

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешенията за употреба**

## **Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба**

След като разгледа препоръката на Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) от 10 юли 2014 г. относно лекарствените продукти, съдържащи бромокриптин (*bromocriptine*), Координационна група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура - лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh) се съгласява с препоръката, както е посочено по-долу:

### **Цялостно обобщение на научната оценка за лекарствените продукти, съдържащи бромокриптин (вж. Приложение I)**

Бромокриптин се използва за предотвратяване или потискане на лактацията при жени в следродилния период. В Европейския съюз (ЕС) се използва също за лечение на други заболявания като хиперпролактинемия и болест на Паркинсон. Тези показания обаче не са в обхвата на настоящото европейско преразглеждане.

В средата на 90-те години на XX в. показанието лактация е оттеглено в САЩ и някои други страни с оглед на съобщения за сърдечно-съдови нежелани събития (НС) при жени, лекувани с бромокриптин-съдържащи продукти, за инхибиране на лактацията. В същото време, във Франция след първото национално проучване за проследяване на лекарствената безопасност, което показва, че сърдечно-съдовите нежелани лекарствени реакции (НЛР) представляват съществена част от съобщените НС, кратката характеристика на продукта (КХП) е подсилена с текст за тези НЛР.

Второ национално проучване за проследяване на лекарствената безопасност, което е проведено във Франция и приключва през 2012 г., показва нарастване на честотата на съобщенията за сериозни сърдечно-съдови НЛР в сравнение с предходната година (5,1 срещу 3,36 случая/100 000 лекувани пациенти) въпреки подсилването на текста в КХП през 1994 г.

В светлината на гореизложеното и предвид широкото използване на бромокриптин за инхибиране на лактацията, ANSM счита, че съотношението полза/риск за бромокриптин-съдържащите продукти при това показание е неблагоприятно и че е в интерес на Съюза да сезира PRAC относно бромокриптин-съдържащите лекарствени продукти за перорално приложение, показани за инхибиране на лактацията в следродилния период, и през юли 2013 г. поиска препоръка от Комитета съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО, относно това, дали разрешенията за употреба на тези продукти трябва да бъдат поддържани, променени, спрени или оттеглени.

### **Безопасност**

PRAC преразгледа резултатите за безопасността от всички клинични проучвания, проведени като част от първоначалния план за разработване и отбелязва, че не са наблюдавани сърдечно-съдови, неврологични или психични нежелани събития, свързани с приложението на бромокриптин в следродилния период.

Абсолютният брой на случаите, съобщени след пускането на пазара, е нисък, особено като се има предвид фактът, че бромокриптин е наличен в ЕС от 1973 г. със значителна експозиция на пациентите. Цялостната заболеваемост се оценява на 0,005 до 0,04%. Преразглеждането на фаталните случаи показва, че рискови фактори са налице в много от случаите, за които е предоставена информация, напр. тежка хипертония, хипертензивни нарушения по време на бременност, анамнеза за коронарна артериална болест или друго сърдечно-съдово заболяване,

както и анамнеза за психични епизоди. При някои пациенти развитието на гърчове или удар е предшествано от силно главоболие и/или преходни нарушения на зрението.

Анализът на съобщенията за случаи от литературата е затруднен от ограничената налична информация. В някои съобщения обаче са налице фактори, които предполагат възможна причинно-следствена връзка (няма друг рисков фактор или смущаващи фактори, появили се в рамките на малък интервал от време по отношение на началото (между 6 часа и 17 дни след започване на лечението за фаталните случаи, в които е предоставена информация), положително оттегляне и повторно въвеждане на лекарството). От патогенна гледна точка има вероятност тези събития да се дължат на вазоспазм.

