

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Il gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano (CMDh), avendo esaminato la raccomandazione del comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) del 10 luglio 2014 riguardante i medicinali contenenti bromocriptina, la condivide come nel seguito indicato.

Sintesi generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti bromocriptina (vedere Allegato I)

Bromocriptina è usata per prevenire o bloccare la lattazione nelle donne che hanno partorito. Nell'Unione europea (UE) è anche usata per il trattamento di altre affezioni, tra cui iperprolattinemia e morbo di Parkinson. Tuttavia, tali indicazioni esulano dal campo di applicazione del presente riesame a livello europeo.

A metà degli anni 1990 l'indicazione relativa alla lattazione è stata ritirata negli Stati Uniti e in alcuni altri paesi in seguito a segnalazioni di eventi avversi a livello cardiovascolare in donne trattate con prodotti contenenti bromocriptina per inibire la lattazione. Parallelamente, in Francia, dopo una prima indagine nazionale sulla farmacovigilanza, da cui è emerso che le reazioni avverse ai farmaci di natura cardiovascolare rappresentavano una percentuale importante degli eventi avversi riferiti, il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) era stato reso più severo in relazione a dette reazioni avverse.

Una seconda indagine sulla farmacovigilanza, portata a termine in Francia nel 2012, ha evidenziato un aumento del numero di segnalazioni di gravi reazioni avverse al farmaco di tipo cardiovascolare rispetto alla precedente indagine (5,1 rispetto a 3,36 casi / 100 000 pazienti trattati), nonostante le modifiche apportate all'RCP nel 1994.

Alla luce di quanto precede e considerato l'uso diffuso di bromocriptina per l'inibizione della lattazione, l'agenzia francese per i medicinali (ANSM) ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti bromocriptina per questa indicazione non fosse favorevole e che rientrasse nell'interesse dell'Unione deferire al PRAC i medicinali contenenti bromocriptina per uso orale indicati nell'inibizione della lattazione post-partum. Nel luglio 2013 ha pertanto richiesto al PRAC di formulare una raccomandazione ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE sull'opportunità di mantenere, variare, sospendere o ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Sicurezza

Il PRAC ha rivisto i risultati relativi alla sicurezza ottenuti da tutti gli studi clinici condotti nell'ambito del piano di sviluppo iniziale, osservando che non sono stati rilevati eventi avversi cardiovascolari, neurologici o psichiatrici in associazione alla somministrazione di bromocriptina post-partum.

Il numero assoluto di casi riferiti nel periodo di post-immissione in commercio è basso, specialmente se si considera che bromocriptina è disponibile nell'UE dal 1973, con una consistente esposizione di pazienti: nel complesso si stimano tassi di incidenza compresi tra lo 0,005 % e lo 0,04 %. Dal riesame degli esiti letali è emerso che in molti dei casi per i quali erano disponibili informazioni erano presenti fattori di rischio tra cui grave ipertensione, disturbi ipertensivi della gravidanza, anamnesi di coronaropatia o di altre affezioni cardiovascolari oltre che episodi psichiatrici. In alcune pazienti l'insorgenza di convulsioni o ictus è stata preceduta da grave cefalea e/o disturbi transitori della vista.

L'analisi dei casi riferiti in letteratura è stata limitata dalla scarsità di informazioni disponibili. Tuttavia, in alcune segnalazioni sono presenti fattori che suggeriscono una possibile associazione causale [in

assenza di altri fattori di rischio o fattori confondenti, insorgenza rapida (da 6 ore a 17 giorni dall'avvio della terapia nei casi letali per i quali erano disponibili informazioni), esiti positivi della sospensione e della ripresa dell'esposizione al farmaco (dechallenge e rechallenge)]. Dal punto di vista patogenetico, è probabile che la responsabilità di questi eventi sia riconducibile a vasospasmo.

Non è stata accertata un'associazione causale nei tre studi osservazionali che hanno esaminato il rischio di convulsioni (Rothman, 1990), eventi cardio- e cerebrovascolari (Herings, 1995) e ipertensione (Watson, 1989). Herings e colleghi hanno concluso che gli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari osservati potrebbero spiegarsi con morbidità pre-esistenti anziché essere ricondotti all'uso di bromocriptina. Dallo studio sui rischi di ipertensione è emerso che bromocriptina, pur non incrementando all'apparenza il rischio di induzione dell'ipertensione postpartum, può tuttavia aggravare l'ipertensione da gravidanza eventualmente già in atto. Una risposta clinica ragionevole a tali evidenze potrebbe essere quella di evitare l'uso elettivo di questo medicinale nelle pazienti con ipertensione da gravidanza. In base a un caso segnalato, è stato raccomandato di inserire un'anamnesi familiare di pre-eclampsia tra le controindicazioni all'uso di bromocriptina nel post-partum e di monitorare da vicino la pressione, soprattutto in presenza di cefalea (Makdassi, 1991).

