

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der  
Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Die CMDh stimmt unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 10. Juli 2014 in Bezug auf Bromocriptin enthaltende Arzneimittel mit der darin wie unten aufgeführten Empfehlung überein:

### **Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung Bromocriptin enthaltender Arzneimittel (siehe Anhang I)**

Bromocriptin wird zur Verhinderung oder Unterdrückung der Milchproduktion bei Frauen nach der Geburt angewendet. In der Europäischen Union (EU) wird es zudem zur Behandlung anderer Erkrankungen, wie etwa Hyperprolaktinämie und Parkinson-Krankheit, angewendet. Jedoch sind diese Anwendungsgebiete nicht Gegenstand dieser europäischen Überprüfung.

Mitte der 1990er Jahre wurde das Anwendungsgebiet bezüglich der Milchproduktion in den Vereinigten Staaten und einigen anderen Ländern infolge von Berichten kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse (UE) bei Frauen, die mit Bromocriptin enthaltenden Arzneimitteln zur Hemmung der Milchproduktion behandelt worden waren, zurückgezogen. Gleichzeitig wurde in Frankreich nach einer ersten nationalen Pharmakovigilanz-Studie, die zeigte, dass kardiovaskuläre unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) einen bedeutenden Anteil der berichteten UE ausmachen, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Bezug auf diese UAW ergänzt.

Eine zweite französische nationale Pharmakovigilanz-Studie, die 2012 abgeschlossen wurde, zeigte trotz der Ergänzung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels im Jahr 1994 einen Anstieg der Melderate schwerer kardiovaskulärer UAW im Vergleich zur vorherigen Studie (5,1 vs. 3,36 Fälle/100 000 behandelte Patienten).

Angesichts dessen und der weitläufigen Anwendung von Bromocriptin zur Hemmung der Milchproduktion war die ANSM der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Bromocriptin enthaltender Arzneimittel in diesem Anwendungsgebiet negativ ist und es im Interesse der Union ist, die Angelegenheit Bromocriptin enthaltender Arzneimittel zum Einnehmen, die zur postpartalen Hemmung der Milchproduktion angezeigt sind, an den PRAC zu übergeben, und forderte ihn im Juli 2013 auf, eine Empfehlung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG dazu abzugeben, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgenommen werden sollten.

### **Sicherheit**

Der PRAC überprüfte die Sicherheitsergebnisse aus allen klinischen Studien, die als Teil des ersten Entwicklungsplans durchgeführt worden waren, und stellte fest, dass keine kardiovaskulären, neurologischen oder psychiatrischen unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der postpartalen Anwendung von Bromocriptin beobachtet worden waren.

Die absolute Zahl der berichteten Fälle nach der Markteinführung ist niedrig, insbesondere angesichts der Tatsache, dass Bromocriptin in der EU seit 1973 erhältlich ist und eine bedeutende Exposition bei Patienten aufweist. Die Gesamtinzidenzraten werden auf 0,005 % bis 0,04 % geschätzt. Die Überprüfung der tödlich verlaufenen Fälle zeigte, dass in vielen Fällen, in denen Informationen verfügbar waren, Risikofaktoren vorlagen, wie etwa schwere Hypertonie, Hypertonie während der Schwangerschaft, koronare Herzkrankheit oder andere kardiovaskuläre oder psychiatrische Erkrankungen in der Krankengeschichte. Bei einigen Patienten folgte das Auftreten von Krampfanfällen oder Schlaganfällen auf schwere Kopfschmerzen und/oder vorübergehende Sehstörungen.

Die Analyse der Fallberichte aus der Literatur wurde durch die begrenzten verfügbaren Informationen behindert. Allerdings liegen bei einigen Berichten Faktoren vor, die auf einen möglichen Kausalzusammenhang hinweisen (kein anderer Risiko- oder Störfaktor, kurze Zeit bis zum Auftreten (zwischen 6 Stunden und 17 Tagen nach Beginn der Behandlung bei den tödlich verlaufenen Fällen, bei denen Informationen verfügbar waren), positive Dechallenge und positive Rechallenge). In Bezug auf die Ursache ist es wahrscheinlich, dass Vasospasmen für diese Ereignisse verantwortlich sind.

