

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Le CMD(h), après examen de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) datée du 10 juillet 2014, concernant les médicaments contenant de la bromocriptine, approuve ladite recommandation telle que formulée ci-après:

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant de la bromocriptine (voir Annexe I)

La bromocriptine est utilisée pour prévenir ou supprimer la lactation chez les femmes ayant accouché. Dans l'Union européenne (UE), elle est également utilisée dans le traitement d'autres affections, telles que l'hyperprolactinémie et la maladie de Parkinson; mais ces indications ne relèvent pas du présent examen européen.

Au milieu des années 1990, l'indication relative à la lactation a été retirée aux États-Unis et dans d'autres pays au vu de notifications d'événements indésirables (EI) cardiovasculaires chez des femmes traitées par des médicaments contenant de la bromocriptine destinés à l'inhibition de la lactation. Parallèlement, en France, à la suite d'une enquête nationale de pharmacovigilance qui a montré que des effets indésirables cardiovasculaires du médicament représentaient une proportion importante des EI, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) avait été renforcé par l'introduction de ces effets indésirables.

Une seconde enquête française de pharmacovigilance, finalisée en 2012, a montré une augmentation du taux signalé d'effets indésirables cardiovasculaires graves par comparaison avec la première enquête (5,1 contre 3,36 cas sur 100 000 patientes traitées), malgré le renforcement du RCP en 1994.

Au vu des éléments ci-dessus, et compte tenu de l'utilisation largement répandue de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation, l'ANSM a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la bromocriptine dans cette indication est défavorable et qu'il est dans l'intérêt de l'Union européenne de saisir le PRAC au sujet des médicaments contenant de la bromocriptine utilisés par voie orale indiqués dans l'inhibition de la lactation après l'accouchement et a demandé en juillet 2013 d'émettre une recommandation au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché de ces produits devaient être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

Sécurité

Le PRAC a examiné les données de sécurité issues de toutes les études cliniques réalisées dans le cadre du plan de développement initial et a noté qu'aucun événement indésirable cardiovasculaire, neurologique ou psychiatrique associé à l'administration post-partum de bromocriptine n'a été observé.

Le nombre absolu de cas communiqués postérieurement à la mise sur le marché est faible, notamment compte tenu du fait que la bromocriptine est disponible dans l'UE depuis 1973, avec une exposition importante des patientes; les taux d'incidence globaux sont estimés à 0,005 % à 0,04 %. L'examen des cas fatals a montré que des facteurs de risque étaient présents dans de nombreux cas où l'information était accessible, tels qu'une hypertension grave, des troubles hypertensifs de la grossesse, des antécédents de maladie coronarienne ou d'autres affections cardiovasculaires ainsi que des antécédents d'épisodes psychiatriques. Chez certaines patientes, le développement de convulsions ou d'accident vasculaire cérébral a été précédé de violents maux de tête et/ou de troubles visuels passagers.

L'analyse des rapports de cas tirés de la littérature a été rendue difficile par le peu d'informations disponibles. Cependant, dans certains rapports, des facteurs suggérant une association causale possible sont présents (aucun autre facteur de risque ou de confusion, délai court de survenue (entre 6 heures et 17 jours après l'instauration du traitement pour les cas fatals où l'information était accessible), de-challenge et re-challenge positifs). D'un point de vue pathogène, il est probable que le vasospasme soit responsable de ces événements.

Aucune association causale n'a été trouvée dans les trois études observationnelles ayant examiné le risque de convulsions, (Rothman, 1990) d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires, (Herings, 1995) et d'hypertension (Watson, 1989). Herings et ses collègues ont conclu que les événements cardiovasculaires ou cérébrovasculaires observés pourraient probablement être expliqués par une morbidité préexistante plutôt que par l'utilisation de la bromocriptine. L'étude observant les risques d'hypertension a démontré que, tandis que la bromocriptine ne semblait pas augmenter le risque de provoquer une hypertension après l'accouchement, elle peut aggraver l'hypertension liée à la grossesse déjà existante. Le fait d'éviter l'utilisation élective de ce médicament chez les patientes atteintes d'hypertension liée à la grossesse peut éventuellement constituer une réponse clinique raisonnable à ces observations. Sur la base d'une étude de cas, il a été recommandé d'inclure les antécédents familiaux de pré-éclampsie comme une contre-indication de la bromocriptine après l'accouchement et de surveiller étroitement la pression artérielle, en particulier en cas de maux de tête (Makdassi, 1991).

