

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Po zvážení doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) ze dne 10. července 2014 týkajícího se léčivých přípravků obsahujících bromokriptin souhlasí koordináční skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy - humánní léčivé přípravky (CMDh) s níže uvedeným doporučením:

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících bromokriptin (viz příloha I)

Bromokriptin se používá k prevenci či potlačení laktace u žen po porodu. V Evropské unii (EU) se používá i k léčbě jiných onemocnění, např. hyperprolaktinémie a Parkinsonovy nemoci, nicméně tyto indikace nejsou předmětem tohoto evropského přezkoumání.

V polovině 90. let 20. století byla indikace laktace ve Spojených státech amerických a v některých dalších zemích stažena kvůli nežádoucím kardiovaskulárním příhodám u žen léčených přípravky obsahujícími bromokriptin s cílem inhibovat laktaci. Souběžně bylo ve Francii po první celostátní farmakovigilanční studii, která ukázala, že nežádoucí kardiovaskulární účinky léčivých přípravků tvoří významný podíl hlášených nežádoucích příhod, riziko těchto nežádoucích příhod zdůrazněno v souhrnu údajů o přípravku.

Druhá celostátní francouzská farmakovigilanční studie dokončená v roce 2012 ukázala nárůst míry hlášení závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků v porovnání s předchozí studií (5,1 oproti 3,36 případu / 100 000 léčených pacientek), a to i přes zdůraznění informací v souhrnu údajů o přípravku v roce 1994.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem a vzhledem k široce rozšířenému použití bromokriptinu při inhibici laktace dospěla agentura ANSM k názoru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících bromokriptin není v této indikaci příznivý a že je v zájmu Unie předat léčivé přípravky obsahující bromokriptin pro perorální použití indikované k poporodní inhibici laktace výboru PRAC, a v červenci 2013 požádala výbor o vydání doporučení podle článku 31 směrnice 2001/83/ES ohledně toho, zda mají být rozhodnutí o registraci těchto přípravků zachována, pozměněna, pozastavena či stažena.

Bezpečnost

Výbor PRAC přezkoumal výsledky týkající se bezpečnosti ze všech klinických studií provedených v rámci výchozího plánu vývoje a konstatoval, že v souvislosti s poporodním podáváním bromokriptinu nebyly pozorovány žádné kardiovaskulární, neurologické ani psychiatrické nežádoucí příhody.

Absolutní počet případů hlášených v období po uvedení přípravků na trh je nízký, zejména vzhledem ke skutečnosti, že bromokriptin je v EU dostupný od roku 1973 a dochází k významné expozici pacientek; celková míra incidence se odhaduje na 0,005 % až 0,04 %. Přezkoumání fatálních případů ukázalo, že v mnoha případech, u kterých byly k dispozici informace, byly přítomny rizikové faktory, např. závažná hypertenze, hypertenzní poruchy v těhotenství, onemocnění koronárních tepen či jiná kardiovaskulární onemocnění v anamnéze i epizody psychiatrických onemocnění v anamnéze. U některých pacientek předcházely rozvoji záchvatů nebo mozkové mrtvice silné bolesti hlavy a/nebo přechodné poruchy vidění.

Analýza kazuistik z literatury byla ztížena omezeným množstvím dostupných informací. V některých zprávách nicméně byly přítomny faktory naznačující možnou příčinnou souvislost (žádné jiné rizikové nebo zkreslující faktory, krátká doba do nástupu (v rozmezí 6 hodin až 17 dnů po zahájení léčby

u fatálních případů, kde byly k dispozici informace), pozitivní reakce na vysazení a opětovné nasazení léčiva). Z hlediska patogeneze je pravděpodobné, že za tyto příhody zodpovídají vazospasmy.