Es wurde kein Kausalzusammenhang in den drei Beobachtungsstudien zur Untersuchung des Risikos von Krampfanfällen (Rothman, 1990), kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen (Herings, 1995) und Hypertonie (Watson, 1989) gezeigt. Herings und Kollegen kamen zu dem Schluss, dass die beobachteten kardio- und zerebrovaskulären Ereignisse vermutlich vielmehr mit einer vorbestehenden Morbidität als mit der Anwendung von Bromocriptin erklärt werden könnten. Die Studie zur Untersuchung der Risiken für Hypertonie führte zu dem Befund, dass, obwohl Bromocriptin das Risiko für das Induzieren einer postpartalen Hypertonie nicht zu erhöhen scheint, es eine bereits bestehende schwangerschaftsinduzierte Hypertonie verschlechtern kann. Die Vermeidung der elektiven Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie könnte eine angemessene Antwort auf diese Befunde darstellen. Auf Grundlage eines Fallberichts wurde empfohlen, dass eine Familiengeschichte von Präeklampsie als Gegenanzeige für die postpartale Anwendung von Bromocriptin aufgenommen und der Blutdruck engmaschig überwacht werden sollte, insbesondere im Falle von Kopfschmerzen (Makdassi, 1991).

Nach der Beurteilung all dieser Daten schlussfolgerte der PRAC, dass die in den meisten Mitgliedstaaten bereits bestehenden Gegenanzeigen fundiert sind und in die Produktinformationen in allen Mitgliedstaaten aufgenommen werden sollten.

Während in Bezug auf die zulassungsüberschreitende Anwendung und den Missbrauch in den französischen Studien hohe Raten festgestellt wurden, ergab die Analyse der Sicherheitsdatenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Originalpräparats, welche den Zeitraum seit der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen abdeckt und den Fokus auf die Dosis und die Behandlungsdauer legt, wesentlich niedrigere Raten (4,2 % bzw. 4,7 %). Die zweite in Frankreich durchgeführte Studie leitete eine höhere Anzahl an UE ab. Dies spiegelt jedoch eventuell keinen absoluten Anstieg des Auftretens dieser Ereignisse wider, sondern könnte Folge einer Veränderung bei der Meldung dieser Ereignisse nach der Markteinführung sein, da mehr stillende Mütter engmaschig nachbeobachtet wurden. Nichtsdestotrotz sind weitere Informationen und ein Bewusstsein unter den Angehörigen der Gesundheitsberufe ratsam, um die sichere Anwendung dieses Arzneimittels zu gewährleisten. Diese Informationen können auf Mitgliedstaatenebene koordiniert werden. Außerdem wurde festgestellt, dass das Anwendungsgebiet der Hemmung der Milchproduktion nach der Geburt gegenwärtig bei hohen Wirkstärken zugelassen ist, die in diesem Anwendungsgebiet nicht gelten sollten. In der Tat sollte gemäß den Dosierungsempfehlungen eine gegebene Dosis 2,5 mg nicht überschreiten.

Aus diesem Grund war der PRAC der Auffassung, dass das Anwendungsgebiet der Hemmung der Milchproduktion zur Vermeidung von Medikationsfehlern oder Missbrauch der Arzneimittel aus den Produktinformationen für die Wirkstärken 5 mg und 10 mg gestrichen werden sollte. Dies wird als angemessene Maßnahmen zur Risikominimierung erachtet, um den Missbrauch des Arzneimittels zu reduzieren.

