

II Priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Apsvarsčiusi Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) 2014 m. liepos 10 d. nuomonę dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bromokriptino, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) sutinka su joje pateikta toliau išdėstyta rekomendacija:

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bromokriptino, (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Bromokriptinas vartojamas siekiant išvengti laktacijos po gimdymo arba nuslopinti pagimdžiusių moterų laktaciją. Europos Sąjungoje (ES) šis vaistas vartojamas gydant ir kitas ligas, pvz., hiperprolaktinemiją ir Parkinsono ligą; tačiau šios indikacijos neįtrauktos į šią Europos lygmens peržiūrą.

Dešimtojo dešimtmečio viduryje Jungtinėse Valstijose ir kai kuriose kitose šalyse laktacijos indikacija buvo panaikinta, atsižvelgus į pranešimus apie nepageidaujamus širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinius, nustatytus moterims, kurios buvo gydomos preparatais su bromokriptinu pagal laktacijos slopinimo indikaciją. Tuo pat metu Prancūzijoje, atlikus pirmą nacionalinį farmakologinio budrumo tyrimą, kuris atskleidė, kad nepageidaujamos širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijos į vaistą (NRV) sudarė didelę užregistruotų nepageidaujamų reakcijų dalį, preparato charakteristikų santrauka buvo papildyta su šiomis NRV susijusia informacija.

Antras 2012 m. užbaigtas Prancūzijos nacionalinis farmakologinio budrumo tyrimas atskleidė, jog nepaisant to, kad 1994 m. preparato charakteristikų santrauka buvo papildyta atitinkama informacija, palyginti su ankstesniu tyrimu, užregistruojamų sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos NRV atvejų skaičius padidėjo (5,1 plg. su 3,36 atvejo/100 000 gydytų pacienčių).

Atsižvelgdama į tai, kas nurodyta pirmiau, ir į tai, kad bromokriptinas plačiai vartojamas pagal laktacijos slopinimo indikaciją, Prancūzijos vaistų agentūra ANSM nusprendė, kad pagal šią indikaciją vartojamų preparatų, kurių sudėtyje yra bromokriptino, naudos ir rizikos santykis yra neigiamas ir kad Sąjunga būtų suinteresuota, jog dėl pagal laktacijos slopinimo po gimdymo indikaciją vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bromokriptino, būtų kreiptasi į PRAC, todėl 2013 m. liepos mėn. paprašė šio komiteto, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu, pateikti savo rekomendaciją, ar nereikėtų keisti šių preparatų rinkodaros leidimų, sustabdyti jų galiojimą, keisti jų sąlygas, ar šiuos rinkodaros leidimus reikėtų palikti galioti.

Saugumas

PRAC peržiūrėjo visų klinikinių tyrimų, kurie buvo atlikti įgyvendinant pradinį vaisto kūrimo planą, saugumo duomenis ir atkreipė dėmesį, kad nebuvo užregistruota nė vieno širdies ir kraujagyslių sistemos, nervų sistemos ar psichikos reiškinio, susijusio su bromokriptino vartojimu po gimdymo.

Absolūtus po vaisto pateikimo rinkai užregistruotų atvejų skaičius yra nedidelis, ypač atsižvelgiant į tai, kad ES rinkoje bromokriptinu prekiaujama nuo 1973 m. ir kad jį vartoja daug pacientų; bendras nepageidaujamų atvejų rodiklis svyruoja nuo 0,005 iki 0,04 %. Mirtinų atvejų peržiūra atskleidė, kad daugeliu atvejų, apie kuriuos informacija buvo pateikta, pacientėms buvo nustatyta tam tikrų rizikos veiksnių, pvz., sunki hipertenzija, hipertenziniai nėštumo sutrikimai, praeityje diagnozuota vainikinių arterijų liga ar kita širdies ir kraujagyslių sistemos liga, taip pat praeityje pasireiškę psichikos sutrikimų epizodai. Kai kurioms pacientėms prieš prasidedant priepuoliams arba prieš įvykstant insultui, stipriai skaudėjo galvą ir (arba) laikinai buvo sutrikęs regėjimas.

