

II Pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Ņemot vērā PRAC 2014. gada 10. jūlija ieteikumu par bromokriptīnu saturošām zālēm, CMDh piekrīt turpmāk izklāstītajam ieteikumam:

Bromokriptīnu saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Bromokriptīnu lieto piena veidošanās novēršanai vai nomākšanai sievietēm pēc dzemdībām. Eiropas Savienībā (ES) to lieto arī citu traucējumu, piemēram, hiperprolaktinēmijas un Parkinsona slimības, ārstēšanai; taču šīs indikācijas nav ietvertas šajā Eiropā veiktajā pārskatīšanā.

1990. gadu vidū, ņemot vērā ziņojumus par kardiovaskulārām nevēlamām blakusparādībām (NBP) sievietēm, kuras ārstētas ar bromokriptīnu saturošām zālēm laktācijas nomākšanas nolūkā, ASV un dažās citās valstīs atsauca laktācijas indikāciju. Vienlaikus Francijā pēc pirmā nacionālā farmakoloģiskās uzraudzības pētījuma, kas liecināja, ka kardiovaskulārās zāļu blaknes (ZB) veido nozīmīgu ziņoto nevēlamo blakusparādību īpatsvaru, zāļu aprakstā (ZA) akcentēja informāciju par šīm nevēlamajām blakusparādībām.

Otrs Francijā veiktais nacionālais farmakoloģiskās uzraudzības pētījums, ko pabeidza 2012. gadā, liecināja par palielinātu nopietnu kardiovaskulāru zāļu blakņu ziņošanas biežumu salīdzinājumā ar iepriekšējo pētījumu (5,1 gadījums salīdzinājumā ar 3,36 gadījumiem / 100 000 ārstēto pacientu), neraugoties uz zāļu aprakstā iekļautās informācijas pastiprināšanu 1994. gadā.

Ņemot vērā iepriekš minēto un plašo bromokriptīna lietošanu laktācijas nomākšanai, ANSM uzskatīja, ka bromokriptīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība šīs indikācijas gadījumā ir nelabvēlīga un ka Savienības interesēs ir nosūtīt iekšīgi lietojamo bromokriptīnu saturošo zāļu, kas indicētas laktācijas nomākšanai pēc dzemdībām, lietu PRAC, un 2013. gada jūlijā tai tika izteikts lūgums sniegt ieteikumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecības vajadzētu saglabāt, mainīt, to darbību apturēt uz laiku vai pilnībā.

Drošums

PRAC pārskatīja visu sākotnējā izstrādes plāna ietvaros veikto klīnisko pētījumu rezultātus un konstatēja, ka kardiovaskulāras, neiroloģiskas vai psihiskas nevēlamās blakusparādības saistībā ar bromokriptīna lietošanu pēc dzemdībām nav novērotas.

Pēcreģistrācijas laikā ziņoto gadījumu absolūtais skaits ir mazs, īpaši ņemot vērā faktu, ka bromokriptīns Eiropas Savienībā ir bijis pieejams kopš 1973. gada, un tā iedarbībai ir bijis pakļauts nozīmīgs skaits pacientu; aprēķināts, ka vispārējās sastopamības rādītāji ir 0,005–0,04%. Pārskatot letālos gadījumus, konstatēja, ka daudzos gadījumos, par kuriem pieejama informācija, bija riska faktori, piemēram, smaga hipertensija, grūtniecības hipertensīvie traucējumi, koronāro artēriju slimība anamnēzē vai citi kardiovaskulāri traucējumi, kā arī psihiatriskas epizodes anamnēzē. Dažām pacientēm pirms krampju vai insulta rašanās bija stipras galvassāpes un/vai īslaicīgi redzes traucējumi.