Suite à l'évaluation de l'ensemble des données, le PRAC a conclu que les contre-indications déjà en place dans la plupart des États membres (EM) étaient valables et doivent être incluses dans les informations sur le produit dans l'ensemble des EM.

En ce qui concerne l'utilisation hors RCP et l'utilisation inadaptée, alors que des taux élevés ont été signalés dans les enquêtes françaises, l'analyse de la base de données de sécurité du titulaire de l'AMM du produit original depuis la première autorisation de mise sur le marché, portant sur la dose et la durée du traitement, a montré des taux bien plus faibles (respectivement 4,2 % et 4,7 %). La seconde enquête menée en France a montré un plus grand nombre d'EI. Cependant, cela peut ne pas refléter une augmentation absolue de l'occurrence de ces événements mais les conséquences d'une modification de la communication après mise sur le marché de ces événements du fait que davantage de femmes qui allaitent ont fait l'objet d'un suivi étroit. Néanmoins, des informations supplémentaires et la sensibilisation des professionnels de santé sont conseillées pour assurer une utilisation sûre du produit. Ces informations peuvent être coordonnées au niveau de chaque État membre. Par ailleurs, il a été noté que l'indication de l'inhibition de la lactation après l'accouchement est dorénavant également approuvée à des dosages élevés, qui ne doivent pas être utilisés pour cette indication. En effet, tel que le prévoit la posologie, une dose administrée ne doit pas dépasser 2,5 mg.

Pour cette raison, le PRAC a estimé qu'il convient de retirer des informations sur le produit aux dosages de 5 mg et 10 mg l'indication d'inhibition de la lactation afin d'éviter toute erreur de médication ou utilisation inadaptée des produits. Cela est considéré comme une mesure de minimisation des risques pour réduire l'utilisation inadaptée du produit.

Il faut garder à l'esprit que la période du post-partum est une période vulnérable comprenant des risques de base d'hypertension, de convulsions, de pré-éclampsie, d'événements psychiatriques et cardiovasculaires/cérébrovasculaires et thrombotiques. Par comparaison avec la période hors grossesse, la période du post-partum de 6 semaines est associée à un risque 3 à 9 fois supérieur d'accident vasculaire cérébral, un risque 3 à 6 fois supérieur d'infarctus du myocarde, un risque 9 à 22 fois supérieur d'événement thromboembolique veineux et il est estimé qu'une dépression survient chez approximativement une femme sur 10 alors qu'il est estimé qu'une à 2 femmes sur 1 000 sont atteintes de psychoses. En outre, dans une partie des cas, des facteurs de risque

importants (tabagisme, obésité, pré-éclampsie, hypertension, antécédents d'épisodes psychiatriques) ont été signalés.

En conclusion, sur la base des informations disponibles, une association causale entre l'utilisation de la bromocriptine et des événements cardiovasculaires, neurologiques ou psychiatriques graves ne peut être exclue. Par conséquent, le PRAC a recommandé que des informations de sécurité soient incluses dans le RCP dans l'ensemble des États membres.

Efficacité

Bien que la plupart des études sur la bromocriptine aient été menées avant 1990, les preuves disponibles issues d'essais cliniques réalisés dans le cadre du plan de développement clinique initial mais aussi de publications de la littérature indiquent que la bromocriptine est efficace dans l'indication actuellement en cours de révision et semble plus efficace que les androgènes, les contraceptifs combinés, les anti-œstrogènes, la pyridoxine, et présente une efficacité similaire à celle d'autres agonistes dopaminergiques, peut-être même supérieure à celle du lisuride. Dans certaines études, la bromocriptine a été associée à une incidence d'effet rebond plus élevée par comparaison avec la cabergoline (dans une étude), et similaire au lisuride, un agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot de seigle.