Dopo aver valutato tutti i dati, il PRAC ha concluso che le controindicazioni già adottate nella maggior parte degli Stati membri sono valide e devono essere inserite nelle informazioni sul prodotto in tutti gli Stati membri.

Quanto all'uso e all'abuso dei medicinali "off label", nonostante le percentuali elevate riferite nelle indagini francesi, l'analisi della banca dati sulla sicurezza del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto originario ha fornito tassi di gran lunga inferiori (4,2 % e 4,7 % rispettivamente). Tale analisi, concentrata su dose e durata del trattamento, contiene informazioni riferite al periodo compreso tra il rilascio della prima autorizzazione all'immissione in commercio e l'epoca attuale. Nell'ambito della seconda indagine condotta in Francia si è registrato un maggior numero di eventi avversi, che tuttavia potrebbe non rispecchiare un aumento assoluto dell'incidenza di tali eventi bensì essere la conseguenza di modifiche alla segnalazione post-immissione in commercio degli stessi, dal momento che un maggior numero di madri in allattamento è stato sottoposto a stretto monitoraggio. Nonostante ciò, per garantire un uso sicuro del medicinale si consiglia di fornire ulteriori informazioni agli operatori sanitari e di attivare interventi di sensibilizzazione. Tali iniziative di informazione possono essere coordinate a livello di singoli Stati membri. Si è inoltre osservato che al momento l'indicazione per l'inibizione della lattazione nel post-parto è approvata anche per dosaggi elevati, che al contrario non dovrebbero essere consentiti per tale indicazione. Secondo la posologia, infatti, non devono essere somministrate dosi superiori a 2,5 mg.

Per tale ragione il PRAC ha ritenuto che, onde evitare errori terapeutici o un abuso dei medicinali, l'indicazione dell'inibizione della lattazione deve essere eliminata dalle informazioni sul prodotto nei dosaggi di 5 mg e 10 mg. Questa è considerata una misura di riduzione del rischio appropriata per limitare l'abuso del medicinale.

Si rammenta che il post-partum è un periodo delicato, nel quale le pazienti sono esposte ai seguenti rischi di fondo: ipertensione, convulsioni, pre-eclampsia, eventi psichiatrici, eventi cardiovascolari/cerebrovascolari e trombotici. Rispetto allo stato di non gravidanza, il periodo di 6 settimane successivo al parto è associato a un rischio da 3 a 9 volte maggiore di ictus, da 3 a 6 volte maggiore di infarto del miocardio, da 9 a 22 volte maggiore di eventi tromboembolici venosi, mentre si stima che circa 1 donna su 10 soffra di depressione e circa 1-2 donne su 1 000 siano soggette a psicosi. Inoltre, in alcuni di questi casi sono stati riferiti importanti fattori di rischio (fumo, obesità, pre-eclampsia, ipertensione, anamnesi di episodi psichiatrici).

In conclusione, in base alle informazioni disponibili, non si può escludere un nesso causale tra l'uso di bromocriptina e la comparsa di gravi eventi cardiovascolari, neurologici o psichiatrici. Pertanto, il PRAC ha raccomandato di inserire informazioni sulla sicurezza nell'RCP in tutti gli Stati membri.

Efficacia clinica

Benché la maggior parte delle ricerche condotte con bromocriptina siano state realizzate prima del 1990, le prove disponibili derivate da studi clinici effettuati nell'ambito del piano originale di sviluppo clinico oltre che dalla letteratura pubblicata suggeriscono che bromocriptina è efficace nell'indicazione attualmente in esame e all'apparenza risulta superiore ad androgeni, a combinazioni di contraccettivi, antiestrogeni e piridossina, mentre avrebbe un'efficacia simile a quella di altri agonisti della dopamina, se non addirittura migliore nel caso di lisuride. In alcuni studi bromocriptina è stata associata a una più elevata incidenza del fenomeno di rebound rispetto a cabergolina (in uno studio) e a un'incidenza simile a lisuride o agli agonisti dopaminergici non derivati dell'ergot.