Literatūrā pieejamo ziņojumu analīzi apgrūtināja ierobežotais pieejamās informācijas apjoms. Tomēr dažos ziņojumos konstatēti faktori, kas liecina par iespējamu cēlonisku saistību (nav citu riska vai jāucējfaktoru, neilgs laiks līdz sākumam (6 stundas–17 dienas pēc ārstēšanas uzsākšanas letālos gadījumos, par kuriem pieejama informācija), reakcijas izžušana, pārtraucot zāļu lietošanu, un rašanās atkārtotas saskares gadījumā). No patogēnēzes viedokļa ir iespējams, ka šos traucējumus izraisa asinsvadu spazmas.

Trīs novērojumos, kuros pētīja krampju (*Rothman, 1990*) kardio- un cerebrovaskulāru traucējumu (*Herings, 1995*) un hipertensijas (*Watson, 1989*) risku, cēlonisku saistību nekonstatēja. *Herings* un viņa kolēģi secināja, ka novērotos kardiovaskulāros vai cerebrovaskulāros traucējumus, iespējams, varētu izskaidrot ar jau esošu saslimšanu, nevis bromokriptīna lietošanu. Pētījumā, kurā novēroja hipertensijas risku, konstatēja, ka, lai gan bromokriptīns nepalielināja pēcdzemdību hipertensijas risku, tas var pastiprināt jau esošu grūtniecības izraisītu hipertensiju. Izvairīšanās no šo zāļu plānveida lietošanas pacientēm ar grūtniecības izraisītu hipertensiju varētu būt pamatota klīniska atbildes reakcija uz šīm atradēm. Pamatojoties uz gadījuma ziņojumu, ieteica kā kontrindikāciju bromokriptīna lietošanai pēc dzemdībām norādīt preeklampsiju ģimenes anamnēzē, kā arī sniegt informāciju par nepieciešamību stingri kontrolēt asinsspiedienu, īpaši galvassāpju gadījumā (*Makdassi, 1991*).

Pēc visu datu novērtēšanas *PRAC* secināja, ka kontrindikācijas, kas jau ir spēkā lielākajā daļā dalībvalstu, ir pamatotas, un tās jānorāda zāļu informācijā visās dalībvalstīs.

Lai gan Francijā veiktos pētījumos par lietošanu neregistrētām indikācijām un nepareizu lietošanu ziņots bieži, analizējot oriģinālzāļu reģistrācijas apliecības īpašnieka drošuma datu bāzi par periodu kopš pirmās reģistrācijas un pievēršot uzmanību devai un ārstēšanas ilgumam, ieguva daudz zemākus rādītājus (attiecīgi 4,2% un 4,7%). Otrā Francijā veiktā pētījumā konstatēja vairāk nevēlamo blakusparādību, taču tas var neatspoguļot šo traucējumu rašanās absolūto pieaugumu, bet var būt saistīts ar izmaiņām pēcreģistrācijas ziņojumu iesniegšanā par šīm blakusparādībām, jo rūpīgai uzraudzībai tika pakļauts lielāks skaits ar krūti barojošu sievieti. Tomēr, lai nodrošinātu drošu zāļu lietošanu, ieteicams veselības aprūpes speciālistiem sniegt papildu informāciju un uzlabot viņu informētību. Šo informāciju var koordinēt atsevišķu dalībvalstu līmenī. Ņēma vērā, ka pašlaik laktācijas nomākšanas indikācija pēc dzemdībām ir reģistrēta arī liela stipruma zāļu formām, kam šīs indikācijas gadījumā tā nevajadzētu būt. Saskaņā ar norādījumiem par devām viena deva nedrīkst pārsniegt 2,5 mg.

Tādēļ *PRAC* uzskatīja, ka, lai izvairītos no kļūdām zāļu lietošanā vai nepareizas lietošanas, laktācijas nomākšanas indikācija ir jādzēš no 5 mg un 10 mg stipruma zāļu informācijas. Šo uzskata par piemērotu riska mazināšanas pasākumu, lai mazinātu zāļu nepareizu lietošanu.

