

II. Melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

A CMDh megvizsgálta a PRAC 2014. július 10-i, a bromokriptin tartalmú gyógyszerekre vonatkozó ajánlását, és egyetértett az alábbiak szerinti ajánlással:

A bromokriptin tartalmú gyógyszerek tudományos értékelésének (lásd I. melléklet) általános összefoglalása

A bromokriptint a laktáció gátlására vagy szuppressziójára alkalmazzák nőknél a szülés után. Az Európai Unióban (EU) egyéb állapotok kezelésére is alkalmazzák, például hiperprolaktinémia és Parkinson-kór esetén; azonban ezek a javallatok nem tartoznak a jelen európai felülvizsgálat hatálya alá.

Az 1990-es évek közepén az Egyesült Államokban és néhány más országban visszavonták a laktáció javallatát a laktáció gátlás céljából bromokriptin tartalmú készítményekkel kezelt nőknél jelentkező kardiovaszkuláris szövődményekről szóló beszámolók fényében. Ezzel egyidőben Franciaországban az első nemzeti farmakovigilanciái vizsgálatot követően, amely azt mutatta, hogy a kardiovaszkuláris gyógyszer-mellékhatások a jelentett nem kívánatos események fontos részéért voltak felelősek, megerősítették az alkalmazási előírást ezen gyógyszer-mellékhatások tekintetében.

Egy második, 2012-ben befejezett, francia nemzeti farmakovigilanciái vizsgálat az alkalmazási előírás 1994-ben végrehajtott megerősítése ellenére a korábbihoz képest a súlyos kardiovaszkuláris gyógyszer-mellékhatások jelentési arányának növekedését igazolta (5,1, illetve 3,36 eset / 100 000 kezelt beteg).

A fentiek fényében, valamint a bromokriptin laktáció gátlás céljából történő, széleskörű alkalmazása miatt az ANSM úgy vélte, hogy a bromokriptin tartalmú készítmények előny-kockázat profilja ebben a javallatban kedvezőtlen, és az Unió érdekében áll, hogy a szájon át adott, posztpartum laktáció gátlásra javallott, bromokriptin tartalmú gyógyszereket a PRAC elé terjesszék, így 2013 júliusában felkérte a PRAC-ot, hogy a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében adjon ajánlást arról, hogy e készítmények forgalomba hozatali engedélyeit fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

Biztonságosság

A PRAC áttekintette az eredeti fejlesztési terv részeként végzett valamennyi klinikai vizsgálatból származó biztonságossági eredményeket, és megállapította, hogy a bromokriptin posztpartum alkalmazásával kapcsolatosan nem figyeltek meg kardiovaszkuláris, neurológiai vagy pszichiátriai szövődményeket.

A forgalomba hozatal után jelentett esetek abszolút száma alacsony, különösen annak a ténynek a tükrében, hogy a bromokriptin 1973 óta van forgalomban az EU-ban, tekintélyes beteg expozíciót eredményezve; a teljes előfordulási gyakoriság becslések szerint 0,005%-0,04% között van. A halálos kimenetelű esetek áttekintése azt igazolta, hogy több esetben, ahol rendelkezésre állt az információ, kockázati tényezők voltak jelen, például súlyos hipertenzió, terhességi hipertenzív betegségek, a kórelőzményben szereplő koronária artéria betegség vagy egyéb kardiovaszkuláris eltérés, valamint korábbi pszichiátriai epizódok. Egyes betegeknél a görcsök vagy a stroke kialakulását súlyos fejfájás és/vagy átmeneti látászavar előzte meg.

A szakirodalomból származó esettanulmányok elemzését akadályozta a korlátozottan rendelkezésre álló információ. Ugyanakkor egyes beszámolókból a lehetséges ok-okozati összefüggésre utaló

tényezők vannak jelen (nincs más kockázati tényező vagy zavaró faktor, rövid idő telt el a kialakulásig [a halálos kimenetelű eseteknél a kezelés megkezdését követően 6 óra és 17 nap között, ahol az információ rendelkezésre állt], pozitív *dechallenge* és *rechallenge*). Patogenetikai szempontból valószínű, hogy a vazospazmus a felelős ezekért az eseményekért.

