

## **Bilag II**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af  
betingelserne for markedsføringstilladelserne**

## Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelse

CMDh (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentrale procedurer (human)) har gennemgået PRAC's (Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning) anbefaling af 10. juli 2014 for lægemidler indeholdende bromocriptin, og CMDh kan tilslutte sig anbefalingen, således som det fremgår af følgende:

### Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler, der indeholder bromocriptin (se bilag I)

Bromocriptin anvendes til forebyggelse eller hæmning af laktation hos kvinder efter fødsel. Desuden anvendes det i EU til behandling af sygdomme såsom hyperprolaktinæmi og Parkinsons sygdom, men disse indikationer er ikke omfattet af denne europæiske gennemgang.

I midten af 1990'erne blev indikationen laktation trukket tilbage i USA og i visse andre lande på baggrund af indberetninger om kardiovaskulære bivirkninger ved laktationshæmning med bromocriptin-holdige produkter. Sideløbende viste en national lægemiddelovervågningsundersøgelse i Frankrig, at kardiovaskulære bivirkninger udgjorde en betydelig del af de indberettede bivirkninger. Produktresuméet blev derefter skærpet med hensyn til disse bivirkninger.

Endnu en fransk lægemiddelovervågningsundersøgelse, der blev afsluttet i 2012, viste, at indberetningsraten for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger var steget i forhold til den foregående undersøgelse (5,1 mod 3,36 tilfælde pr. 100 000 behandlede patienter) trods skærpelsen af produktresuméet i 1994.

På denne baggrund, og i betragtning af den udbredte anvendelse af bromocriptin til laktationshæmning, fandt den franske lægemiddelstyrelse ANSM, at benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende bromocriptin til denne indikation er negativt, og at det er i EU's interesse, at lægemidler indeholdende bromocriptin til oral brug til indikationen post partum laktationshæmning indbringes for PRAC. ANSM anmodede i juli 2013 om, at udvalget i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF fremsatte en anbefaling om, hvorvidt markedsføringstilladelse for disse produkter burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

### Sikkerhed

PRAC gennemgik sikkerhedsresultaterne fra alle kliniske undersøgelser, der er udført som led i det oprindelige udviklingsprogram, og bemærkede, at der ikke var iagttaget kardiovaskulære, neurologiske eller psykiske bivirkninger i forbindelse med post partum administration af bromocriptin.

Det absolutte antal indberettede tilfælde efter markedsføring er lavt, navnlig i betragtning af, at bromocriptin har været på markedet i EU siden 1973, og at patienteksposeringen har været betydelig. Den totale incidensrate skønnes at være 0,005 % til 0,04 %. Gennemgangen af de fatale tilfælde viste, at der i mange af de tilfælde, hvor oplysninger var tilgængelige, forelå risikofaktorer såsom svær hypertension, graviditetsrelaterede hypertensive lidelser, tidligere koronararteriesygdom eller anden kardiovaskulær sygdom foruden psykiatriske episoder i anamnesen. Hos nogle patienter var udviklingen af krampeanfald eller apopleksi forudgået af svær hovedpine og/eller forbigående synsforstyrrelser.

Analysen af case-rapporter fra litteraturen vanskeliggjordes af, at der kun forelå begrænsede oplysninger. I nogle indberetninger er der dog faktorer, der tyder på en mulig kausal sammenhæng (ingen andre risikofaktorer eller konfunderende faktorer, kort tid til indsætten (mellem 6 timer og 17

dage efter initiering af behandlingen i de fatale tilfælde, hvor oplysninger herom forelå) og positivt resultat af ophør af provokation og reprovokation). Den patogene mekanisme bag disse hændelser må antages at være vasospasme.