Ve třech pozorovacích studiích zkoumajících riziko záchvatů (Rothman, 1990), kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod (Herings, 1995) a hypertenze (Watson, 1989) nebyla prokázána žádná příčinná souvislost. Herings a kolektiv dospěli k závěru, že pozorované kardiovaskulární a cerebrovaskulární příhody je pravděpodobně možné vysvětlit spíše na základě preexistující morbidity než na základě použití bromokriptinu. Studie sledující rizika hypertenze zjistila, že bromokriptin sice zřejmě nezvyšuje riziko navození poporodní hypertenze, může ale zhoršovat již existující těhotenskou hypertenzi. Rozumnou klinickou reakcí na tato zjištění může být zabránění elektivnímu použití tohoto léčiva u pacientek s těhotenskou hypertenzí. Na základě kazuistiky bylo doporučeno, aby do kontraindikací poporodního použití bromokriptinu byla zařazena rodinná anamnéza preeklampsie a aby byl pečlivě monitorován krevní tlak, zejména v případě bolestí hlavy (Makdassi, 1991).

Po vyhodnocení veškerých údajů dospěl výbor PRAC k závěru, že kontraindikace již používané ve většině členských států jsou platné a měly by být zařazeny do informací o přípravku ve všech členských státech.

Z hlediska použití mimo schválené indikace a zneužití byla sice ve francouzských průzkumech hlášena vysoká míra těchto událostí, analýza bezpečnostní databáze držitele rozhodnutí o registraci původního přípravku pokrývající období od prvního rozhodnutí o registraci a zaměřená na dávku a dobu trvání léčby ale ukázala mnohem nižší hodnoty (4,2 %, respektive 4,7 %). Druhý průzkum provedený ve Francii zjistil vyšší počet nežádoucích příhod. To nicméně nemusí odrážet absolutní vzestup výskytu těchto příhod, ale může se jednat o důsledek změny v hlášení těchto událostí v období po uvedení přípravku na trh, protože bylo pečlivě sledováno více kojících matek. Pro zajištění bezpečného užívání přípravku je přesto nutné zdravotnickým pracovníkům doporučit další informace a obezřetnost. Tyto informace mohou být koordinovány na úrovni jednotlivých členských států. Bylo navíc konstatováno, že v současné době je indikace poporodní inhibice laktace schválena také u vyšších sil přípravku, které by se u této indikace neměly používat. Ve skutečnosti by podle dávkování jedna podávaná dávka neměla překročit 2,5 mg.

Výbor PRAC proto dospěl k názoru, že kvůli zabránění lékařským pochybením nebo zneužití přípravku by indikace inhibice laktace měla být z informací o přípravku síly 5 mg a 10 mg odstraněna. To je považováno za vhodné opatření k minimalizaci rizika zneužití přípravku.

Je nutné mít na paměti, že poporodní období je citlivé vzhledem k přítomným rizikům hypertenze, křečí, preeklampsie, psychiatrických příhod a kardiovaskulárních/cerebrovaskulárních a trombotických příhod. V porovnání se situací u netěhotné ženy je období šestinedělí spojeno s 3 až 9násobným rizikem mozkové mrtvice, 3 až 6násobným rizikem infarktu myokardu a 9 až 22násobným rizikem žilní tromboembolické příhody a odhaduje se, že u přibližně 1 ženy z 10 se objeví deprese a u přibližně 1–2 žen z 1 000 dojde k psychóze. U části případů byly navíc hlášeny významné rizikové faktory (kouření, obezita, preeklampsie, hypertenze, epizody psychiatrických onemocnění v anamnéze).

Závěrem lze říci, že na základě dostupných informací nelze vyloučit příčinnou souvislost mezi použitím bromokriptinu a závažnými kardiovaskulárními, neurologickými nebo psychiatrickými příhodami. Výbor PRAC proto doporučil, aby do souhrnu údajů o přípravku ve všech členských státech byly zařazeny informace týkající se bezpečnosti.

Účinnost

Ačkoli většina studií provedených u bromokriptinu byla provedena před rokem 1990, dostupné údaje z klinických studií provedených v rámci původního plánu klinického vývoje i z publikované literatury naznačují, že bromokriptin je v indikaci, která je v současné době přezkoumávána, účinný a že je

zřejmě lepší než androgeny, kombinované antikoncepční přípravky, antiestrogeny a pyridoxin a podobně účinný jako jiní agonisté dopaminu, přitom ale možná účinnější než lisurid. V některých studiích byl bromokriptin spojován s vyšší incidencí rebound fenoménu v porovnání s kabergolinem (v jedné studii) a podobnou incidencí jako lisurid nebo neergotový agonista dopaminu.