Jāatceras, ka pēcdzemdību periods ir jutīgs periods, kad iespējams hipertensijas, krampju, preeklampsijas, psihisku, kardiovaskulāru/cerebrovaskulāru un trombotisku traucējumu risks. Salīdzinot ar sievietēm, kuras nav grūtnieces, sešas nedēļas ilga pēcdzemdību periods ir saistīts ar 3–9 reizes lielāku insulta risku, 3–6 reizes lielāku miokarda infarkta risku un 9–22 reizes lielāku venozas trombembolijas risku, kā arī aprēķināts, ka depresija rodas aptuveni 1 no 10 sievietēm, bet psihoze – aptuveni 1–2 no 1000 sievietēm. Turklāt daļā gadījumu ziņots par nozīmīgiem riska faktoriem (smēķēšana, aptaukošanās, pre-eklampsija, hipertensija, psihiatriskas epizodes anamnēzē).

Līdz ar to, pamatojoties uz pieejamo informāciju, nevar izslēgt cēlonisku saistību starp bromokriptīna lietošanu un nopietniem kardiovaskulāriem, neiroloģiskiem vai psihiatriskiem traucējumiem. Tādēļ *PRAC* ieteica zāļu aprakstos visās dalībvalstīs iekļaut informāciju par drošumu.

Iedarbīgums

Lai gan lielākā daļa ar bromokriptīnu veikto pētījumu ir veikta pirms 1990. gada, pieejamie pierādījumi, kas iegūti no oriģinālā klīniskās izstrādes plāna ietvaros veiktajiem klīniskajiem pētījumiem, kā arī no publikācijām literatūrā, liecina, ka bromokriptīns ir iedarbīgs pašlaik pārskatītās indikācijas gadījumā un ir pārāks par androgēniem, kombinētiem kontracepcijas līdzekļiem, anti-estrogēniem un piridoksīnu un ar līdzīgu iedarbīgumu kā citi dopamīna agonisti, lai gan, iespējams, iedarbīgāks par lizurīdu. Dažos pētījumos bromokriptīns bija saistīts ar lielāku atsītienu fenomena sastopamību nekā kabergolīns (vienā pētījumā) un līdzīgu kā lizurīds vai ne-melnā rudzu grauda dopamīna agonists.

Klīniskā pētījumā, kurā vērtēja bromokriptīna iedarbīgumu vēlīnā pēcdzemdību periodā, ārstēšanu sāka laikā, kas atbilstoši ietver vēlīno pēcdzemdību periodu (10–13,8 dienas pēc dzemdībām un 38,9 dienas–16,7 nedēļas pēc dzemdībām). Ņemot vērā laktācijas regulācijas mehānismu un šo pētījumu rezultātus, *PRAC* uzskatīja, ka bromokriptīna iedarbīgums laktācijas inhibīcijas gadījumā ir pietiekami pierādīts.

Lai gan pētījumi, kas veikti mastīta, piena sastrēguma un sāpīga piena sastrēguma gadījumā liecina par zināmu iedarbīgumu, pieejamais ierobežotais datu apjoms neļauj izdarīt secinājumus par bromokriptīna iedarbīgumu šo indikāciju gadījumā. *PRAC* secināja, ka šos traucējumus nevajadzētu minēt zāļu informācijā kā piemērus gadījumiem, kad varētu lietot bromokriptīnu.

Tā kā šīs indikācijas gadījumā viena lietotā deva nedrīkst pārsniegt 2,5 mg, lai mazinātu zāļu nepareizas lietošanas un kļūdu zāļu lietošanā risku, laktācijas novēršanas vai nomākšanas indikācija būtu jādzēš no lielāka stipruma zāļu formu informācijas.

Ieguvumu un riska attiecība

PRAC pārskatīja iedarbīguma un drošuma datus pēc iekšķīgas ārstēšanas ar bromokriptīnu laktācijas nomākšanas nolūkā pēc dzemdībām, īpaši datus, kas saistīti ar kardiovaskulāru, vaskulāru, neiroloģisku un psihiatrisku nevēlamu blakusparādību risku.

