

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Gelet op de aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van 10 juli 2014 met betrekking tot de bromocriptine-bevattende geneesmiddelen, stemt de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) als volgt in met genoemde aanbeveling:

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen die bromocriptine bevatten (zie bijlage I)

Bromocriptine wordt gebruikt voor het voorkomen of onderdrukken van lactatie bij vrouwen die zijn bevallen. In de Europese Unie (EU) wordt het middel ook gebruikt voor de behandeling van andere aandoeningen, zoals hyperprolactinemie en de ziekte van Parkinson; deze indicaties vallen echter buiten het toepassingsgebied van deze Europese beoordeling.

In het midden van de jaren 90 werd de indicatie van lactatie in de Verenigde Staten en enkele andere landen ingetrokken vanwege meldingen van cardiovasculaire bijwerkingen bij vrouwen die waren behandeld met bromocriptine-bevattende producten om de lactatie te remmen. Tegelijkertijd was in Frankrijk de samenvatting van de productkenmerken (SPC) met betrekking tot deze bijwerkingen versterkt na een eerste nationaal geneesmiddelenbewakingsonderzoek waaruit bleek dat cardiovasculaire bijwerkingen een belangrijk deel van de gemelde bijwerkingen uitmaakten.

Een tweede Frans nationaal geneesmiddelenbewakingsonderzoek, dat in 2012 werd afgerond, liet een toename in het aantal meldingen van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen zien ten opzichte van het eerste (5,1 tegen 3,36 gevallen per 100 000 behandelde patiënten), ondanks de versterking van de SPC in 1994.

In het licht van het bovenstaande en gezien het wijdverbreide gebruik van bromocriptine bij lactatieremming was het ANSM van oordeel dat de baten/risicoverhouding van bromocriptine-bevattende producten in deze indicatie ongunstig is en dat het in het belang van de Europese Unie is de bromocriptine-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik met als indicatie post-partumremming van lactatie naar het PRAC te verwijzen en verzocht het ANSM het PRAC in juli 2013 een aanbeveling krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG te geven over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van deze producten moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Veiligheid

Het PRAC beoordeelde de veiligheidsresultaten van alle klinische onderzoeken die in het kader van het eerste ontwikkelingsplan waren uitgevoerd en merkte op dat er geen cardiovasculaire, neurologische of psychiatrische bijwerkingen die verband hielden met post-partumtoediening van bromocriptine werden waargenomen.

Het absolute aantal gemelde gevallen na het in de handel brengen is laag, vooral gezien het feit dat bromocriptine al sinds 1973 in de EU verkrijgbaar is met een aanzienlijke blootstelling van patiënten; de totale incidentiepercentages worden geschat op 0,005% tot 0,04%. Uit de beoordeling van de fatale gevallen bleek dat bij veel van de gevallen waarbij de informatie beschikbaar was, risicofactoren aanwezig waren, zoals ernstige hypertensie, hypertensieaandoeningen als gevolg van zwangerschap, een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte of een andere cardiovasculaire aandoening, alsook een voorgeschiedenis van psychiatrische episoden. Bij sommige patiënten werd het optreden van aanvallen

of beroerte voorafgegaan door ernstige hoofdpijn en/of tijdelijke stoornissen van het gezichtsvermogen.

De analyse van case reports uit de literatuur werd belemmerd door de beperkte beschikbare informatie. In sommige case reports is echter sprake van factoren die wijzen op een mogelijk causaal verband (geen andere risicofactor of versturende variabelen, korte tijd tot optreden (tussen 6 uur en 17 dagen na aanvang behandeling voor de fatale gevallen waarbij de informatie beschikbaar was), positieve deprovocatie en herprovocatie). Vanuit pathogeen oogpunt is het waarschijnlijk dat vasospasme verantwoordelijk is voor deze voorvallen.

Er werd geen causaal verband aangetoond in de drie observationele onderzoeken naar het risico van aanvallen Rothman, 1990), cardio- en cerebrovasculaire voorvallen (Herings, 1995) en hypertensie (Watson, 1989). Herings et al. concludeerden dat de waargenomen cardiovasculaire of cerebrovasculaire voorvallen waarschijnlijk konden worden verklaard door reeds bestaande ziekte en niet door het gebruik van bromocriptine. Uit het onderzoek waarin werd gekeken naar de risico's van hypertensie bleek dat, hoewel bromocriptine het risico op de inductie van post-partumhypertensie niet leek te verhogen, het wel reeds bestaande zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie kan verergeren. Een redelijke klinische reactie op deze bevindingen zou kunnen bestaan uit vermijding van het electieve gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie. Op grond van een case report werd aanbevolen een familiale voorgeschiedenis van pre-eclampsie op te nemen als contra-indicatie van bromocriptine in de post-partumperiode en de bloeddruk nauwlettend te bewaken, in het bijzonder in geval van hoofdpijn (Makdassi, 1991).