Es sollte beachtet werden, dass die Zeit nach der Geburt ein gefährdeter Zeitraum mit Hintergrundrisiken für Hypertonie, Konvulsionen, Präeklampsie, psychiatrische Ereignisse sowie kardio-/zerebrovaskuläre und thrombotische Ereignisse ist. Im Vergleich zum nicht schwangeren Zustand ist die Zeit des 6-wöchigen Wochenbetts mit einem 3- bis 9-fachen Risiko für Schlaganfälle, 3- bis 6-fachen Risiko für Myokardinfarkte und 9- bis 22-fachen Risiko für venöse thromboembolische

Ereignisse assoziiert und Depressionen treten nach Schätzungen bei etwa 1 von 10 Frauen auf, während Psychosen schätzungsweise bei etwa 1-2 von 1 000 Frauen auftreten. Darüber hinaus wurden bei einem Teil der Fälle bedeutende Risikofaktoren (Rauchen, Übergewicht, Präeklampsie, Hypertonie, psychiatrische Erkrankungen in der Krankengeschichte) berichtet.

Auf Grundlage der verfügbaren Informationen ist abschließend festzustellen, dass ein Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung von Bromocriptin und schweren kardiovaskulären, neurologischen oder psychiatrischen Ereignissen nicht ausgeschlossen werden kann. Daher empfahl der PRAC, dass in allen Mitgliedstaaten Sicherheitsinformationen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden sollten.

### **Wirksamkeit**

Obwohl die meisten Studien zu Bromocriptin vor 1990 durchgeführt wurden, weist die verfügbare Evidenz aus klinischen Prüfungen, die als Teil des ursprünglichen klinischen Entwicklungsplans durchgeführt wurden, sowie aus veröffentlichten Studien darauf hin, dass Bromocriptin im Anwendungsgebiet, das derzeit Gegenstand einer Überprüfung ist, wirksam und Androgenen in Kombination mit Kontrazeptiva, Antiöstrogenen und Pyridoxin scheinbar überlegen und ähnlich wirksam wie andere Dopaminagonisten, jedoch möglicherweise besser als Lisurid ist. In einigen Studien wurde Bromocriptin mit einer höheren Inzidenz für ein Rebound-Phänomen als bei Cabergolin (in einer Studie) und einer ähnlichen Inzidenz wie bei Lisurid oder Non-Ergot-Dopaminagonisten assoziiert.

In der klinischen Prüfung zur Beurteilung der Wirksamkeit von Bromocriptin im späten Wochenbett wurde die Behandlung zu Zeitpunkten begonnen, welche in angemessener Weise das späte Wochenbett abdecken (10 bis 13,8 Tage nach der Geburt und 38,9 Tage bis 16,7 Wochen nach der Geburt). Unter Berücksichtigung des Mechanismus zur Regulierung der Milchproduktion und den Ergebnissen dieser Studien gelangte der PRAC zu der Ansicht, dass die Wirksamkeit von Bromocriptin zur Hemmung der Milchproduktion hinreichend nachgewiesen wurde.

Obwohl die zu Mastitis, Brustvergrößerung und schmerzhafter Brustvergrößerung durchgeführten Studien gewisse Evidenz lieferten, erlauben die begrenzten verfügbaren Daten jedoch keine Schlussfolgerung zur Wirksamkeit von Bromocriptin in diesen Anwendungsgebieten. Der PRAC schlussfolgerte, dass diese in den Produktinformationen nicht als Beispiele für Situationen, in denen Bromocriptin angewendet werden könnte, erwähnt werden sollten.

Da eine gegebene Dosis 2,5 mg in diesem Anwendungsgebiet nicht überschreiten sollte, sollte darüber hinaus zur Senkung des Risikos von Missbrauch und Medikationsfehlern das Anwendungsgebiet der Verhinderung oder Unterdrückung der Milchproduktion aus den Produktionsinformationen der höheren Wirkstärken gestrichen werden.

### **Nutzen-Risiko-Verhältnis**

Der PRAC überprüfte die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten nach oraler Behandlung mit Bromocriptin zur postpartalen Hemmung der Milchproduktion, insbesondere Daten in Bezug auf das Risiko kardiovaskulärer, vaskulärer, neurologischer und psychiatrischer unerwünschter Ereignisse.