Der blev ikke påvist kausal sammenhæng i de tre observationsundersøgelser vedrørende risikoen for krampeanfald (Rothman, 1990), kardiovaskulære og cerebrovaskulære hændelser (Herings, 1995) og hypertension (Watson, 1989). Herings et al. konkluderede, at de iagttagne kardiovaskulære og cerebrovaskulære hændelser snarere må antages at skyldes præeksisterende morbiditet end anvendelse af bromocriptin. Undersøgelsen vedrørende risikoen for hypertension viste, at bromocriptin ikke syntes at øge risikoen for post partum hypertension, men kan forværre eksisterende graviditetsbetinget hypertension. Et rimeligt klinisk svar på disse iagttagelser kan være undgåelse af elektiv brug af dette lægemiddel hos patienter med graviditetsbetinget hypertension. På grundlag af en case-rapport anbefaledes det, at familiær disposition for præeklampsi er kontraindikation for post partum anvendelse af bromocriptin, og at blodtrykket overvåges tæt, navnlig ved hovedpine (Makdassi, 1991).

Efter vurdering af alle data konkluderede PRAC, at de kontraindikationer, der allerede var gældende i størstedelen af medlemsstaterne, var gyldige og burde indgå i produktinformationen i alle medlemsstater.

For ikke-godkendt anvendelse og fejlanvendelse blev der indberettet høje rater i de franske undersøgelser. Langt lavere rater (hhv. 4,2 % og 4,7 %) blev imidlertid fundet ved en analyse, der blev udført på markedsføringstilladelsesindehaverens sikkerhedsdatabase for perioden siden den første markedsføringstilladelse for det oprindelige produkt, og som var fokuseret på dosis og behandlingsvarighed. I den anden undersøgelse i Frankrig fandtes et højere antal bivirkninger, som dog ikke nødvendigvis afspejler en absolut stigning i forekomsten af disse hændelser, men kan skyldes en ændring i indberetningen efter markedsføring for disse hændelser, idet flere ammende mødre blev overvåget tæt. Alligevel tilrådes yderligere information og årvågenhed blandt sundhedspersoner af hensyn til sikkerheden ved anvendelsen af produktet. Formidlingen af denne information kan koordineres af de enkelte medlemsstater. Desuden bemærkedes det, at indikationen post partum laktationshæmning i øjeblikket også er godkendt for de høje styrker, som ikke bør anvendes til denne indikation. I henhold til doseringsanvisningen bør der ikke anvendes højere enkeltdosis end 2,5 mg.

PRAC fandt derfor, at indikationen laktationshæmning bør slettes af produktinformationen for styrkerne 5 mg og 10 mg for at undgå medicineringsfejl og fejlanvendelse af produkterne. Dette anses for en passende risikominimeringsforanstaltning over for fejlanvendelse af produktet.

Man må have for øje, at post partum-perioden er sårbar med baggrundsrisici for hypertension, kramper, præeklampsi, psykiatriske hændelser og kardiovaskulære/cerebrovaskulære og trombotiske hændelser. I forhold til den ikke-gravide tilstand er perioden 6 uger post partum forbundet med 3-9 gange forhøjet risiko for apopleksi, 3-6 gange forhøjet risiko for myokardieinfarkt og 9-22 gange forhøjet risiko for venøse tromboemboliske hændelser. Depression skønnes at forekomme hos ca. 1 ud af hver 10 kvinder, mens psykose skønnes at forekomme hos ca. 1-2 af hver 1 000 kvinder. I en del tilfælde blev der desuden beskrevet vigtige risikofaktorer (rygning, adipositas, præeklampsi, hypertension og psykiatriske episoder).

Som konklusion kan der af de foreliggende oplysninger ikke udelukkes en kausal sammenhæng mellem anvendelse af bromocriptin og alvorlige kardiovaskulære, neurologiske eller psykiatriske hændelser. PRAC anbefalede derfor, at der indsættes sikkerhedsoplysninger i produktresuméet i alle medlemsstater.

## **Virkning**

Størstedelen af undersøgelserne med bromocriptin er udført før 1990. Såvel den foreliggende evidens fra kliniske undersøgelser i det oprindelige kliniske udviklingsprogram som den publicerede litteratur tyder dog på, at bromocriptin er effektivt til den af gennemgangen omfattede indikation og syntes at være overlegent i forhold til androgener, kombinerede kontraceptiva, antiøstrogener og pyridoxin samt at have samme virkning som andre dopaminagonister, dog muligvis bedre end lisurid. I nogle undersøgelser var bromocriptin forbundet med højere rebound-forekomst end cabergolin (i én undersøgelse) og svarede til lisurid eller andre ikke-ergot dopaminagonister.