Na beoordeling van alle gegevens kwam het PRAC tot de conclusie dat de contra-indicaties die in de meeste lidstaten al van kracht waren, geldig waren en in alle lidstaten in de productinformatiedocumenten moeten worden opgenomen.

Hoewel in de Franse onderzoeken hoge percentages werden gerapporteerd, kwamen met betrekking tot off-labelgebruik en -misbruik uit de analyse van de veiligheidsdatabase van de houder van de handelsvergunning van het oorspronkelijke geneesmiddel over de periode sinds de eerste handelsvergunning werd verleend, gericht op de dosis en de behandelingsduur, veel lagere percentages naar voren (respectievelijk 4,2% en 4,7%). In het tweede, in Frankrijk uitgevoerde onderzoek werd een hoger aantal bijwerkingen vastgesteld. Mogelijk betekent dit echter geen absolute toename in het optreden van deze voorvallen, maar komt dit door een verandering in het melden na het in de handel brengen van deze voorvallen omdat meer borstvoeding gevende moeders nauwlettend werden gevolgd. Desalniettemin is meer informatievoorziening en voorlichting aan de professionele zorgverleners raadzaam om een veilig gebruik van het product te waarborgen. Deze informatie kan per lidstaat worden gecoördineerd. Bovendien werd opgemerkt dat op dit moment de indicatie lactatieremming in de post-partumperiode ook in hoge sterkten was goedgekeurd, die voor deze indicatie niet mogen worden gebruikt. Volgens het doseringsvoorschrift mag één gegeven dosis namelijk niet hoger zijn dan 2,5 mg.

Daarom was het PRAC van oordeel dat, ter voorkoming van medicatiefouten of misbruik van de producten, de indicatie van remming van lactatie moet worden verwijderd uit de productinformatie van de sterkten van 5 mg en 10 mg. Dit wordt beschouwd als een passende risicobeperkende maatregel om misbruik van het product te verminderen.

Het mag niet uit het oog worden verloren dat de post-partumperiode een kwetsbare periode is met achtergrondrisico's op hypertensie, convulsies, pre-eclampsie, psychiatrische voorvallen en cardiovasculaire/cerebrovasculaire en trombotische voorvallen. Vergeleken met de niet-zwangere toestand gaat de periode van 6 weken post-partum gepaard met een 3- tot 9-voudig risico op beroerte, een 3- tot 6-voudig risico op myocardinfarct, een 9- tot 22-voudig risico op veneuze trombo-embolische voorvallen en komt depressie naar schatting bij ongeveer 1 op de 10 vrouwen voor, terwijl

psychose naar schatting bij ongeveer 1-2 op de 1000 vrouwen voorkomt. Bovendien werden bij een deel van de gevallen belangrijke risicofactoren (roken, obesitas, pre-eclampsie, hypertensie, voorgeschiedenis van psychiatrische episoden) gemeld.

Concluderend kan worden gesteld dat op grond van de beschikbare informatie een causaal verband tussen het gebruik van bromocriptine en ernstige cardiovasculaire, neurologische of psychiatrische voorvallen niet kan worden uitgesloten. Het PRAC deed daarom de aanbeveling in alle lidstaten veiligheidsinformatie op te nemen in de SPC.

Werkzaamheid

Hoewel de meeste onderzoeken met bromocriptine vóór 1990 zijn uitgevoerd, wijst het beschikbare bewijs uit klinische proeven die zijn uitgevoerd in het kader van het oorspronkelijke klinische ontwikkelingsplan en uit de gepubliceerde literatuur erop dat bromocriptine werkzaam is in de indicatie die momenteel wordt beoordeeld en bleek het superieur aan androgenen, combinatieanticonceptiva, anti-oestrogenen, pyridoxine, en even werkzaam als andere dopamine-agonisten, hoewel mogelijk beter dan lisuride. In enkele onderzoeken ging bromocriptine gepaard met een hogere incidentie van reboundfenomeen vergeleken met cabergoline (in één onderzoek), en vergelijkbaar aan lisuride of niet-ergotdopamineagonist.