Ziņots par dažādām nevēlamām blakusparādībām, to vidū depresiju, psihozi, miokarda infarktu, insultu, intrakraniālu asiņošanu, trombotiskiem traucējumiem, krampjiem un hipertensiju. Kopumā, ņemot vērā šīs aktīvās vielas plašo lietošanu, *PRAC* uzskatīja, ka gadījumu skaits ir mazs. Lai gan daži faktori liecina par traucējumu cēlonisku saistību ar bromokriptīnu, pēcdzemdību periodā ir konstatējami šāda veida traucējumu neatkarīgi riska faktori. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, *PRAC* nevar izslēgt cēlonisku saistību starp bromokriptīna lietošanu un kardiovaskulāriem, neirovaskulāriem un psihiatriskiem traucējumiem; tie jau ir iekļauti daudzu šo zāļu informācijā.

Klīniskie pētījumi un publikācijas literatūrā atbalstīja bromokriptīna lietošanu fizioloģiskas laktācijas novēršanai vai nomākšanai pēc dzemdībām. Lai gan ziņots par zināmu iedarbīgumu mastīta un sāpīga piena sastrēguma ārstēšanā, šie pētījumi bija ierobežoti un nesniedza pietiekami pierādījumus, lai šīs situācijas varētu minēt kā piemērus pie indikācijas formulējuma. *PRAC* uzskatīja, ka šo iespējamo risku varētu mazināt, ierobežojot bromokriptīna lietošanu un lietojot to tikai gadījumos, kad barošana ar krūti nav iespējama medicīnisku iemeslu dēļ (piemēram, bērna bojāeja dzemdībās, jaundzimušā nāve, mātes HIV infekcija), un zāļu informācijā iekļaujot kontraindikācijas, brīdinājumus un informāciju par piesardzības pasākumiem, kā tas jau ir izdarīts dažās dalībvalstīs.

Pēc atbilstošo datu novērtēšanas *PRAC* ieteica nelietot bromokriptīnu laktācijas nomākšanai rutīnas veidā vai pēcdzemdību sāpju un piena sastrēguma simptomu mazināšanai, ja šos simptomus var atbilstoši ārstēt ar nefarmakoloģiskām metodēm (piemēram, stingru krūts atbalstu, ledus aplikācijām) un/vai vienkāršiem pretsāpju līdzekļiem.

Turklāt *PRAC* uzskatīja, ka kontraindikācijas pacientēm ar nekontrolētu hipertensiju, grūtniecības hipertensīviem traucējumiem (to vidū eklampsiju, pre-eklampsiju vai grūtniecības izraisītu hipertensiju), pēcdzemdību un puerperālā perioda hipertensiju, kā arī pacientēm, kam anamnēzē ir koronāro artēriju slimība vai citi smagi kardiovaskulāri traucējumi vai pašlaik ir/anamnēzē ir bijuši smagu psihiatrisku traucējumu simptomi, kas jau daļēji ir ieviestas lielākajā daļā dalībvalstu, ir jāievieš visās dalībvalstīs.

PRAC ieteica stingri kontrolēt asinsspiedienu, īpaši ārstēšanas pirmajās dienās, un iekļaut brīdinājumu, iesakot pārtraukt ārstēšanu hipertensijas, raksturīgu sāpju krūtīs, smagu, progresējošu vai nerimstošu

galvassāpju (ar redzes traucējumiem vai bez tiem) gadījumā vai tad, ja ir pierādījumi par toksisku ietekmi uz centrālo nervu sistēmu, un atspoguļot šos ieteikumus zāļu informācijā.

PRAC uzskatīja, ka, lai izvairītos no zāļu lietošanas kļūdām vai nepareizas lietošanas, laktācijas nomākšanas indikācija pēc dzemdībām ir jādzēš no 5 mg un 10 mg stipruma zāļu informācijas.