I den kliniske undersøgelse til vurdering af virkningen af bromocriptin i den sene post partum-periode blev behandlingen påbegyndt på et tidspunkt, der tilstrækkeligt dækker den sene post partum-periode (10-13,8 dage post partum og 38,9 dage til 16,7 uger post partum). I betragtning af mekanismen i reguleringen af laktationen og resultaterne af disse undersøgelser anså PRAC virkningen af bromocriptin til laktationshæmning for at være tilstrækkeligt godtgjort.

Skønt undersøgelserne ved mastitis, brystforstørrelse og smertefuld brystforstørrelse tydede på nogen virkning, giver de begrænsede foreliggende data ikke mulighed for at drage konklusioner om virkningen af bromocriptin til disse indikationer. PRAC konkluderede, at disse indikationer ikke bør nævnes i produktinformationen som eksempler på situationer, hvor bromocriptin kan anvendes.

Da enkeltdosis ved denne indikation ikke bør overstige 2,5 mg, bør indikationen forebyggelse eller undertrykkelse af laktation desuden slettes af produktinformationen for de højere styrker, så risikoen for fejlansøgelse og medicineringsfejl minimeres.

## **Benefit/risk-forholdet**

PRAC gennemgik data vedrørende virkning og sikkerhed efter oral behandling med bromocriptin til post partum laktationshæmning, navnlig data vedrørende risikoen for kardiovaskulære, vaskulære neurologiske og psykiatriske bivirkninger.

Der er indberettet en række bivirkninger, herunder depression, psykose, myokardieinfarkt, apopleksi, intrakraniell blødning, trombotiske hændelser, kramper og hypertension. Samlet fandt PRAC antallet af tilfælde lavt i betragtning af den betydelige eksponering for det aktive stof. Skønt nogle faktorer tydede på en kausal sammenhæng mellem bromocriptin og disse hændelser, er der i post partum-perioden uafhængige risikofaktorer for denne type hændelser. Ud fra de foreliggende data kunne PRAC ikke udelukke en kausal sammenhæng mellem anvendelse af bromocriptin og kardiovaskulære, neurovaskulære og psykiatriske hændelser. Disse indgår i forvejen i mange af produktinformationerne for disse produkter.

Kliniske undersøgelser og den publicerede litteratur støttede anvendelsen af bromocriptin til forebyggelse eller undertrykkelse af fysiologisk laktation i post partum-perioden. Disse undersøgelser tydede på nogen virkning ved behandling af mastitis og smertefuld brystforstørrelse, men var af begrænset omfang og gav ikke tilstrækkelig evidens som grundlag for at medtage disse situationer som eksempler på indikationen. PRAC fandt ikke, at denne potentielle risiko kunne afhjælpes ved at begrænse anvendelsen af bromocriptin til omstændigheder, hvor amning ikke er mulig af medicinske grunde (såsom intrapartal eller neonatal død, hivinfektion hos moderen), eller ved at indsætte kontraindikationer, advarsler og forholdsregler i produktinformationen som det allerede er tilfældet i visse medlemsstater.

Efter vurdering af de relevante data anbefalede PRAC, at bromocriptin ikke anvendes til rutinemæssig laktationssuppression eller til lindring af symptomer på post partum-smerter og brystforstørrelse, der

kan behandles tilfredsstillende med ikke-medikamentel intervention (såsom fast bryststøtte og isomslag) og/eller simple analgetika.

Desuden var PRAC af den opfattelse, at samtlige medlemsstater bør indføre de kontraindikationer, der i forvejen delvis er i kraft i de fleste medlemsstater, dvs. ukontrolleret hypertension, hypertensive graviditetsrelaterede tilstande (herunder eklampsi, præeklampsi eller graviditetsbetinget hypertension), hypertension post partum og i puerperiet, koronararteriesygdom eller andre svære kardiovaskulære sygdomme i anamnesen samt symptomer på eller anamnese med svære psykiatriske lidelser.