Dans l'essai clinique évaluant l'efficacité de la bromocriptine vers la fin de la période du post-partum, le traitement a été instauré à des dates couvrant de manière adéquate la fin de la période du post-partum (10 à 13,8 jours après l'accouchement et 38,9 jours à 16,7 semaines après l'accouchement). En tenant compte du mécanisme de régulation de la lactation et des résultats de ces études, le PRAC a estimé que l'efficacité de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation était suffisamment démontrée.

Cependant, bien que les études menées sur des cas de mammite, d'engorgement mammaire et d'engorgement mammaire douloureux montrent une efficacité, les données disponibles limitées ne permettent pas de tirer des conclusions sur l'efficacité de la bromocriptine pour ces indications. Le PRAC a conclu que ces indications ne doivent pas être mentionnées dans les informations sur le produit comme exemples de situations où la bromocriptine pourrait être utilisée.

De plus, étant donné qu'une dose administrée ne doit pas dépasser 2,5 mg dans cette indication, afin de minimiser le risque d'utilisation inadaptée et d'erreur de médication, l'indication de prévention ou de suppression de la lactation doit être retirée des informations sur le produit aux dosages les plus élevés.

Rapport bénéfice/risque

Le PRAC a examiné les données d'efficacité et de sécurité suite à un traitement par voie orale par la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation après l'accouchement, en particulier les données relatives au risque d'événements indésirables cardiovasculaires, neuro-vasculaires et psychiatriques.

Divers événements indésirables ont été signalés, y compris dépression, psychose, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hémorragies intracrâniennes, événements thrombotiques, convulsions, et hypertension. Globalement, si l'on considère l'exposition importante à ce principe actif, le PRAC a estimé que le nombre de cas est faible. Bien que certains facteurs suggèrent une causalité entre les événements et l'utilisation de la bromocriptine, des facteurs de risque indépendants de ces types d'événements sont présents au cours de la période post-partum. Sur la base des données disponibles, le PRAC n'a pu exclure une causalité entre l'utilisation de la bromocriptine et des événements cardiovasculaires, neuro-vasculaires et psychiatriques; ces

événements sont déjà inclus dans les informations sur le produit d'un grand nombre de ces produits.

Des études cliniques et des publications de la littérature ont étayé l'utilisation de la bromocriptine dans la prévention ou la suppression de la lactation physiologique après l'accouchement. Cependant, bien qu'une efficacité ait été suggérée dans le traitement de la mastite et de l'engorgement mammaire douloureux, ces études étaient limitées et n'ont pas constitué une preuve suffisante pour étayer l'inclusion de ces situations comme exemples dans l'indication. Le PRAC a estimé que ce risque potentiel pourrait être atténué en limitant l'utilisation de la bromocriptine aux circonstances où l'allaitement n'est pas possible pour des raisons médicales (telles que décès intra-partum, décès néonatal, infection par le VIH de la mère) et en incluant des contre-indications, des mises en garde et des précautions dans les informations sur le produit, comme c'est déjà le cas dans certains États membres.

Suite à l'évaluation des données pertinentes, le PRAC a recommandé de ne pas utiliser la bromocriptine dans les cas ordinaires de suppression de la lactation ou pour le soulagement des symptômes des douleurs post-partum et de l'engorgement qui peuvent être traités de manière adéquate par une intervention non pharmacologique (telle que le bandage ferme des seins, l'application de glace) et/ou par de simples analgésiques.

De plus, le PRAC a estimé que la contre-indication chez les patientes présentant une hypertension non contrôlée, des troubles hypertensifs de la grossesse (y compris éclampsie, pré-éclampsie ou hypertension liée à la grossesse), une hypertension post-partum et puerpérale, et chez les patientes ayant des antécédents de maladie coronarienne ou d'autre affection cardiovasculaire grave, ou des symptômes/antécédents de troubles psychiatriques graves, laquelle est déjà partiellement en place dans la plupart des États membres, doit être appliquée à l'ensemble des États membres.

