytettävien lääkevalmisteiden, joiden vahvuudet ovat 5 mg ja 10 mg, osalta PRAC katsoo, etteivät hyödyt ylitä väärinkäytön ja lääkitysvirheiden riskejä. Siksi komitea suositteli tämän käyttöaiheen poistamista valmistetiedoista.

Direktiivin 2001/83/EY 32 artiklan mukaisesti PRAC suosittelee, että kaikkien liitteessä I tarkoitettujen bromokryptiiniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan. Valmistetietojen muutokset on esitetty PRACin suosituksen liitteessä III.

Näin ollen PRAC katsoi, että liitteessä I määritettyjen bromokryptiiniä sisältävien, synnytyksenjälkeisen maidonerityksen estämiseen tarkoitettujen suun kautta otettavien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset, mukaan lukien rajoitukset ja varoitukset.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMDh:n) kanta

CMDh otti huomioon PRACin 10. heinäkuuta 2014 päivätyn suosituksen, joka on laadittu direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan 1 ja 2 kohdan nojalla, ja muodosti kannan bromokryptiiniä sisältävien, synnytyksenjälkeisen maidonerityksen estämiseen tarkoitettujen suun kautta otettavien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtojen muuttamisesta. Näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden oleelliset kohdat on esitetty liitteessä III.