В трите обсервационни проучвания, изследващи риска от гърчове, (Rothman, 1990) сърдечно-и мозъчно-съдови събития, (Herings, 1995) и хипертония (Watson, 1989), не е доказана причинно-следствена връзка. Herings и колеги заключават, че наблюдаваните сърдечно-съдови или мозъчно-съдови събития, вероятно могат да се обяснят с предшестваща заболяемост, а не с употребата на бромокриптин. Проучването, наблюдаващо рисковете от хипертония, установява, че докато бромокриптин не изглежда да повишава риска от индуциране на следродилна хипертония, той може да влоши вече съществуваща хипертония, индуцирана от бременността. Възможно е избягването на предписване на това лекарство при пациенти с хипертония, индуцирана от бременността, да представлява разумен клиничен отговор на тези констатации. Въз основа на съобщение за случай е препоръчано, като противопоказание на бромокриптин в следродилния период, да бъде включена фамилна анамнеза за прееклампсия, а по отношение на кръвното налягане то да бъде внимателно проследявано, особено в случай на главоболие (Makdassi, 1991).

След извършване на оценка на всички данни, PRAC заключи, че противопоказанията, които вече се прилагат в повечето държави членки, са валидни и следва да бъдат включени в информацията за продукта във всички държави членки.

Що се отнася до употребата не по предназначение и злоупотребата, във френските проучвания са отчетени високи проценти, но при анализа на базата данни за безопасността на ПРУ на изходния продукт, обхващащ периода след първото разрешение за употреба, фокусиран върху дозата и продължителността на лечение, се получават отново много по-ниски проценти (съответно 4,2 и 4,7%). Второто проучване, проведено във Франция, открива по-голям брой НС, но е възможно това да не отразява абсолютно нарастване в настъпването на тези събития, а да е последица от промяна в съобщаването на тези събития след пускането на пазара, тъй като все повече кърмещи майки са проследявани внимателно. Въпреки това, за да се гарантира безопасната употреба на продукта, е препоръчително предоставянето на допълнителна информация и осведоменост сред здравните специалисти. Тази информация може да бъде координирана на ниво отделни държави членки. Освен това е отбелязано, че в момента показанието инхибиране на лактацията в следродилния период е одобрено и при високите концентрации на активното вещество, които не трябва да се прилагат за това показание. В действителност, според дозировката, една приложена доза не трябва да надвишава 2,5 mg.

По тази причина PRAC счита, че за да се избегнат лекарствени грешки или злоупотреба на продуктите, показанието за инхибиране на лактацията трябва да бъде премахнато от информацията за продукта за концентрациите на активното вещество от 5 mg и 10 mg. Това се счита за подходяща мярка за свеждане на риска до минимум за намаляване на злоупотребата с продукта.

Следва да се има предвид, че следродилният период е уязвим период с фонові рискове от хипертония, конвулсии, прееклампсия, психични събития и сърдечно-съдови/мозъчно-съдови и тромботични събития. В сравнение със състоянието на липса на бременност, 6-седмичният

следродилен период се свързва с 3 до 9 пъти по-висок риск от удар, 3 до 6 пъти - от инфаркт на миокарда, 9 до 22 пъти - от венозно тромбоемболично събитие, като се очаква депресия да се появи при около 1 от 10 жени, докато психоза – при приблизително 1-2 от 1000 жени. Освен това в част от случаите са съобщени важните рискови фактори (пушене, затлъстяване, прееклампсия, хипертония, анамнеза за психични епизоди).

В заключение, въз основа на наличната информация, причинно-следствена връзка между употребата на бромокриптин и сериозни сърдечно-съдови, неврологични или психични събития не може да се изключи. Затова PRAC препоръчва в кратката характеристика на продукта в държавите членки да бъде включена информация за безопасността.

### **Ефикасност**

Въпреки че повечето от проучванията с бромокриптин, са проведени преди 1990 г., доказателствата, налични от клиничните изпитвания, проведени като част от първоначалния план за клинично разработване, и от публикуваната литература, показват, че бромокриптин е ефикасен при разглежданото показание, превъзхожда андрогените, комбинираните контрацептиви, антиестрогените, пиридоксина и е с подобна ефикасност като други допаминови агонисти, въпреки че ефикасността му може да е по-добра от тази на лизурид. В някои проучвания бромокриптин се свързва с по-висока честота на рекуширащ феномен на Холмс-Стюърт в сравнение с каберголин (в едно проучване) и е подобен на лизурид или на неерготаминов допаминов агонист.

