

## **Anexo II**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización**

## **Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización**

El CMDh, después de evaluar la recomendación del PRAC del 10 de julio de 2014 relativa a los medicamentos que contienen bromocriptina, concuerda con la recomendación, tal como se expone a continuación:

### **Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que contienen bromocriptina (ver anexo I)**

La bromocriptina se utiliza para prevenir o suprimir la lactancia en mujeres que han dado a luz. En la Unión Europea (UE), se utiliza también para el tratamiento de otros problemas, como la hiperprolactinemia y la enfermedad de Parkinson; sin embargo, estas indicaciones se hallan fuera del alcance de la presente revisión europea.

A mediados de la década de 1990-2000, la indicación de lactancia fue retirada en Estados Unidos y varios otros países en vista de informes de acontecimientos cardiovasculares adversos en mujeres tratadas con productos que contenían bromocriptina para la inhibición de la lactancia. Simultáneamente, en Francia, tras un primer estudio de farmacovigilancia nacional que demostró que las reacciones adversas cardiovasculares representaban una proporción importante de los acontecimientos adversos notificados, el Resumen de las características del producto (RCP) incluía nuevas advertencias en relación con estas reacciones adversas.

Una segunda encuesta de farmacovigilancia nacional francesa, concluida en 2012, mostró un incremento de la tasa de notificación de reacciones adversas cardiovasculares graves, en comparación con la anterior (5,1 frente a 3,36 casos /100.000 pacientes tratadas), a pesar de las advertencias del RCP incluidas en 1994.

En vista de lo anterior y dado el uso generalizado de la bromocriptina en la inhibición de la lactancia, la ANSM consideró que la relación riesgo/beneficio de los productos que contienen bromocriptina en esta indicación es desfavorable y que era de interés para la UE solicitar al PRAC un procedimiento de arbitraje sobre los medicamentos de uso oral que contienen bromocriptina indicados en la inhibición posparto de la lactancia y, en julio de 2013, solicitó al PRAC que emitiera una recomendación conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, acerca de si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse las autorizaciones de comercialización de estos productos.

### **Seguridad**

El PRAC revisó los resultados sobre seguridad de todos los estudios clínicos efectuados como parte del plan de desarrollo inicial y apreció que no se observaron acontecimientos adversos cardiovasculares, neurológicos o psiquiátricos asociados a la administración posparto de bromocriptina.

El número absoluto de casos notificados desde el inicio de la comercialización es escaso, especialmente si se tiene en cuenta que la bromocriptina se encuentra disponible en la UE desde 1973, con un número sustancial de pacientes expuestas; se calcula que las tasas de incidencia globales son del 0,005 % al 0,04 %. La revisión de casos mortales demostró la presencia de factores de riesgo en muchos de los casos para los que se disponía de información, como hipertensión grave, trastornos hipertensivos del embarazo, antecedentes de cardiopatía coronaria u otros problemas cardiovasculares, además de antecedentes de episodios psiquiátricos. En algunas pacientes, el desarrollo de convulsiones o accidente cerebral vascular estuvo precedido de cefalea intensa y/o alteraciones visuales transitorias.

El análisis de los casos clínicos de la bibliografía científica se vio dificultado por la limitada información disponible. Sin embargo, en algunos informes se aprecian factores que parecen indicar una posible asociación causal (ningún otro factor de riesgo o factor de confusión, tiempo corto hasta la aparición (entre 6 horas y 17 días desde el inicio del tratamiento en los casos mortales para los que se disponía de información), pruebas positivas de retirada y reexposición). Desde el punto de vista patogénico, es probable que el vasoespasmio sea responsable de estos acontecimientos.