Es wurde eine Reihe unerwünschter Ereignisse berichtet, einschließlich Depressionen, Psychosen, Myokardinfarkte, Schlaganfälle, intrakranieller Blutungen, thrombotischer Ereignisse, Konvulsionen und Hypertonie. Insgesamt erachtete der PRAC angesichts der beachtlichen Exposition gegenüber diesem Wirkstoff die Anzahl an Fällen als niedrig. Obwohl einige Faktoren auf einen Kausalzusammenhang zwischen den Ereignissen und Bromocriptin hindeuten, bestehen unabhängige Risikofaktoren für diese

Art von Ereignissen während der Zeit des Wochenbetts. Auf Grundlage der verfügbaren Daten konnte der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung von Bromocriptin und kardiovaskulären, neurovaskulären und psychiatrischen Ereignissen nicht ausschließen. Diese Ereignisse sind bereits in vielen Produktinformationen dieser Arzneimittel aufgeführt.

Klinische Studien und die veröffentlichte Literatur unterstützten die Anwendung von Bromocriptin zur Verhinderung oder Unterdrückung der physiologischen Milchproduktion nach der Geburt. Obwohl Hinweise für eine gewisse Wirksamkeit bei der Behandlung von Mastitis und schmerzhafter Brustvergrößerung bestehen, waren diese Studien begrenzt und stellten keine hinreichende Evidenz zur Unterstützung der Aufnahme dieser Situationen als Beispiele für das Anwendungsgebiet dar. Der PRAC war der Meinung, dass dieses potenzielle Risiko durch eine Begrenzung der Anwendung von Bromocriptin auf Umstände, in denen ein Stillen aus medizinischen Gründen nicht möglich ist (wie etwa intrapartaler Tod, neonataler Tod, HIV-Infektion der Mutter), sowie durch die Aufnahme von Gegenanzeigen, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in die Produktinformationen, wie es bereits in einigen Mitgliedstaaten der Fall ist, gesenkt werden könnte.

Nach Beurteilung der relevanten Daten empfahl der PRAC, Bromocriptin nicht zur routinemäßigen Unterdrückung der Milchproduktion oder zur Linderung der Symptome postpartaler Schmerzen und Vergrößerung der Brust, die mit nicht-pharmakologischen Behandlungen (z. B. festsitzender Büstenhalter, Auflegen von Eis) und/oder einfachen Schmerzmitteln behandelt werden können, anzuwenden.

Darüber hinaus war der PRAC der Ansicht, dass die Gegenanzeigen in Bezug auf Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Hypertonie während der Schwangerschaft (einschließlich Eklampsie, Präeklampsie und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie), Hypertonie nach der Geburt und während des Wochenbetts sowie auf Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder anderen schweren kardiovaskulären Erkrankungen in der Krankengeschichte oder Symptomen schwerer psychiatrischer Erkrankungen oder psychiatrischen Erkrankungen in der Krankengeschichte, die bereits in den meisten Mitgliedstaaten aufgenommen sind, in allen Mitgliedstaaten eingeführt werden sollten.

Der PRAC empfahl, den Blutdruck engmaschig zu überwachen, insbesondere während der ersten Tage der Therapie, und einen Warnhinweis aufzunehmen, der im Falle von Hypertonie, verdächtigen Brustschmerzen, schweren, fortschreitenden oder dauerhaften Kopfschmerzen (mit oder ohne Sehstörungen) oder Belegen für toxische Wirkungen auf das zentrale Nervensystem zum Abbruch der Behandlung rät. Dies sollte in den Produktinformationen widerspiegelt sein.

Abschließend war der PRAC der Auffassung, dass das Anwendungsgebiet der Hemmung der Milchproduktion zur Vermeidung von Medikationsfehlern oder Missbrauch aus den Produktinformationen für die Wirkstärken 5 mg und 10 mg gestrichen werden sollte.

Auf Grundlage dieser Schlussfolgerungen kam der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Bromocriptin enthaltender Arzneimittel vorbehaltlich der Änderungen an den Produktinformationen, einschließlich der vereinbarten Beschränkungen und Warnhinweise, weiterhin positiv ist.