В клиничното изпитване, оценяващо ефикасността на бромокриптин в късния следродилен период, лечението е започнато в моменти, покриващи задоволително късния следродилен период (10 до 13,8 дни след раждането и 38,9 дни до 16,7 седмици след раждането). Като взема предвид механизма на регулиране на лактацията и резултатите от тези проучвания, PRAC счита, че ефикасността на бромокриптин за инхибиране на лактацията е демонстрирана в достатъчна степен.

Въпреки че изследванията, проведени при мастит, кръвонапълване и болезнено кръвонапълване на гърдата предлагат известна ефикасност, ограничените налични данни не позволяват да се направи заключение за ефикасността на бромокриптин при тези показания. PRAC заключи, че те не трябва да бъдат посочени в информацията за продукта като примери за ситуации, в които би могло да бъде използван бромокриптин.

В допълнение, тъй като при това показание една приложена доза не трябва да надвишава 2,5 mg, с цел да се сведе до минимум рискът от злоупотреба и лекарствени грешки, показанието предотвратяване или инхибиране на лактацията трябва да бъде премахнато от информацията за продукта на по-високите концентрации на активното вещество.

### **Съотношение полза/риск**

PRAC преразгледа данните за ефикасността и безопасността след перорално лечение с бромокриптин за инхибиране на лактацията в следродилния период, и по-специално данните, свързани с риска от сърдечно-съдови, съдово-неврологични и психични нежелани събития.

Съобщени са редица нежелани лекарствени реакции, включително депресия, психоза, инфаркт на миокарда, удар, интракраниален кръвоизлив, тромботични събития, конвулсии и хипертония. Като цяло, предвид значителната експозиция на това активно вещество, PRAC счита броя на случаите за нисък. Въпреки че някои фактори предполагат причинно-следствена връзка на събитията по отношение на бромокриптин, в следродилния период присъстват независими

рискови фактори за тези видове събития. Въз основа на наличните данни PRAC не може да изключи причинно-следствена връзка между употребата на бромокриптин и сърдечно-съдови, невро-вакуларни и психични събития. Те вече са включени в повечето информации за продукта за тези продукти.

Клиничните проучвания и публикуваната литература подкрепят употребата на бромокриптин за предотвратяване или потискане на физиологичната лактация в следродилния период. Въпреки че при лечение на мастит и болезнено кръвонапълване на гърдата се предполага известна ефикасност, тези проучвания са ограничени и не представят достатъчно доказателства в подкрепа на включването на тези ситуации като примери в показанието. PRAC счита, че този потенциален риск може да се намали чрез ограничаване употребата на бромокриптин до състояния, при които лактацията не е възможна по медицински причини (напр. загуба на интрапартум, неонатална смърт, ХИВ инфекция на майката) и включване на противопоказания, предупреждение и предпазни мерки в информацията за продукта, тъй като това вече е факт в някои държави членки.

След оценката на съответните данни, PRAC препоръча бромокриптин да не се използва за рутинно потискане на лактация или за облекчаване на симптоми на следродилна болка и кръвонапълване, които могат да бъдат лекувани задоволително с нефармакологична интервенция (напр. твърда опора на гърдата, приложение на лед) и/или обикновени аналгетици.

В допълнение, PRAC смята, че противопоказанието при пациенти с неконтролирана хипертония, хипертензивни нарушения по време на бременност (включително еклампсия, прееклампсия или хипертония, индуцирана от бременността), хипертония след раждането и в пуерпериума, както и пациенти с анамнеза за коронарна артериална болест или други тежки сърдечно-съдови заболявания, или симптоми/анамнеза за тежки психични разстройства, вече частично включени в повечето държави членки, следва да се прилага във всички държави членки.

PRAC препоръча внимателно проследяване на кръвното налягане, особено през първите дни на лечението, и предупреждение, съветващо прекратяване на лечението в случай на хипертония, предполагаема болка в гърдите, тежко, прогресивно или непрестанно главоболие (със или без зрителни нарушения), или доказателства за токсичност за централната нервна система, както и че това следва да бъде отразено в информацията за продукта.