In de klinische proef ter beoordeling van de werkzaamheid van bromocriptine in de late post-partumperiode werd de behandeling gestart op tijdstippen die afdoende de late post-partumperiode bestreken (10 tot 13,8 dagen post-partum en 38,9 dagen tot 16,7 weken post-partum). Ten aanzien van het mechanisme van de regulatie van lactatie en de resultaten van deze onderzoeken achtte het PRAC de werkzaamheid van bromocriptine bij lactatieremming voldoende aangetoond.

Hoewel uit de onderzoeken uitgevoerd bij mastitis, stuwingspijn en pijnlijke stuwingspijn enige werkzaamheid bleek, kunnen op grond van de beperkte beschikbare gegevens geen conclusies worden getrokken over de werkzaamheid van bromocriptine in deze indicaties. Het PRAC concludeerde dat deze niet mogen worden genoemd in de productinformatie als voorbeelden van situaties waarin bromocriptine kan worden gebruikt.

Aangezien in deze indicatie één toedienende dosis niet meer dan 2,5 mg mag bevatten om het risico op misbruik en medicatiefouten te minimaliseren, moet daarnaast de indicatie voorkoming of onderdrukking van lactatie worden verwijderd uit de productinformatie van de hogere sterkten.

Baten/risicoverhouding

Het PRAC beoordeelde de werkzaamheids- en veiligheidsgegevens na orale behandeling met bromocriptine bij post-partumremming van lactatie, in het bijzonder gegevens met betrekking tot het risico op cardiovasculaire, vasculaire neurologische en psychiatrische bijwerkingen.

Er zijn diverse bijwerkingen gemeld, waaronder depressie, psychose, myocardinfarct, beroerte, intracraniele bloeding, trombotische voorvallen, convulsies en hypertensie. Over het geheel genomen beschouwde het PRAC het aantal gevallen als laag gezien de aanzienlijke blootstelling aan deze werkzame stof. Hoewel enkele factoren wezen op causaliteit van de voorvallen met bromocriptine, is er sprake van onafhankelijke risicofactoren voor deze typen voorvallen in de post-partumperiode. Op grond van de beschikbare gegevens kon het PRAC causaliteit tussen het gebruik van bromocriptine en cardiovasculaire, neurovasculaire en psychiatrische voorvallen niet uitsluiten; deze zijn reeds opgenomen in veel productinformatiedocumenten voor deze producten.

Klinische onderzoeken en gepubliceerde literatuur ondersteunden het gebruik van bromocriptine bij het voorkomen of onderdrukken van fysiologische lactatie in de post-partumperiode. Hoewel er enige

aanwijzingen waren voor werkzaamheid bij de behandeling van mastitis en pijnlijke stuwings, waren deze onderzoeken beperkt en vormden ze niet voldoende bewijs om opname van deze situaties als voorbeelden in de indicatie te ondersteunen. Het PRAC was van mening dat dit mogelijke risico kon worden verminderd door het gebruik van bromocriptine te beperken tot omstandigheden waarbij borstvoeding niet mogelijk is als gevolg van medische redenen (zoals intrapartaal verlies, neonatale sterfte, hiv-infectie van de moeder) en door opname van contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen in de productinformatie, zoals in enkele lidstaten al het geval is.

Na de beoordeling van de relevante gegevens adviseerde het PRAC bromocriptine niet te gebruiken voor de standaard onderdrukking van lactatie of voor de verlichting van symptomen van post-partumpijn en -stuwings die afdoende kan worden behandeld met niet-farmacologische interventie (zoals goede ondersteuning van de borsten, aanbrengen van een ijskompres) en/of eenvoudige analgetica.

Daarnaast was het PRAC van mening dat de contra-indicatie bij patiënten met niet onder controle gebrachte hypertensie, hypertensieaandoeningen als gevolg van zwangerschap (waaronder eclampsie, pre-eclampsie of zwangerschap-geïnduceerde hypertensie), hypertensie in de post-partumperiode en het puerperium en patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte of andere ernstige cardiovasculaire aandoeningen, of symptomen/voorgeschiedenis van ernstige psychische stoornissen, die in de meeste lidstaten al gedeeltelijk van kracht is, in alle lidstaten ten uitvoer moet worden gelegd.