Turimos informacijos stygius sutrukdė atlikti remiantis literatūra pateiktų pranešimų apie pavienius atvejus analizę. Tačiau kai kuriuose pranešimuose aprašytų atvejų aplinkybės patvirtina galimą priežastinį bromokriptino vartojimo ryšį su tokiais reiškiniais (nenustatyta kitų rizikos veiksnių ar iškraipančių veiksnių, trumpas laikas iki reiškinų pradžios (tais atvejais, apie kuriuos informacija pateikta, nuo gydymo pradžios iki nepageidaujamų reiškinų praėjo nuo 6 valandų iki 17 dienų), teigiami provokacinio tyrimo nutraukimo ir pakartotinio provokacinio tyrimo rezultatai). Kalbant apie patogenezę, tikėtina, kad šiuos reiškinius lėmė staigus kraujagyslių susitraukimas.

Atliekant tris stebėjimo tyrimus, kurių metu buvo vertinama priepuolių (*Rothman, 1990*), širdies ir galvos smegenų kraujagyslių reiškinų (*Herings, 1995*) bei hipertenzijos (*Watson, 1989*) rizika, priežastinio ryšio nenustatyta. *Herings* su kolegomis priėjo prie išvados, kad nustatytus širdies ir kraujagyslių sistemos ar galvos smegenų kraujagyslių reiškinus veikiausiai būtų galima paaiškinti ligomis, kuriomis pacientės sirgo jau prieš tai, o ne bromokriptino vartojimu. Atliekant tyrimą, kurio metu buvo vertinama hipertenzijos rizika, nustatyta, kad nors bromokriptinas nedidina pogimdyminės hipertenzijos rizikos, jis gali pasunkinti jau esamą nėštumo sukeltą hipertenziją. Pacientės, sergančios nėštumo sukelta hipertenzija, turėtų vengti šio vaisto, kai jo nebūtina vartoti, ir tai būtų tinkamas klinikinis atsakas į šiuos tyrimų rezultatus. Remiantis pranešimu apie pavienį atvejį, rekomenduota į bromokriptino vartojimo pogimdyminiu laikotarpiu kontraindikacijų sąrašą įtraukti šeimoje nustatytus preeklampsijos atvejus, taip pat preparato informaciniuose dokumentuose nurodyti, jog būtina atidžiai stebėti pacientės kraujospūdį, ypač pasireiškus galvos skausmui (*Makdassi, 1991*).

Įvertinęs visus duomenis, PRAC priėjo prie išvados, kad daugumoje valstybių narių patvirtintos kontraindikacijos yra aktualios ir jos turėtų būti įtrauktos į preparato informacinius dokumentus visose valstybėse narėse.

Dėl bromokriptino vartojimo ne pagal patvirtintas indikacijas ir netinkamo jo vartojimo, nors Prancūzijos atliktų farmakologinio budrumo tyrimų metu buvo nustatyti dideli tokių atvejų rodikliai, atlikus pirminio vaisto rinkodaros leidimo turėtojo saugumo duomenų bazės analizę, kuri apėmė laikotarpį nuo pirmo rinkodaros leidimo suteikimo ir kurioje daugiausia dėmesio skirta vaisto dozei ir gydymo trukmei, nustatyta daug mažiau tokių atvejų (atitinkamai 4,2 ir 4,7 %). Atlikus antrąjį Prancūzijos farmakologinio budrumo tyrimą, nustatyta daugiau nepageidaujamų reiškinų, bet tai nebūtinai reiškia, kad tokių reiškinų atvejų padaugėjo, kadangi tokį padidėjimą galėjo lemti pasikeitusios informacijos apie tokius reiškinus teikimo po vaisto pateikimo rinkai aplinkybės, nes tuo laikotarpiu buvo atidžiai stebima daugiau žindančių motinų. Vis dėlto, siekiant užtikrinti saugų šio preparato vartojimą, rekomenduojama daugiau ir plačiau informuoti sveikatos priežiūros specialistus. Šią informaciją galima suderinti pavienių valstybių narių lygmenimis. Be to, atkreiptas dėmesys į tai, kad šiuo metu laktacijos slopinimo po gimdymo indikacija patvirtinta ir didesnio stiprumo preparatų, kurie neturėtų būti vartojami pagal šią indikaciją, informaciniuose dokumentuose. Iš tiesų dozuojant šį vaistą viena vaisto dozė neturėtų būti didesnė kaip 2,5 mg.