Le PRAC a recommandé de surveiller étroitement la pression artérielle, en particulier au cours des premiers jours de traitement et d'inclure une mise en garde conseillant d'interrompre le traitement en cas d'hypertension, douleur thoracique suggestive, de maux de tête graves, progressifs ou incessants (avec ou sans troubles visuels), ou de mise en évidence d'une toxicité pour le système nerveux central, celle-ci devant apparaître dans les informations sur le produit.

Enfin, le PRAC a estimé qu'il convient de retirer des informations sur le produit aux dosages de 5 mg et 10 mg l'indication d'inhibition de la lactation après l'accouchement afin d'éviter toute erreur de médication ou utilisation inadaptée.

D'après ces conclusions, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la bromocriptine demeure favorable sous réserve des modifications apportées aux informations sur le produit, y compris restrictions et mises en garde convenues.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- le PRAC a pris en considération la procédure formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE sur la base des données de pharmacovigilance pour les médicaments contenant de la bromocriptine utilisés par voie orale dans l'inhibition de la lactation après l'accouchement;
- le PRAC a examiné l'ensemble des données disponibles provenant de rapports spontanés de cas individuels, d'essais cliniques, de publications de la littérature et d'autres informations disponibles sur les médicaments contenant de la bromocriptine utilisés par voie orale concernant le risque cardiovasculaire, neurologique et psychiatrique à la suite du traitement dans le cadre de l'inhibition de la lactation après l'accouchement. Le PRAC a estimé la relation

entre l'utilisation des médicaments contenant de la bromocriptine utilisés par voie orale dans l'inhibition de la lactation après l'accouchement et la survenue d'événements indésirables cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques graves. Le PRAC a également considéré les données disponibles sur l'efficacité de ces produits;

- le PRAC a recommandé de limiter l'utilisation des médicaments contenant de la bromocriptine par voie orale dans l'inhibition de la lactation après l'accouchement aux dosages de 1 mg et 2,5 mg aux cas médicalement indiqués. En outre, l'utilisation de ces produits n'est pas recommandée dans les cas ordinaires de suppression de la lactation ou pour le soulagement des symptômes des douleurs post-partum et de l'engorgement qui peuvent être traités de manière adéquate par une intervention non pharmacologique ou par des analgésiques. Par ailleurs, la pression artérielle des patientes doit être soigneusement surveillée. Si des symptômes d'hypertension ou la mise en évidence d'une toxicité pour le système nerveux central sont détectés, l'administration de bromocriptine doit être interrompue;
- de plus, le PRAC a recommandé que tous les dosages de ces produits soient contre-indiqués chez les patientes présentant une hypertension non contrôlée, des troubles hypertensifs de la grossesse (tels que l'éclampsie, la pré-éclampsie ou l'hypertension liée à la grossesse), une hypertension post-partum et puerpérale ainsi que chez les patientes ayant des antécédents de maladie coronarienne ou d'autre affection cardiovasculaire grave, ou des symptômes/antécédents de troubles psychiatriques graves;
- enfin, pour les médicaments contenant de la bromocriptine utilisés par voie orale dans l'inhibition de la lactation après l'accouchement aux dosages de 5 mg et 10 mg, le PRAC est d'avis que les bénéfices ne sont pas supérieurs aux risques d'utilisation inadaptée et d'erreur de médication et, en conséquence, a recommandé la suppression de cette indication.

Dès lors, conformément aux articles 32 de la directive 2001/83/CE, le PRAC recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments contenant de la bromocriptine visés à l'annexe I et pour lesquels les modifications apportées aux informations sur le produit figurent à l'annexe III de la recommandation du PRAC.

Par conséquent, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la bromocriptine utilisés par voie orale dans l'inhibition de la lactation après l'accouchement visés à l'annexe I demeure favorable, sous réserve des modifications convenues apportées aux informations sur le produit, y compris restrictions et mises en garde.

Position du CMD(h)

Le CMD(h), après examen de la recommandation du PRAC datée du 6 mars 2014 conformément à l'article 107 duodecies, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE, a rendu un avis concernant la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la bromocriptine utilisés par voie orale indiqués dans l'inhibition de la lactation après l'accouchement, pour lesquels les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent à l'annexe III.