No se demostró asociación causal en los tres estudios de observación que investigaron el riesgo de convulsiones, (Rothman, 1990) acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares (Herings, 1995) e hipertensión (Watson, 1989). Herings y sus colaboradores concluyeron que los acontecimientos cardiovasculares o cerebrovasculares observados tal vez podían explicarse por la morbilidad preexistente en lugar de por el uso de la bromocriptina. En el estudio en el que se observaron los riesgos de hipertensión se demostró que, si bien la bromocriptina no parecía incrementar el riesgo de inducir hipertensión posparto, podía agravar la hipertensión ya existente inducida por el embarazo. Una respuesta clínica razonable a estos resultados sería evitar la elección de uso de este fármaco en pacientes con hipertensión inducida por el embarazo. Basándose en un caso publicado, se recomendó incluir los antecedentes familiares de preeclampsia entre las contraindicaciones de la bromocriptina en el posparto y supervisar atentamente la presión arterial, especialmente en caso de cefaleas (Makdassi, 1991).

Una vez evaluados los datos en su integralidad, el PRAC concluyó que eran válidas las contraindicaciones ya vigentes en la mayoría de los Estados miembros, en todos los cuales deben incluirse en las informaciones sobre el producto.

En relación con el uso no aprobado y el uso incorrecto, aunque se notificaron tasas elevadas en las encuestas francesas, el análisis de la base de datos sobre seguridad del TAC del producto original, que cubre el periodo desde la primera autorización de comercialización, centrada en la dosis y la duración del tratamiento, reveló tasas muy inferiores (4,2 % y 4,7 %, respectivamente). En la segunda encuesta realizada en Francia se constató un número mayor de acontecimientos adversos, aunque esto podría no reflejar un aumento absoluto en la aparición de esos acontecimientos, sino ser la consecuencia de un cambio en la notificación de estos acontecimientos tras la comercialización, a medida que se incrementaba el seguimiento de un mayor número de madres lactantes. No obstante, es aconsejable más información y concienciación entre los profesionales sanitarios con el fin de garantizar un uso seguro del producto. Esta información puede coordinarse en cada uno de los Estados miembros. Además, se observó que estaban aprobadas concentraciones elevadas para la inhibición posparto de la lactancia, dosis que no deben utilizarse para esta indicación. De hecho, según la posología, una dosis administrada no debe superar los 2,5 mg.

Por esa razón, el PRAC consideró que para evitar errores de medicación o uso incorrecto de los productos debe eliminarse del prospecto de las concentraciones de 5 mg y 10 mg la indicación de inhibición de la lactancia. Esto se considera una medida adecuada de minimización de riesgos para reducir el uso incorrecto del producto.

Debe tenerse en cuenta que el posparto es un periodo vulnerable con riesgos subyacentes de hipertensión, convulsiones, preeclampsia, acontecimientos psiquiátricos y acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y trombóticos. En comparación con mujeres no embarazadas, el periodo de 6 semanas posparto se asocia a un riesgo de 3 a 9 veces mayor de accidente cerebral vascular, de 3 a 6 veces mayor de infarto de miocardio y de 9 a 22 veces mayor de acontecimiento tromboembólico venoso, y se calcula que se origina depresión en aproximadamente 1 de cada 10 mujeres y psicosis en aproximadamente 1 a 2 de cada 1.000 mujeres. Además, en parte de los casos, se notificaron importantes factores de riesgo (tabaquismo, obesidad, preeclampsia, hipertensión, antecedentes de episodios psiquiátricos).

En conclusión, conforme a la información disponible, no puede descartarse una asociación causal entre el uso de la bromocriptina y acontecimientos cardiovasculares, neurológicos o psiquiátricos graves. Por tanto, el PRAC recomendó que se incluyera información de seguridad en el RCP en todos los Estados miembros.

## **Eficacia**

Aunque la mayoría de los estudios realizados con la bromocriptina se realizaron antes de 1990, las pruebas disponibles procedentes de los ensayos clínicos realizados como parte del plan de desarrollo clínico original, así como de la literatura científica, sugieren que la bromocriptina es eficaz en la indicación actualmente en revisión, resulta superior a los andrógenos, los anticonceptivos combinados, los antiestrógenos y la piridoxina, y su eficacia es similar a la de otros agonistas de la dopamina, aunque posiblemente mejor que la lisurida. En algunos estudios, la bromocriptina se asoció a una mayor incidencia de efecto rebote en comparación con la cabergolina (en un estudio) y similar a la lisurida o los agonistas de la dopamina no ergotamínicos.