V klinické studii hodnotící účinnost bromokriptinu v pozdním poporodním období byla léčba zahajována v době dostatečně pokrývající pozdní poporodní období (10 až 13,8 dnů po porodu a 38,9 dnů až 16,7 týdnů po porodu). Vzhledem k mechanismu regulace laktace a výsledkům těchto studií považoval výbor PRAC účinnost bromokriptinu při inhibici laktace za dostatečně prokázanou.

Ačkoli studie provedené u mastitidy, zduření prsů a bolestivého zduření prsů naznačily určitou účinnost, omezené množství dostupných údajů neumožňuje učinit závěr ohledně účinnosti bromokriptinu v těchto indikacích. Výbor PRAC dospěl k závěru, že tyto indikace by v informacích o přípravku neměly být zmiňovány jako příklady situací, kdy je možné bromokriptin použít.

Protože jedna podávaná dávka nemá v této indikaci překračovat 2,5 mg, pro zajištění minimalizace rizika zneužití a lékařského pochybení je u vyšších sil přípravku navíc nutné z informací o přípravku odstranit indikaci prevence nebo potlačení laktace.

Poměr přínosů a rizik

Výbor PRAC přezkoumal údaje o účinnosti a bezpečnosti perorální léčby bromokriptinem u poporodní inhibice laktace, zejména údaje vztahující se k riziku kardiovaskulárních, vaskulárních neurologických a psychiatrických nežádoucích příhod.

Byla hlášena řada nežádoucích příhod včetně deprese, psychózy, infarktu myokardu, mozkové mrtvice, intrakraniálního krvácení, trombotických příhod, křečí a hypertenze. Celkově výbor PRAC vzhledem k podstatné expozici léčivé látky považoval počet případů za nízký. Ačkoli některé faktory naznačovaly příčinnou souvislost příhod s bromokriptinem, v poporodním období jsou u těchto typů příhod přítomny nezávislé rizikové faktory. Výbor PRAC nemohl na základě dostupných údajů vyloučit příčinnou souvislost mezi použitím bromokriptinu a kardiovaskulárními, neurovaskulárními a psychiatrickými příhodami; tyto příhody jsou již zařazeny v mnoha informacích o přípravku těchto přípravků.

Klinické studie a publikovaná literatura podložily použití bromokriptinu v prevenci či potlačení fyziologické laktace po porodu. Ačkoli byla naznačena i jistá účinnost při léčbě mastitidy a bolestivého zduření prsů, tyto studie byly omezené a nepředstavovaly důkazy dostatečné pro podporu zahrnutí těchto situací do indikací jakožto příkladů. Výbor PRAC byl toho názoru, že toto možné riziko může být zmírněno omezením použití bromokriptinu na situace, kde není kojení z lékařských důvodů možné (např. při ztrátě dítěte při porodu, úmrtí novorozence, HIV infekci matky), a zařazením kontraindikací, upozornění a opatření pro použití do informací o přípravku, jak tomu již je v případě některých členských států.

Po zhodnocení významných údajů výbor PRAC nedoporučil použití bromokriptinu pro rutinní potlačení laktace nebo pro úlevu od příznaků poporodní bolesti a zduření prsů, které mohou být dostatečně léčeny nefarmakologickou intervencí (např. pevnou podporou prsů, aplikací ledu) a/nebo jednoduchými analgetiky.

Výbor PRAC byl navíc toho názoru, že kontraindikace u pacientek s nekontrolovanou hypertenzí, hypertenzními poruchami v těhotenství (včetně eklampsie, preeklampsie nebo těhotenské hypertenze), hypertenzí po porodu a v šestinedělí a u pacientek s onemocněním koronárních tepen nebo jinými závažnými kardiovaskulárními poruchami v anamnéze nebo s příznaky závažných psychiatrických poruch nebo těmito poruchami v anamnéze, které již platí ve většině členských států, by měly být implementovány ve všech členských státech.