Nello studio clinico che valutava l'efficacia di bromocriptina nell'ultima fase del post-partum, il trattamento è stato avviato in tempi che coprivano adeguatamente questa fase (da 10 a 13,8 giorni dopo il parto e da 38,9 giorni a 16,7 settimane dopo il parto). Considerando il meccanismo di regolazione della lattazione e i risultati di tali studi, il PRAC ha ritenuto che l'efficacia di bromocriptina nell'inibizione della lattazione fosse sufficientemente dimostrata.

Tuttavia, benché gli studi condotti su mastite, ingorgo mammario e ingorgo mammario doloroso suggeriscano una certa efficacia, i limitati dati disponibili non consentono di accertare l'efficacia di bromocriptina in queste indicazioni. Il PRAC è giunto quindi alla conclusione che tali affezioni non debbano essere menzionate nelle informazioni sul prodotto come esempi di situazioni in cui è possibile utilizzare bromocriptina.

Inoltre, poiché in questa indicazione la dose somministrata non deve essere superiore a 2,5 mg, per ridurre al minimo il rischio di abuso ed errore terapeutico l'indicazione "prevenzione o soppressione della lattazione" deve essere eliminata dalle informazioni sul prodotto dei dosaggi superiori.

Rapporto rischi/benefici

Il PRAC ha riesaminato i dati relativi all'efficacia e alla sicurezza dopo una terapia orale con bromocriptina per l'inibizione della lattazione nel post-partum, in particolare i dati riguardanti il rischio di eventi avversi a livello cardiovascolare, neurovascolare e psichiatrico.

Sono stati riferiti vari eventi avversi, tra cui depressione, psicosi, infarto del miocardio, ictus, emorragia intracranica, eventi trombotici, convulsioni e ipertensione. Nel complesso, considerando la notevole esposizione a questo principio attivo, il PRAC è del parere che il numero dei casi segnalati sia basso. Nonostante alcuni fattori suggeriscano l'esistenza di un nesso causale tra la comparsa degli eventi e l'assunzione di bromocriptina, nel periodo post-partum sono presenti fattori di rischio indipendenti per questo genere di eventi. In base ai dati disponibili, tuttavia, il PRAC non ha potuto escludere l'esistenza di un nesso causale tra l'uso di bromocriptina e la comparsa di eventi cardiovascolari, neurovascolari e psichiatrici. Tali evenienze sono già elencate in molte informazioni sul prodotto dei medicinali interessati.

Gli studi clinici e la letteratura pubblicata sono favorevoli all'uso di bromocriptina per prevenire e sopprimere la lattazione fisiologica nel periodo successivo al parto. Tuttavia, nonostante sia stata suggerita una certa efficacia nel trattamento della mastite e dell'ingorgo mammario doloroso, tali studi erano limitati e non offrivano una prova adeguata a sostegno dell'inclusione di tali evenienze come esempi nell'indicazione. Il PRAC era del parere che questo rischio potenziale potesse essere mitigato

limitando l'uso di bromocriptina ai casi in cui l'allattamento al seno non sia possibile per ragioni mediche (come morte intra-partum, morte neonatale, infezione da HIV della madre) e inserendo controindicazioni, avvertenze e precauzioni d'impiego nelle informazioni sul prodotto, come già avviene in alcuni Stati membri.

Dopo aver valutato i dati pertinenti, il PRAC ha raccomandato di non utilizzare bromocriptina per la soppressione routinaria della lattazione o per alleviare i sintomi del dolore e dell'ingorgo mammario post-partum, che possono essere adeguatamente trattati con interventi non farmacologici (come un robusto sostegno del seno e l'applicazione di ghiaccio) e/o con semplici analgesici.

Inoltre, il PRAC era del parere che la controindicazione, già parzialmente in uso nella maggior parte degli Stati membri, per le pazienti con ipertensione non controllata, disturbi ipertensivi della gravidanza (tra cui eclampsia, pre-eclampsia o ipertensione da gravidanza), ipertensione nel post-partum e nel puerperio, oltre che per le pazienti con un'anamnesi di coronaropatia o con altre gravi affezioni cardiovascolari pregresse ovvero con sintomi o con un'anamnesi di gravi disturbi psichiatrici, dovesse essere introdotta in tutti gli Stati membri.