En el ensayo clínico en el que se evaluó la eficacia de la bromocriptina en el posparto tardío, el tratamiento se inició en momentos que cubrían adecuadamente el periodo posparto tardío (de 10 a 13,8 días posparto y de 38,9 días a 16,7 semanas posparto). Considerando el mecanismo de regulación de la lactancia y los resultados de estos estudios, el PRAC consideró la eficacia de bromocriptina en la inhibición de la lactancia suficientemente demostrada.

Sin embargo, aunque los estudios realizados en la mastitis, la congestión mamaria y la congestión mamaria dolorosa indicaban cierta eficacia, los limitados datos disponibles no permiten extraer conclusiones sobre la eficacia de la bromocriptina en estas indicaciones. El PRAC concluyó que estas situaciones no deben mencionarse en la información sobre el producto como ejemplos de situaciones en las que podría usarse la bromocriptina.

Además, como una dosis administrada no debe superar los 2,5 mg en esta indicación, para reducir al mínimo el riesgo uso incorrecto y error de medicación, la indicación de prevención o supresión de la lactancia debe eliminarse de la información sobre el producto para las concentraciones más altas.

## **Relación riesgo/beneficio**

El PRAC revisó los datos sobre eficacia y seguridad del tratamiento oral con bromocriptina en la inhibición posparto de la lactancia, en especial los datos relacionados con el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares, neurovasculares y psiquiátricos.

Se han notificado diversos acontecimientos adversos, como depresión, psicosis, infarto de miocardio, accidente cerebral vascular, hemorragia intracraneal, episodios trombóticos, convulsiones e hipertensión. En conjunto, teniendo en cuenta la considerable exposición a este principio activo, el PRAC consideró que el número de casos es bajo. Aunque algunos factores indicaban una relación causal de los acontecimientos con la bromocriptina, existen factores de riesgo independientes para estos tipos de acontecimientos durante el periodo posparto. De acuerdo con los datos disponibles, el PRAC no pudo descartar una relación causal entre el uso de bromocriptina y los acontecimientos cardiovasculares, neurovasculares y psiquiátricos, muchos ya incluidos en las informaciones sobre el producto.

Los estudios clínicos y la bibliografía científica apoyan el uso de la bromocriptina en la prevención o la supresión de la lactancia durante el periodo posparto. Sin embargo, aunque se sugirió cierta eficacia en el tratamiento de la mastitis y la congestión mamaria dolorosa, los estudios fueron limitados y no aportaron pruebas suficientes que respaldasen la inclusión de estos trastornos como ejemplos en la

indicación. El PRAC consideró que este posible riesgo podría mitigarse limitando el uso de la bromocriptina a circunstancias en las que la lactancia no es posible por razones médicas (como pérdida intraparto, muerte neonatal, infección materna por el VIH) e inclusión de contraindicaciones, advertencias y precauciones en la información sobre el producto, como es el caso ya en algunos Estados miembros.

Después de la evaluación de los datos oportunos, el PRAC recomendó no utilizar la bromocriptina para la supresión habitual de la lactancia o para el alivio de los síntomas del dolor y la congestión mamarias posparto, que pueden tratarse adecuadamente con intervención no farmacológica (como apoyo firme de la mama, aplicación de hielo) y/o analgésicos simples.

Además, el PRAC consideró que la contraindicación en pacientes con hipertensión no controlada, trastornos hipertensivos del embarazo (como eclampsia, preeclampsia o hipertensión inducida por el embarazo), hipertensión posparto y en el puerperio, así como en pacientes con antecedentes de cardiopatía coronaria u otros problemas cardiovasculares graves o con síntomas/antecedentes de trastornos psiquiátricos graves, ya parcialmente en vigor en la mayoría de los Estados miembros, debe aplicarse a todos ellos.