Pamatojoties uz šiem secinājumiem, *PRAC* secināja, ka bromokriptīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek veiktas izmaiņas zāļu informācijā, tai skaitā ietverti apstiprinātie ierobežojumi un brīdinājumi.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru, kas veikta, pamatojoties uz farmakoloģiskās uzraudzības datiem par iekšķīgi lietojamo bromokriptīnu saturošo zāļu lietošanu laktācijas nomākšanai pēc dzemdībām;
- *PRAC* pārskatīja visus datus, kas pieejami no pēcreģistrācijas spontāniem gadījumu ziņojumiem, klīniskiem pētījumiem, publikācijām literatūrā, un citu informāciju, kas pieejama par iekšķīgi lietojamām bromokriptīnu saturošām zālēm attiecībā uz kardiovaskulāro, neiroloģisko un psihiatrisko risku pēc lietošanas laktācijas nomākšanai pēc dzemdībām. *PRAC* ņēma vērā saistību starp iekšķīgi lietojamo bromokriptīnu saturošo zāļu lietošanu laktācijas nomākšanai pēc dzemdībām un nopietnu kardiovaskulāru, neiroloģisku un psihiatrisku nevēlamu blakusparādību rašanos. *PRAC* ņēma vērā arī par šo zāļu iedarbīgumu pieejamos datus;
- *PRAC* ieteica ierobežot 1 mg un 2,5 mg stipruma iekšķīgi lietojamo bromokriptīnu saturošo zāļu lietošanu laktācijas nomākšanai pēc dzemdībām un lietot tās tikai tad, kad medicīniski indicēts. Turklāt šīs zāles nav ieteicams lietot laktācijas nomākšanai rutīnas veidā vai pēcdzemdību sāpju un piena sastrēguma simptomu mazināšanai, ja šos simptomus ir iespējams atbilstoši ārstēt ar nefarmakoloģiskiem vai pretsāpju līdzekļiem. Pacientēm rūpīgi jākontrolē asinsspiediens. Ja konstatē hipertensijas simptomus vai pierādījumus par toksisku ietekmi uz centrālo nervu sistēmu, bromokriptīna lietošana ir jāpārtrauc;
- turklāt *PRAC* ieteica visiem šo zāļu stiprumiem kā kontraindikāciju noteikt lietošanu pacientēm ar nekontrolētu hipertensiju, grūtniecības hipertensīviem traucējumiem (to vidū eklampsiju, pre-eklampsiju vai grūtniecības izraisītu hipertensiju), pēcdzemdību un puerperālā perioda hipertensiju, kā arī pacientēm, kam anamnēzē ir koronāro artēriju slimība vai citi smagi kardiovaskulāri traucējumi vai smagu psihiatrisku traucējumu simptomi pašlaik/anamnēzē;
- attiecībā uz iekšķīgi lietojamo bromokriptīnu saturošo zāļu, kas indicētas laktācijas nomākšanai pēc dzemdībām, 5 mg un 10 mg stiprumu *PRAC* uzskata, ka ieguvums neattaisno nepareizas lietošanas un kļūdu zāļu lietošanā risku un tādēļ ieteica dzēst šo indikāciju.

Tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 32. pantu *PRAC* iesaka veikt reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņas visām I pielikumā minētajām bromokriptīnu saturošajām zālēm, kurām zāļu informācijā veicamie grozījumi ir izklāstīti *PRAC* ieteikuma III pielikumā.

PRAC secināja, ka I pielikumā minēto iekšķīgi lietojamo bromokriptīnu saturošo zāļu, kas indicētas laktācijas nomākšanai pēc dzemdībām, ieguvumu un riska attiecība aizvien ir labvēlīga, ja tiek veiktas apstiprinātās izmaiņas zāļu informācijā, kas ietver ierobežojumus un brīdinājumus.

CMDh nostāja

Ņemot vērā *PRAC* 2014. gada 10. jūlija ieteikumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k panta 1. un 2. punktu, *CMDh* vienojās par iekšīgi lietojamo bromokriptīnu saturošo zāļu, kas indicētas laktācijas nomākšanai pēc dzemdībām, reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņām, atbilstošos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktus izklāstot III pielikumā.