### **Gründe für die Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Daten aus Pharmakovigilanz-Aktivitäten für Bromocriptin enthaltende Arzneimittel zum Einnehmen zur postpartalen Hemmung der Milchproduktion;

- Der PRAC überprüfte alle verfügbaren Daten aus spontanen Fallberichten nach der Markteinführung, klinischen Prüfungen und der veröffentlichten Literatur sowie andere verfügbare Informationen zu Bromocriptin enthaltenden Arzneimitteln zum Einnehmen in Bezug auf das kardiovaskuläre, neurologische und psychiatrische Risiko infolge einer Behandlung zur postpartalen Hemmung der Milchproduktion. Der PRAC berücksichtigte den Zusammenhang zwischen der Anwendung Bromocriptin enthaltender Arzneimittel zum Einnehmen zur postpartalen Hemmung der Milchproduktion und dem Auftreten schwerer kardiovaskulärer, neurologischer und psychiatrischer unerwünschter Ereignisse. Der PRAC berücksichtigte des Weiteren die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit dieser Arzneimittel;
- Der PRAC empfahl die Begrenzung der Anwendung Bromocriptin enthaltender Arzneimittel zum Einnehmen zur postpartalen Hemmung der Milchproduktion mit den Wirkstärken 1 mg und 2,5 mg auf Fälle, in denen sie medizinisch angezeigt ist. Darüber hinaus wird die Anwendung dieser Arzneimittel nicht zur routinemäßigen Unterdrückung der Milchproduktion oder zur Linderung der Symptome postpartaler Schmerzen und Vergrößerungen der Brust, die mit nicht-pharmakologischen Behandlungen oder einfachen Schmerzmitteln behandelt werden können, empfohlen. Darüber hinaus sollte der Blutdruck der Patienten engmaschig überwacht werden. Wenn Symptome von Hypertonie oder Belege für toxische Wirkungen auf das zentrale Nervensystem festgestellt werden, sollte die Gabe von Bromocriptin beendet werden;
- Darüber hinaus empfahl der PRAC, dass alle Wirkstärken dieser Arzneimittel bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Hypertonie während der Schwangerschaft (einschließlich Eklampsie, Präeklampsie und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie), Hypertonie nach der Geburt und während des Wochenbetts sowie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder anderen schweren kardiovaskulären Erkrankungen in der Krankengeschichte oder Symptomen schwerer psychiatrischer Erkrankungen oder psychiatrischen Erkrankungen in der Krankengeschichte kontraindiziert sein sollten.
- In Bezug auf Bromocriptin enthaltende Arzneimittel zum Einnehmen zur postpartalen Hemmung der Milchproduktion mit den Wirkstärken 5 mg und 10 mg war der PRAC der Meinung, dass der Nutzen nicht gegenüber den Risiken von Missbrauch und Medikationsfehlern überwiegt, und empfahl daher, dieses Anwendungsgebiet hier zu streichen.

empfeht der PRAC daher gemäß Artikel 32 der Richtlinie 2001/83/EG die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller Bromocriptin enthaltender Arzneimittel, auf die sich in Anhang I bezogen wird und für welche die entsprechenden Änderungen an den Produktinformationen in Anhang III der Empfehlung des PRAC dargelegt sind.

Der PRAC kam daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Bromocriptin enthaltenden Arzneimittel zum Einnehmen zur postpartalen Hemmung der Milchproduktion, die in Anhang I aufgeführt sind, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen, einschließlich der Beschränkungen und Warnhinweise, weiterhin positiv ist.

## **Position der CMDh**

Die CMDh nahm unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 10. Juli 2014 gemäß Artikel 107k(1) und (2) der Richtlinie 2001/83/EG eine Position zur Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen Bromocriptin enthaltender Arzneimittel zum Einnehmen zur postpartalen Hemmung der Milchproduktion ein, für welche die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III dargelegt sind.