El PRAC recomendó vigilar estrechamente la presión arterial, especialmente durante los primeros días de tratamiento, e incluir una advertencia aconsejando suspender el tratamiento en caso de hipertensión, dolor torácico indicativo de cardiopatía isquémica, cefalea intensa, progresiva o no remitente (con o sin alteraciones visuales) o pruebas de toxicidad para el sistema nervioso central, y que esto debe reflejarse en la información sobre el producto.

Finalmente, el PRAC consideró que, para evitar el uso incorrecto o los errores de medicación, debía retirarse de la información sobre el producto para las concentraciones de 5 mg y 10 mg la indicación de inhibición posparto de la lactancia.

De acuerdo con estas conclusiones, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen bromocriptina sigue siendo favorable, sujeta a cambios en la información sobre el producto, incluidas las restricciones y advertencias acordadas.

### **Motivos para la recomendación del PRAC**

Considerando que

- El PRAC ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE como resultado de los datos de farmacovigilancia para los medicamentos de uso oral que contienen bromocriptina en la inhibición posparto de la lactancia;
- El PRAC ha revisado todos los datos disponibles procedentes de los casos clínicos comunicados espontáneamente tras la comercialización, los ensayos clínicos y la bibliografía científica, así como otra información disponible sobre los medicamentos de uso oral que contiene bromocriptina, con respecto al riesgo cardiovascular, neurológico y psiquiátrico tras el tratamiento para la inhibición posparto de la lactancia. El PRAC ha valorado la relación entre la utilización de medicamentos de uso oral que contienen bromocriptina en la inhibición posparto de la lactancia y la aparición de acontecimientos adversos cardiovasculares, neurológicos y psiquiátricos graves. El PRAC ha valorado también los datos disponibles sobre la eficacia de estos productos;
- El PRAC recomendó limitar la utilización de medicamentos de uso oral que contienen bromocriptina en la inhibición posparto de la lactancia, con concentraciones de 1 mg y 2,5 mg, a casos en los que esté médicamente indicado. Además, no se recomienda el uso de estos productos para la supresión habitual de la lactancia o para el alivio de los síntomas del dolor y la congestión mamarias

posparto, que pueden tratarse adecuadamente con intervención no farmacológica o con analgésicos. Por otra parte, debe realizarse una cuidadosa vigilancia de la presión arterial de las pacientes. Si se detecta cualquier síntoma de hipertensión o indicios de toxicidad para el sistema nervioso central, debe suspenderse la administración de bromocriptina;

- El PRAC recomendó también que todas las concentraciones de estos productos estén contraindicadas en pacientes con hipertensión no controlada, trastornos hipertensivos del embarazo (incluidas eclampsia, preeclampsia e hipertensión inducida por el embarazo) e hipertensión posparto y puerperal, así como en pacientes con antecedentes de cardiopatía coronaria u otros problemas cardiovasculares graves o síntomas/antecedentes de trastornos psiquiátricos graves.
- Finalmente, en el caso de medicamentos de uso oral que contienen bromocriptina en la inhibición posparto de la lactancia, con concentraciones de 5 mg y 10 mg, el PRAC es de la opinión de que los beneficios no superan a los riesgos de uso incorrecto y errores de medicación y, por tanto, recomendó que se eliminara esta indicación.

Por tanto, conforme al Artículo 32 de la Directiva 2001/83/CE, el PRAC recomienda la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos que contienen bromocriptina identificados en el anexo I, para los cuales se indican las modificaciones en la información sobre el producto en el Anexo III de la recomendación del PRAC.

El PRAC, en consecuencia, concluyó que la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen bromocriptina para la inhibición posparto de la lactancia señalados en el anexo I continúa siendo favorable, sujeta a los cambios acordados en la información sobre el producto, incluidas las restricciones y las precauciones.

## **Posición del CMDh**

El CMDh, tras estudiar la recomendación del PRAC del 10 de julio de 2014 conforme al artículo 107 duodécimo (1) y (2) de la Directiva 2001/83/CE, alcanzó un acuerdo sobre la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos de uso oral que contienen bromocriptina para la indicación de inhibición posparto de la lactancia, cuyas secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto se incluyen en el anexo III.