Dėl šios priežasties PRAC laikėsi nuomonės, kad siekiant išvengti gydymo klaidų ar netinkamo šių preparatų vartojimo, iš 5 ir 10 mg stiprumo vaistų preparato informacinių dokumentų reikia išbraukti laktacijos slopinimo po gimdymo indikaciją. Manoma, kad tai yra tinkama netinkamo šio preparato vartojimo rizikos mažinimo priemonė.

Reikėtų turėti omeny, kad pogimdyminiu laikotarpiu moterų sveikata yra pažeidžiama, kadangi dėl sveikatos būklės ypatumų kyla hipertenzijos, konvulsijų, preeklampsijos, psichikos sutrikimų bei širdies ir kraujagyslių sistemos ir (arba) galvos smegenų kraujagyslių ir trombozinių reiškinų rizika. Palyginti su ne nėščių moterų sveikatos būkle, 6-a savaitė po nėštumo siejama su 3–9 kartus didesne insulto rizika, 3–6 kartus didesne miokardo infarkto rizika ir 9–22 kartus didesne venų tromboembolijos reiškinų rizika, taip pat manoma, kad depresija pasireiškia maždaug 1 iš 10 moterų, o psichozė –

maždaug 1–2 moterims iš 1000. Be to, analizuojant dalį atvejų, nustatyta svarbių rizikos veiksnių (rūkymas, nutukimas, preeklampsija, hipertenzija, praeityje diagnozuoti psichikos sutrikimų epizodai).

Taigi, remiantis turima informacija, priežastinio bromokriptino vartojimo ryšio su sunkiais širdies ir kraujagyslių sistemos, neurologiniais ar psichikos reiškiniais galimybės negalima atmesti. Todėl PRAC rekomendavo visose valstybėse narėse į preparato charakteristikų santrauką įtraukti saugumo informaciją.

Veiksmingumas

Nors dauguma bromokriptino tyrimų buvo atlikti iki 1990 m., turimi klinikinių tyrimų, kurie buvo atliekami įgyvendinant pradinę klinikinių tyrimų programą, ir literatūroje publikuoti duomenys leidžia manyti, jog bromokriptinas yra veiksmingas, kai jis vartojamas pagal peržiūrimą indikaciją, kad jis yra pranašesnis už androgenus, sudėtinius kontraceptikus, antiestrogenus, piridoksina ir veiksmingumu panašus į kitus dopamino agonistus, bet galimai geresnis už lisuridą. Kai kurių tyrimų metu bromokriptinas buvo susijęs su didesniu (palyginti su kabergolinu – atliekant vieną tyrimą) arba panašiu (palyginti su lisuridu ar ne paprastosios skalsės kilmės dopamino agonistu) rikošeto efekto atvejų skaičiumi.

Atliekant klinikinį tyrimą, kurio metu buvo vertinamas bromokriptino veiksmingumas vėlyvame pogimdyminiame laikotarpyje, gydymas buvo pradedamas laikotarpiu, kuris atitinkamai apima vėlyvą pogimdyminį laikotarpį (nuo 10–13,8 dienos po nėštumo iki 38,9 dienos–16,7 savaitės po nėštumo). Atsižvelgdamas į laktacijos reguliavimo mechanizmą ir šių tyrimų rezultatus, PRAC laikėsi nuomonės, kad duomenų, patvirtinančių bromokriptino veiksmingumą siekiant nuslopinti laktaciją, pakanka.

Vis dėlto, nors atlikti poveikio mastitui, krūtų paburkimui ir skausmingam krūtų paburkimui tyrimai patvirtino nedidelį bromokriptino veiksmingumą, dėl turimų duomenų stygiaus, padaryti išvada, kad šis vaistas yra veiksmingas esant šioms indikacijoms, negalima. PRAC priėjo prie išvados, kad šių indikacijų negalima nurodyti preparato informaciniuose dokumentuose kaip aplinkybių, kuriomis bromokriptiną būtų galima vartoti, pavyzdžių.

Be to, kadangi viena pagal šią indikaciją vartojamo vaisto dozė neturėtų būti didesnė kaip 2,5 mg, siekiant sumažinti netinkamo vartojimo ir gydymo klaidų riziką, laktacijos slopinimo ar prevencijos indikaciją reikėtų išbraukti iš didesnio stiprumo vaistų preparato informacinių dokumentų.