Il PRAC ha raccomandato di monitorare rigorosamente la pressione sanguigna, soprattutto nei primi giorni di terapia, e di inserire nelle informazioni sul prodotto l'avvertenza di interrompere il trattamento in caso di ipertensione, dolore toracico suggestivo, cefalea grave, progressiva o non remittente (con o senza disturbi della vista), o in presenza di segni di tossicità del sistema nervoso centrale.

Infine, il PRAC ha ritenuto che, per evitare errori terapeutici o un abuso del medicinale, l'indicazione dell'inibizione della lattazione post-partum debba essere eliminata dalle informazioni sul prodotto dei dosaggi di 5 mg e 10 mg.

Alla luce di tali elementi, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di bromocriptina rimane favorevole, purché siano introdotte alcune modifiche alle informazioni sul prodotto, tra cui le limitazioni e le avvertenze concordate.

Motivi della raccomandazione PRAC

Considerato che

- il PRAC ha tenuto conto della procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE derivante dai dati di farmacovigilanza per i medicinali contenenti bromocriptina per uso orale indicati nell'inibizione della lattazione nel post-partum;
- il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili tratti da segnalazioni spontanee di casi nel periodo post-immissione in commercio, studi clinici, letteratura pubblicata e altre informazioni disponibili sui medicinali contenenti bromocriptina per uso orale per quanto riguarda il rischio cardiovascolare, neurologico e psichiatrico in seguito a trattamento ai fini dell'inibizione della lattazione post-partum. Il PRAC ha tenuto conto della correlazione tra l'assunzione di medicinali contenenti bromocriptina per uso orale nell'inibizione della lattazione post-partum e l'incidenza di gravi eventi avversi di tipo cardiovascolare, neurologico e psichiatrico. Il PRAC ha inoltre tenuto conto dei dati disponibili sull'efficacia di tali prodotti;
- il PRAC ha raccomandato di limitare l'uso dei medicinali contenenti bromocriptina per uso orale nell'inibizione della lattazione post-partum con dosaggi di 1 mg e di 2,5 mg ai casi prescritti dal medico. Inoltre, l'uso di questi prodotti non è raccomandato per la soppressione routinaria della lattazione né per alleviare i sintomi del dolore e dell'ingorgo mammario post-parto, che possono essere adeguatamente trattati con un intervento non farmacologico o con analgesici. Inoltre, la pressione sanguigna delle pazienti deve essere attentamente monitorata. Nell'eventualità in cui

siano rilevati sintomi di ipertensione o segni di tossicità a carico del sistema nervoso centrale, la somministrazione di bromocriptina dev'essere interrotta;

- inoltre, il PRAC ha raccomandato di controindicare tutti i dosaggi di tali medicinali nelle pazienti con ipertensione non controllata, disturbi ipertensivi della gravidanza (tra cui eclampsia, pre-eclampsia o ipertensione indotta da gravidanza), ipertensione nel post-partum e nel puerperio, oltre che nelle pazienti con un'anamnesi di coronaropatia o con altre gravi affezioni cardiovascolari pregresse ovvero con sintomi o un'anamnesi di gravi disturbi psichiatrici;
- infine, per quanto concerne i medicinali contenenti bromocriptina per uso orale nell'inibizione della lattazione post-partum ai dosaggi di 5 mg e 10 mg, il PRAC è del parere che il beneficio non sia superiore al rischio di abuso e di errore terapeutico e, pertanto, ha raccomandato di eliminare questa indicazione.

Di conseguenza, in conformità dell'articolo 32 della direttiva 2001/83/CE, il PRAC raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali contenenti bromocriptina di cui all'allegato I. Per tali medicinali, le modifiche alle informazioni sul prodotto figurano nell'allegato III della raccomandazione del PRAC.

Il PRAC ha pertanto concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti bromocriptina orale nell'inibizione della lattazione post-partum riportati nell'allegato I rimane favorevole, purché siano apportate le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto, comprese le limitazioni e le avvertenze.

Posizione del CMDh

Il CMDh, in considerazione della raccomandazione del PRAC del 10 luglio 2014 a norma dell'articolo 107 *duodecies*, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE, ha raggiunto una posizione in merito alla variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti bromocriptina per uso orale indicati nell'inibizione post-partum della lattazione. Le sezioni pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo di detti medicinali figurano nell'allegato III.