Nem igazoltak ok-okozati kapcsolatot abban a három megfigyeléses vizsgálatban, amelyben a görcsök (Rothman, 1990), a kardio- és cerebrovaszkuláris események (Herings, 1995) illetve a hipertenzió (Watson, 1989) kockázatát tanulmányozták. Herings és munkatársai arra a következtetésre jutottak, hogy a megfigyelt kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris események feltehetően az előzetesen fennálló morbiditással magyarázhatók, nem pedig a bromokriptin alkalmazásával. A hipertenzió kockázatát figyelemmel kísérendő vizsgálatban azt találták, hogy bár úgy tűnt, a bromokriptin nem növeli a posztpartum hipertenzió kialakulásának kockázatát, súlyosbíthatja a már meglévő terhességi hipertenziót. A terhességi hipertenzióban szenvedő betegek esetében a gyógyszerek elektív alkalmazásának kerülése ésszerű klinikai választ jelenthet ezekre az eredményekre. Egy esettanulmány alapján azt javasolták, hogy a családi anamnézisben szereplő preeklampsziát foglalják bele a posztpartum alkalmazott bromokriptin ellenjavallatai közé, és szorosan ellenőrizték a vérnyomást, különösen fejfájás esetén (Makdassi, 1991).

Valamennyi adat értékelését követően a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a legtöbb tagállamban már érvényben lévő ellenjavallatok érvényesek, és minden tagállamban bele kell illeszteni a terméktájékoztatókba.

Az indikáción túli alkalmazás és a visszaélés vonatkozásában, bár magas arányokról számoltak be a francia vizsgálatokban, az eredeti készítmény forgalomba hozatali engedélye jogosultjának biztonságossági adatbázisán végzett elemzés, amely az első forgalomba hozatali engedély óta eltelt időszakot ölelte fel, és a dózisa és a kezelési időtartamra összpontosított, jóval alacsonyabb arányokat mutatott (4,2%, illetve 4,7%). A Franciaországban végzett második vizsgálat több szövődményről számolt be, ugyanakkor ez nem feltétlenül tükrözi az események előfordulásának abszolút növekedését, hanem inkább az események forgalomba hozatal utáni jelentésében bekövetkezett változás következménye lehet, mivel több szoptató anyát követtek szorosan. Ennek ellenére az egészségügyi szakemberek körében további tájékoztatás és éberség javasolt a készítmény biztonságos alkalmazásának biztosítása érdekében. Ez a tájékoztatás az egyes tagállamok szintjén koordinálható. Ezenfelül megállapították, hogy jelenleg a posztpartum laktáció gátlás javallata olyan nagy hatáserőségekké is engedélyezve lett, amelyek nem alkalmazhatók ebben a javallatban. Ténylegesen az adagolási rend szerint egy beadott dózis nem haladhatja meg a 2,5 mg-ot.

Ezért a PRAC úgy vélte, hogy a készítményekkel kapcsolatos gyógykezelési hibák, illetve visszaélés elkerülése érdekében a laktáció gátlás javallatát törölni kell az 5 mg-os és 10 mg-os hatáserőségek terméktájékoztatóiból. Ez megfelelő kockázatminimalizáló intézkedésnek tartható a készítménnyel való visszaélés csökkentése érdekében.

Figyelembe kell venni, hogy a posztpartum időszak egy sérülékeny periódus, hipertenzió, görcsök, preeklampszia, pszichiátriai események, illetve kardiovaszkuláris/cerebrovaszkuláris és trombotikus események háttérkockázatával. A nem terhes állapothoz képest a 6 hetes posztpartum időszak a *stroke* 3-9-szeres, a miokardiális infarktus 3-6-szoros, a vénás tromboembóliás esemény 9-22-szeres kockázatával jár, valamint becslések szerint depresszió fordul elő 10 nő közül körülbelül egynél, pszichózis pedig 1000 nő közül körülbelül 1-2-nél. Továbbá az esetek egy részében fontos rizikótényezőkről (dohányzás, túlsúly, preeklampszia, hipertenzió, korábbi pszichiátriai epizódok) számoltak be.

Összefoglalva, a rendelkezésre álló információk alapján a bromokriptin alkalmazása és a súlyos kardiovaszkuláris, neurológiai, illetve pszichiátriai szövődmények közötti ok-okozati kapcsolat nem

zárható ki. Ezért a PRAC javasolta, hogy biztonságossági információkat illesszenek bele az alkalmazási előírásba a tagállamokban.

Hatékonyság

Bár a bromokriptinnel végzett vizsgálatok többségét 1990 előtt végezték, az eredeti klinikai fejlesztési terv részeként végzett klinikai vizsgálatokból, valamint a publikált szakirodalomból származó, rendelkezésre álló bizonyítékok arra utalnak, hogy a bromokriptin hatékony a jelenleg felülvizsgálat alatt álló javallatban, és felülmúlta az androgéneket, kombinált fogamzásgátlókat, antiösztrogéneket és a piridoxint, illetve hasonló hatékonyságot mutatott, mint az egyéb dopamin agonisták, bár valószínűleg jobb, mint a lisurid. Egyes vizsgálatokban a bromokriptin a *rebound* fenomén nagyobb gyakoriságával járt a kabergolinhoz képest (egy vizsgálatban), és hasonló volt a lisuridhoz vagy a nem ergot dopamin agonistákhoz.