Naudos ir rizikos santykis

PRAC peržiūrėjo veiksmingumo ir saugumo duomenis, surinktus po pagal laktacijos slopinimo po gimdymo indikaciją taikyto gydymo geriamaisiais bromokriptino preparatais, visų pirma duomenis, susijusius su nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos, neurologinių ir psichikos reiškinų rizika.

Buvo nustatyta daug įvairių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant depresiją, psichozę, miokardo infarktą, insultą, kraujavimą kaukolės viduje, trombozinius reiškinius, konvulsijas ir hipertenziją. Apskritai, atsižvelgdamas į gausų šios veikliosios medžiagos vartojimą, PRAC laikėsi nuomonės, kad nustatytų atvejų skaičius yra nedidelis. Nors kai kurios aplinkybės leido manyti, kad minėti reiškiniai priežastiniu ryšiu susiję su bromokriptinu, pogimdyminiu laikotarpiu nustatyta ir nepriklausomų tokių reiškinų rizikos veiksnių. Remdamasis turimais duomenimis, PRAC negalėjo atmesti priežastinio bromokriptino vartojimo ryšio su širdies ir kraujagyslių sistemos, neurologinių ir psichikos reiškiniais galimybės; šie reiškiniai jau įtraukti į daugelį šių preparatų preparato informacinius dokumentus.

Klinikiniai tyrimai ir publikuota literatūra patvirtino galimybę vartoti bromokriptiną siekiant išvengti arba nuslopinti fiziologinę laktaciją po gimdymo. Vis dėlto, nors atlikti tyrimai leido manyti, kad šis vaistas yra šiek tiek veiksmingas gydant mastitą ir skausmingą krūtų pabrinkimą, jie yra nedideli ir jų

nepakanka, kad šias aplinkybes būtų galima įtraukti į preparato informacinius dokumentus kaip indikacijos pavyzdžius. PRAC laikėsi nuomonės, kad šią galimą riziką galima sumažinti apribojant bromokriptino vartojimą, numatant galimybę jį vartoti tik tokiomis aplinkybėmis, kai žindymas yra neįmanomas dėl medicininių priežasčių (pvz., kūdikiui mirus gimdymo metu, mirus naujagimiui, motinai sergant ŽIV infekcija), ir į preparato informacinius dokumentus įtraukiant atitinkamas kontraindikacijas, įspėjimą ir atsargumo priemones, kaip tai jau padaryta kai kuriose valstybėse narėse.

Įvertinęs atitinkamus duomenis, PRAC rekomendavo nevartoti bromokriptino siekiant įprastomis aplinkybėmis nuslopinti laktaciją arba palengvinti pogimdyminio skausmo ir krūtų pabrinkimo simptomus, kuriuos galima pakankamai veiksmingai nuslopinti nefarmakologinėmis priemonėmis (pvz., tvirta krūtų atrama, ledo kompresais) ir (arba) paprastais analgetikais.

Be to, PRAC laikėsi nuomonės, jog kontraindikacijas, susijusias su pacientėmis, kurioms diagnozuota nekontroliuojama hipertenzija, hipertenziniai nėštumo sutrikimai (įskaitant eklampsiją, preeklampsiją arba nėštumo sukeltą hipertenziją), hipertenzija po gimdymo (*post partum*) ir ankstyvuojančiu pogimdyminiu laikotarpiu (*puerperium*), taip pat pacientėmis, kurioms praeityje buvo diagnozuota vainikinių arterijų liga arba kitos sunkios širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, ir pacientėmis, praeityje turėjusiomis sunkių psichikos sutrikimų arba šiuo metu patiriančiomis tokių sutrikimų simptomus, kurios jau iš dalies įgyvendintos daugumoje valstybių narių, reikėtų įgyvendinti visose valstybėse narėse.

PRAC rekomendavo atidžiai stebėti kraujospūdį, ypač pirmomis gydymo dienomis, suformuluoti įspėjimą, kad, išsivysčius hipertenzijai, atsiradus abejonių keliančiam krūtinės skausmui, pasireiškus stipriam, progresuojančiam ar nesilpnėjančiam galvos skausmui (su regėjimo sutrikimais ar be jų) arba pastebėjus toksinio poveikio centrinei nervų sistemai požymių, gydymą reikia nutraukti, ir įtraukti visą šią informaciją į preparato informacinius dokumentus.