PRAC anbefalede tæt overvågning af blodtryk, navnlig i de første dage af behandlingen, og en advarsel om at seponere behandlingen ved hypertension, mistænkelige smerter i thorax, svær, progressiv eller ikke-remitterende hovedpine (med eller uden synsforstyrrelse) samt tegn på CNS-toksicitet, og at dette burde afspejles i produktinformationen.

Endelig fandt PRAC, at indikationen laktationshæmning bør slettes fra produktinformationen for styrkerne 5 mg og 10 mg for at undgå medicineringsfejl og fejlanvendelse.

På grundlag af disse konklusioner konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende bromocriptin fortsat er positivt under forudsætning af de anbefalede ændringer af produktinformationen, herunder de vedtagne begrænsninger og advarsler.

### **Begrundelse for PRAC's anbefaling**

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC tog stilling til den procedure, der i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF var foranlediget af lægemiddelovervågningsdata for produkter indeholdende bromocriptin til oral anvendelse til post partum laktationshæmning
- PRAC gennemgik alle foreliggende data vedrørende den kardiovaskulære, neurologiske og psykiatriske risiko som følge af post partum laktationshæmning med orale lægemidler indeholdende bromocriptin, idet gennemgangen omfattede spontane case-rapporter efter markedsføring, kliniske undersøgelser, den publicerede litteratur og andre foreliggende oplysninger. PRAC vurderede sammenhængen mellem anvendelse af orale bromocriptin-holdige lægemidler til post partum laktationshæmning og forekomsten af alvorlige kardiovaskulære, neurologiske og psykiatriske bivirkninger. PRAC vurderede desuden de foreliggende data om virkningen af disse produkter
- PRAC anbefalede, at post partum laktationshæmning med orale lægemidler indeholdende bromocriptin i styrkerne 1 mg og 2,5 mg begrænses til tilfælde med medicinsk behov. Desuden frarådes anvendelse af disse produkter til rutinemæssig laktationssuppression og til lindring af symptomer på post partum mastalgi og brystforstørrelse, der kan behandles tilfredsstillende ved ikke-medikamentel intervention eller med analgetika. Derudover bør patienternes blodtryk overvåges nøje. Ved symptomer på hypotension eller CNS-toksicitet bør bromocriptin seponeres
- PRAC anbefalede endvidere, at alle styrker af disse produkter gøres kontraindiceret hos patienter med ukontrolleret hypertension, hypertensive graviditetsrelaterede tilstande (herunder eklampsi, præeklampsi og graviditetsbetinget hypertension), hypertension post partum og i puerperiet, koronararteriesygdom eller andre svære kardiovaskulære sygdomme i anamnesen og ved symptomer på eller anamnese med svære psykiske lidelser

- For orale lægemidler indeholdende bromocriptin i styrkerne 5 mg og 10 mg til post partum laktationshæmning anbefalede PRAC endelig, at denne indikation slettes, da udvalget var af den opfattelse, at fordelene ikke opvejer risikoen for fejlanvendelse og fejlmedicinering

anbefaler PRAC i overensstemmelse med artikel 32 i direktiv 2001/83/EF ændring af markedsføringstilladelseerne for alle de i bilag I omhandlede lægemidler indeholdende bromocriptin, for hvilke ændringerne i produktinformationen fremgår af bilag III til PRAC's anbefaling

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet fortsat er positivt for de i bilag I nævnte orale lægemidler indeholdende bromocriptin til post partum laktationshæmning under forudsætning af de vedtagne ændringer af produktinformationen, herunder begrænsninger og advarsler.

### **CMDh's standpunkt**

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling af 10. juli 2014 og i henhold til artikel 107k, stk. 1 og 2, i direktiv 2000/83/EF tog CMDh stilling til ændringerne af betingelserne for markedsføringstilladelseerne for de bromocriptin-holdige lægemidler til post partum laktationshæmning, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III.