Het PRAC deed de aanbeveling de bloeddruk nauwlettend te bewaken, in het bijzonder tijdens de eerste dagen van de behandeling, met daarbij een waarschuwing met het advies de behandeling te staken in geval van hypertensie, suggestieve pijn op de borst, ernstige, progressieve of niet aflatende hoofdpijn (met of zonder stoornissen van het gezichtsvermogen) of aanwijzingen voor toxische effecten op het centrale zenuwstelsel, en deze op te nemen in de productinformatie.

Ten slotte was het PRAC van oordeel dat, ter voorkoming van medicatiefouten of misbruik, de indicatie voor remming van post-partumlactatie moet worden verwijderd uit de productinformatie van de sterkten van 5 mg en 10 mg.

Op grond van deze conclusies concludeerde het PRAC dat de baten/risicoverhouding van bromocriptine-bevattende geneesmiddelen gunstig blijft, met inachtneming van de veranderingen in de productinformatie, waaronder overeengekomen beperkingen en waarschuwingen.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat,

- het PRAC de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking voor bromocriptine-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik bij de post-partumremming van lactatie in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC alle beschikbare gegevens uit spontane case reports na het in de handel brengen, klinische proeven, gepubliceerde literatuur en andere beschikbare informatie over bromocriptine-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik met betrekking tot het cardiovasculaire, neurologische en psychiatrische risico na behandeling bij post-partumremming van lactatie heeft beoordeeld. Het PRAC bestudeerde het verband tussen het gebruik van bromocriptine-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik bij post-partumremming van lactatie en het optreden van ernstige cardiovasculaire, neurologische en psychiatrische bijwerkingen. Het PRAC bestudeerde ook de beschikbare gegevens over de werkzaamheid van deze producten;

- het PRAC de aanbeveling deed het gebruik van bromocriptine-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik bij de post-partumremming van lactatie met sterkten van 1 mg en 2,5 mg te beperken tot gevallen met een medische indicatie. Daarnaast wordt het gebruik van deze producten niet aanbevolen voor standaard onderdrukking van lactatie of voor verlichting van symptomen van post-partumpijn en -stuwung die afdoende kan worden behandeld met niet-farmacologische interventie of met analgetica. Bovendien moet de bloeddruk van patiënten nauwlettend worden bewaakt. Als er symptomen van hypertensie of aanwijzingen voor toxische effecten op het centrale zenuwstelsel worden geconstateerd, moet de toediening van bromocriptine worden gestaakt;
- het PRAC daarnaast de aanbeveling deed alle sterkten van deze producten te contra-indiceren bij patiënten met niet onder controle gebrachte hypertensie, hypertensieaandoeningen als gevolg van zwangerschap (waaronder eclampsie, pre-eclampsie of zwangerschap-geïnduceerde hypertensie), hypertensie in de post-partumperiode en het puerperium en bij patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte of andere ernstige cardiovasculaire aandoeningen, of symptomen/voorgeschiedenis van ernstige psychische stoornissen;
- het PRAC ten slotte voor de bromocriptine-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik bij de post-partumremming van lactatie met de sterkten van 5 mg en 10 mg van mening is dat het voordeel niet groter is dan de risico's van misbruik en medicatiefouten en daarom de aanbeveling deed deze indicatie te schrappen,

doet het PRAC in overeenstemming met artikel 32 van Richtlijn 2001/83/EG daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van alle bromocriptine-bevattende geneesmiddelen die worden genoemd in bijlage I en waarvoor de wijzigingen in de productinformatie worden uiteengezet in bijlage III van de aanbeveling van het PRAC.

Het PRAC concludeerde dan ook dat de baten/risicoverhouding van de in bijlage I genoemde orale bromocriptine-bevattende geneesmiddelen bij de post-partumremming van lactatie gunstig blijft, met inachtneming van de overeengekomen veranderingen in de productinformatie, waaronder beperkingen en waarschuwingen.

Standpunt van het CMD(h)

Gelet op de aanbeveling van het PRAC van 10 juli 2014 uit hoofde van artikel 107 duodecies, lid 1 en lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG heeft het CMD(h) een standpunt bepaald over de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van bromocriptine-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik geïndiceerd bij post-partumremming van lactatie waarvoor de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden uiteengezet in bijlage III.