Galiausiai, PRAC laikėsi nuomonės, jog siekiant išvengti gydymo klaidų ar netinkamo šių vaistų vartojimo, iš 5 ir 10 mg stiprumo vaistų preparato informacinių dokumentų reikia išbraukti laktacijos slopinimo po gimdymo indikaciją.

Remdamasis šiomis išvadomis, PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bromokriptino, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus pakeisti preparato informaciniai dokumentai, be kita ko, į juos įtraukiant apribojimus ir įspėjimus, dėl kurių buvo sutarta.

Priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl pagal laktacijos slopinimo po gimdymo indikaciją vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų su bromokriptinu, kuri buvo pradėta dėl farmakologinio budrumo duomenų;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus po vaisto pateikimo rinkai gautų spontaninių pranešimų apie pavienius atvejus, klinikinių tyrimų, literatūroje publikuotus duomenis ir kitą turimą informaciją apie geriamuosius vaistus su bromokriptinu, susijusius su rizika, kuri kyla širdies ir kraujagyslių sistemai, nervų sistemai ir psichikai, šiuos vaistus vartojant pagal laktacijos slopinimo po gimdymo indikaciją. PRAC apsvaustė geriamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bromokriptino, vartojimo pagal laktacijos slopinimo po gimdymo indikaciją ryšį su sunkiais nepageidaujamais širdies ir kraujagyslių sistemos, neurologinių ir psichikos reiškiniais. PRAC taip pat apsvaustė turimus šių preparatų veiksmingumo duomenis;

- PRAC rekomendavo apriboti geriamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bromokriptino, vartojimą pagal laktacijos slopinimo po gimdymo indikaciją, numatant galimybę 1 ir 2,5 mg vaisto dozes vartoti tik esant medicininėms indikacijoms. Be to, šių preparatų nerekomenduojama vartoti siekiant įprastomis aplinkybėmis nuslopinti laktaciją arba palengvinti pogimdyminio skausmo ir krūtų pabrinkimo simptomus, kuriuos galima pakankamai veiksmingai nuslopinti nefarmakologinėmis priemonėmis arba analgetikais. Be kita ko, reikia atidžiai stebėti pacienčių kraujo spaudimą. Nustačius hipertenzijos simptomus arba toksinio poveikio centrinei nervų sistemai požymius, gydymą bromokriptinu reikia nutraukti;
- be to, PRAC rekomendavo prie kontraindikacijų nurodyti, kad šių preparatų (nė vieno stiprumo) negalima vartoti pacientėms, kurioms diagnozuota nekontroliuojama hipertenzija, hipertenziniai nėštumo sutrikimai (įskaitant eklampsiją, preeklampsiją arba nėštumo sukeltą hipertenziją), hipertenzija po gimdymo (*post partum*) ir ankstyvuojų pogimdyminiu laikotarpiu (*puerperium*), taip pat pacientėms, kurioms praeityje buvo diagnozuota vainikinių arterijų liga arba kitos sunkios širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, ir pacientėms, turėjusioms sunkių psichikos sutrikimų arba šiuo metu patiriančioms tokių sutrikimų simptomus;
- galiausiai, PRAC laikosi nuomonės, kad 5 ir 10 mg stiprumo geriamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bromokriptino, vartojimo pagal laktacijos slopinimo po gimdymo indikaciją nauda nėra didesnė už netinkamo jų vartojimo ir gydymo klaidų riziką, todėl rekomendavo šią indikaciją išbraukti;

todėl vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 32 straipsniu, PRAC rekomenduoja keisti visų I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bromokriptino ir kurių informacinių dokumentų pakeitimai pateikiami PRAC rekomendacijos III priede, rinkodaros leidimų sąlygas.

Dėl šių priežasčių PRAC priėjo prie išvados, kad I priede nurodytų pagal laktacijos slopinimo po gimdymo indikaciją vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bromokriptino, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, be kita ko, į juos įtraukiant apribojimus ir įspėjimus, dėl kurių buvo sutarta.

CMD(h) nuomonė

Apsvarsčiusi PRAC 2014 m. liepos 10 d. rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 1 ir 2 dalis, CMD(h) nutarė keisti pagal laktacijos slopinimo po gimdymo indikaciją vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bromokriptino, rinkodaros leidimus; atitinkami preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyriai pateikiami III priede.