A késői posztpartum időszakban a bromokriptin hatékonyságát értékelő klinikai vizsgálatban a kezelést olyan időpontban kezdték meg, amely megfelelően lefedte a késői posztpartum időszakot (10-13,8 nappal szülés után, és 38,9 nappal-16,7 héttel szülés után). Figyelembe véve a laktáció szabályozási mechanizmusát és ezen vizsgálatok eredményeit, a PRAC úgy vélte, hogy a bromokriptin hatékonysága a laktáció gátlásában kellő mértékben igazolt.

Ugyanakkor, bár a masztitisz, tej pangás és fájdalmas tej pangás esetén végzett vizsgálatok némi hatékonyságra utaltak, a rendelkezésre álló, korlátozott adatok nem teszik lehetővé, hogy következtetni lehessen a bromokriptin hatékonyságára ezekben a javallatokban. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy ezeket ne említsék meg a terméktájékoztatóban példaként azokra a helyzetekre, amikor a bromokriptin alkalmazható.

Továbbá mivel egy beadott adag nem haladhatja meg a 2,5 mg-ot ebben a javallatban, a visszaélés és a gyógykezelési hiba minimalizálása érdekében a laktáció gátlása vagy szuppressziója javallatot el kell távolítani a nagyobb hatásereőségek terméktájékoztatójából.

Előny-kockázat profil

A PRAC áttekintette a posztpartum laktáció gátlás céljára, szájon át adott bromokriptin kezelésre vonatkozó hatékonysági és biztonságossági adatokat, különösen a kardiovaszkuláris, vaszkuláris neurológiai és pszichiátriai szövődmények kockázatával kapcsolatos adatokat.

Számos nem kívánatos eseményről számoltak be, például depresszióról, pszichózisról, miokardiális infarktusról, *stroke*-ról, intrakraniális vérzésről, trombotikus eseményekről, görcsökről és hipertenzióról. Összességében, figyelembe véve a hatóanyag jelentős expozícióját, a PRAC úgy vélte, hogy az esetek száma alacsony. Bár egyes tényezők ok-okozati kapcsolatra utaltak a bromokriptin és az események között, az ilyen típusú események független kockázati tényezői állnak fenn a posztpartum időszakban. A rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC nem tudta kizárni az ok-okozati kapcsolatot a bromokriptin alkalmazása, valamint a kardiovaszkuláris, neurovaszkuláris, illetve pszichiátriai események között; ezek már szerepelnek a készítmények számos terméktájékoztatójában.

A klinikai vizsgálatok és a publikált szakirodalom alátámasztotta a bromokriptin alkalmazását a posztpartum időszakban a fiziológiás laktáció gátlásában vagy szuppressziójában. Ugyanakkor, bár némi hatékonyságra utaltak a masztitisz és a fájdalmas tej pangás kezelésében, ezek a vizsgálatok korlátozottak voltak, és nem szolgáltak elégséges bizonyítékokkal, hogy alátámasszák e helyzetek példaként történő felhasználását a javallatban. A PRAC azon a véleményen volt, hogy ez a lehetséges kockázat csökkenthető a bromokriptin alkalmazásának azokra a körülményekre korlátozásával, amikor a szoptatás orvosi indok (például intrapartum halálozás, neonatális halálozás, az anya HIV fertőzése)

miatt nem lehetséges, továbbá ellenjavallatok, figyelmeztetések és óvintézkedések terméktájékoztatóba történő beillesztése révén, ahogy az az egyes tagállamokban már megtörtént.

A releváns adatok értékelését követően a PRAC javasolta, hogy ne alkalmazzák a bromokriptint a laktáció rutin szuppressziójára vagy a posztpartum fájdalom és pangás csillapítására, amely megfelelően kezelhető nem farmakológiai beavatkozásokkal (például szoros melltartó, jegelés) és/vagy egyszerű fájdalomcsillapítókkal.

Ezenfelül a PRAC azon a véleményen volt, hogy a kontrollálatlan hipertenzióban, terhességi hipertenzív betegségeken (például eklampszia, preeklampszia vagy terhesség indukált hipertenzió), posztpartum és gyermekágyi hipertenzióban szenvedő betegeknél, valamint olyan betegek esetén, akiknek a kórelőzményében koronária artéria betegség vagy egyéb súlyos kardiovaszkuláris eltérések szerepelnek, illetve súlyos pszichiátriai betegségek tünetei vagy előzménye esetén a legtöbb tagállamban már részben érvényben lévő ellenjavallatokat minden tagállamban meg kell valósítani.