На последно място, PRAC счита, че за да се избегнат лекарствени грешки или злоупотреба, показанието за инхибиране на лактацията в следродилния период, трябва да бъде премахнато от информацията за продукта за концентрациите на активното вещество от 5 mg и 10 mg.

Въз основа на тези заключения, PRAC счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи бромокриптин остава благоприятно при въвеждане на промени в информацията за продукта, включително в договорените ограничения и предупреждения.

### **Основания за препоръката на PRAC**

Като се има предвид, че

- PRAC разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на данни от проследяване на лекарствената безопасност за лекарствени продукти, съдържащи бромокриптин, за перорално приложение за инхибиране на лактацията в следродилния период;
- PRAC преразгледа всички налични данни от спонтанни съобщения след пускането на пазара, клинични изпитвания, публикуваната литература и друга налична информация относно

лекарства, съдържащи бромокриптин, за перорално приложение с оглед на сърдечно-съдовия, неврологичен и психичен риск след лечение на инхибиране на лактацията в следродилния период. PRAC разгледа връзката между употребата на лекарствени продукти, съдържащи бромокриптин, за перорално приложение за инхибиране на лактацията в следродилния период и появата на сериозни сърдечно-съдови, неврологични и психични нежелани събития. PRAC разгледа също наличните данни за ефикасността на тези продукти;

- PRAC препоръчва да се ограничи употребата на лекарствени продукти, съдържащи бромокриптин, за перорално приложение за инхибиране на лактацията в следродилния период с концентрация на активното вещество от 1 mg и 2,5 mg до случаи, в които са налице медицински показания. В допълнение, употребата на тези продукти не се препоръчва за рутинно потискане на лактацията или за облекчаване на симптоми на следродилна болка и кръвонапълване, които могат да бъдат лекувани задоволително с нефармакологична интервенция или с аналгетици. Освен това кръвното налягане на пациентите трябва да бъде внимателно проследявано. Ако се установят симптоми на хипертония или доказателства за токсичност за централната нервна система, приложението на бромокриптин трябва да бъде прекратено;
- В допълнение, PRAC препоръчва всички концентрации на тези продукти да бъдат противопоказани при пациенти с неконтролирана хипертония, хипертензивни нарушения по време на бременност (включително еклампсия, прееклампсия или хипертония, индуцирана от бременността), хипертония след раждането и пуерпериума, както и при пациенти с анамнеза за коронарна артериална болест или други тежки сърдечно-съдови заболявания, или симптоми/анамнеза за тежки психични разстройства;
- На последно място, за лекарствените продукти, съдържащи бромокриптин, за перорално приложение за инхибиране на лактацията в следродилния период с концентрация на активното вещество от 5 mg и 10 mg, PRAC счита, че ползите не превишават рисковете от злоупотреба и лекарствени грешка и поради това препоръчва показанието да бъде изтрито.

Поради това, в съответствие с членове 31 и 32 от Директива 2001/83/ЕО, PRAC препоръчва промяна на условията на разрешенията за употреба, за всички лекарствени продукти, съдържащи бромокриптин, посочени в приложение I, и за които измененията в информацията за продукта са посочени в приложение III към препоръката на PRAC.

В резултат PRAC заключава, че съотношението полза/риск за пероралните лекарствени продукти, съдържащи бромокриптин, за инхибиране на лактацията в следродилния период, посочени в приложение I, остава благоприятна, при спазване на съгласуваните промени в информацията за продукта, включително в ограниченията и предупрежденията.

## **Становище на CMDh**

След като разгледа препоръката на PRAC в съответствие с член 107к (параграф 1) и (параграф 2) от Директива 2001/83/ЕО от 10 юли 2014 г., CMDh постигна становище за промяна на условията на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи бромокриптин, за перорална употреба, показани за инхибиране на лактацията в следродилния период, за които съответните точки на кратката характеристика на продукта и листовката са посочени в приложение III.