Výbor PRAC doporučil pečlivé monitorování krevního tlaku, zejména během prvních dnů terapie, a vydal upozornění doporučující ukončit léčbu v případě hypertenze, podezřelých bolestí na hrudi, silné, progresivní nebo neustupující bolesti hlavy (s poruchou zraku či bez ní) nebo v případě známek toxicity pro centrální nervový systém, přičemž tato doporučení by se měla odrazit v informacích o přípravku.

Nakonec výbor PRAC dospěl k názoru, že kvůli zabránění lékařským pochybením nebo zneužití přípravku by z informací o přípravku sil 5 mg a 10 mg měla být odstraněna indikace poporodní inhibice laktace.

Na základě těchto vývodů dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících bromokriptin zůstává příznivý, pokud budou provedeny změny v informacích o přípravku včetně odsouhlasených omezení a upozornění.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě údajů z farmakovigilance pro léčivé přípravky obsahující bromokriptin pro perorální použití k poporodní inhibici laktace;
- výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje ze spontánních hlášení případů z období po uvedení přípravku na trh, klinických studií, publikované literatury a další dostupné informace týkající se léčivých přípravků obsahujících bromokriptin pro perorální použití s ohledem na kardiovaskulární, neurologické a psychiatrické riziko po léčbě při poporodní inhibici laktace. Výbor PRAC vzal v úvahu vztah mezi použitím léčivých přípravků obsahujících bromokriptin pro perorální použití při poporodní inhibici laktace a výskytem závažných kardiovaskulárních, neurologických a psychiatrických nežádoucích příhod. Výbor PRAC vzal také v úvahu dostupné údaje ohledně účinnosti těchto přípravků;
- výbor PRAC doporučil omezit použití léčivých přípravků obsahujících bromokriptin pro perorální použití na poporodní inhibici laktace s použitím síly 1 mg a 2,5 mg u případů, kde je to lékařsky indikováno. Navíc není doporučeno použití těchto přípravků k rutinnímu potlačení laktace nebo k úlevě od příznaků poporodní bolesti a zduření prsů, které mohou být dostatečně léčeny nefarmakologickou intervencí nebo analgetiky. Kromě toho by měl být pečlivě monitorován krevní tlak pacientek. Jestliže jsou zjištěny jakékoli příznaky hypertenze nebo známky toxicity pro centrální nervový systém, podávání bromokriptinu by mělo být ukončeno;
- výbor PRAC navíc doporučil, aby všechny síly těchto přípravků byly kontraindikovány u pacientek s nekontrolovanou hypertenzí, hypertenzní poruchou v těhotenství (včetně eklampsie, preeklampsie nebo těhotenské hypertenze), hypertenzí po porodu a v šestinedělí a u pacientek s onemocněním koronárních tepen nebo jinými závažnými kardiovaskulárními poruchami v anamnéze nebo s příznaky závažných psychiatrických poruch nebo těmito poruchami v anamnéze;
- u léčivých přípravků obsahujících bromokriptin pro perorální použití při poporodní inhibici laktace se silou 5 mg a 10 mg je výbor PRAC toho názoru, že přínosy nepřevyšují rizika zneužití a lékařského pochybení, a proto doporučil tuto indikaci odstranit.

V souladu s článkem 32 směrnice 2001/83/ES proto výbor PRAC doporučuje pro všechny léčivé přípravky obsahující bromokriptin uvedené v příloze I, pro něž jsou v příloze III doporučení výboru PRAC uvedeny potřebné úpravy informací o přípravku, provést změnu podmínek rozhodnutí o registraci.

Výbor PRAC následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik perorálních léčivých přípravků obsahujících bromokriptin uvedených v příloze I při poporodní inhibici laktace zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku včetně omezení a upozornění.

Stanovisko skupiny CMDh

Skupina CMDh po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 10. července 2014 podle čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES vydala stanovisko týkající se změny podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující bromokriptin pro perorální použití indikované k poporodní inhibici laktace, pro které jsou odpovídající body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace uvedeny v příloze III.