A PRAC javasolta, hogy szorosan ellenőrizzék a vérnyomást, különösen a kezelés első napjaiban, valamint egy figyelmeztetést, amely a kezelés felfüggesztésére hívja fel a figyelmet hipertenzió, jellemző mellkasi fájdalom, súlyos, progresszív vagy nem szűnő fejfájás (látászavarokkal vagy anélkül), illetve központi idegrendszeri toxicitás jele esetén, és ezt tükrözni kell a terméktájékoztatóban.

Végül a PRAC úgy vélte, hogy a gyógykezelési hibák és a visszaélés elkerülése érdekében a posztpartum laktáció gátlás javallatát törölni kell az 5 mg-os és 10 mg-os hatáserősségek terméktájékoztatóiból.

Ezen következtetések alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a bromokriptin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató módosításai mellett, beleértve a megegyezés szerinti korlátozásokat és figyelmeztetéseket.

A PRAC ajánlás indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a posztpartum laktáció gátlás céljából szájon át adott, bromokriptin tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, a farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást;
- A PRAC áttekintette a forgalomba hozatal utáni spontán esetbeszámolókból, klinikai vizsgálatokból, publikált szakirodalomból rendelkezésre álló adatok összességét és az egyéb rendelkezésre álló információkat a szájon át adott bromokriptin tartalmú gyógyszerek vonatkozásában a posztpartum laktáció gátlás céljából történt kezelést követő kardiovaszkuláris, neurológiai és pszichiátriai kockázat kapcsán. A PRAC megvizsgálta a posztpartum laktáció gátlása céljából szájon át adott, bromokriptin tartalmú gyógyszerek alkalmazása és a súlyos kardiovaszkuláris, neurológiai és pszichiátriai szövődmények közötti kapcsolatot. A PRAC továbbá megvizsgálta a készítmények hatékonyságára vonatkozóan rendelkezésre álló adatokat;
- A PRAC javasolta az 1 mg és 2,5 mg hatáserősségű, posztpartum laktáció gátlás céljából szájon át adott, bromokriptin tartalmú gyógyszerek alkalmazásának korlátozását azokra a helyzetekre, ahol ez orvosilag javallott. Ezenfelül ezen készítmények alkalmazása nem javasolt a laktáció rutin szuppressziójára vagy a posztpartum fájdalom és pangás tüneteinek csillapítására, amelyek megfelelően kezelhetők nem farmakológiai beavatkozásokkal vagy fájdalomcsillapítókkal. Továbbá a betegek vérnyomását gondosan ellenőrizni kell. Amennyiben hipertenzió tünetei vagy központi idegrendszeri toxicitás jelei jelentkeznek, a bromokriptin alkalmazását fel kell függeszteni;

- Ezenfelül a PRAC javasolta, hogy a készítmények minden hatáserőssége legyen ellenjavallt kontrollálatlan hipertenzióban, terhességi hipertenzív betegségekből (például eklampszia, preeklampszia vagy terhesség által kiváltott hipertenzió), posztpartum és gyermekágyi hipertenzióban szenvedő betegeknél, valamint olyan betegek esetén, akiknek a kórelőzményében koronária artéria betegség vagy egyéb súlyos kardiovaszkuláris eltérések szerepelnek, illetve súlyos pszichiátriai betegségek tüneteinek vagy előzménye esetén;
- Végül az 5 mg és 10 mg hatáserősségű, posztpartum laktáció gátlás céljából szájon át adott, bromokriptin tartalmú gyógyszerek vonatkozásában a PRAC azon a véleményen van, hogy az előnyök nem haladják meg a visszaélés és a gyógykezelési hiba kockázatát, és ezért javasolta, hogy ezt a javallatot töröljék.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 32. cikkével összhangban a PRAC javasolja a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek módosítását az I. mellékletben azonosított összes, bromokriptin tartalmú gyógyszer esetében, amelyhez a terméktájékoztató módosításai a PRAC ajánlás III. mellékletében található.

Következésképpen a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az I. mellékletben felsorolt, posztpartum laktáció gátlás céljából szájon át adott, bromokriptin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai mellett, beleértve a korlátozásokat és figyelmeztetéseket.

CMDh álláspont

A CMDh a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének (1) és (2) bekezdése alapján megvizsgálta a PRAC 2014. július 10-i ajánlását, és kialakította álláspontját a posztpartum laktáció gátlására javallott, szájon át adott, bromokriptin tartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyei feltételeinek módosításáról, amelyhez az alkalmazási előírások és a betegtájékoztató releváns részeit a III. melléklet tartalmazza.