

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 10 lipca 2014 r. dotyczącego produktów leczniczych zawierających bromokryptynę CMDh zgadza się z tymi zaleceniami, co opisano poniżej:

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów leczniczych zawierających bromokryptynę (patrz aneks I)**

Bromokryptyna jest stosowana w zapobieganiu laktacji lub hamowaniu jej u kobiet, które urodziły. W Unii Europejskiej (UE) jest ona stosowana także w leczeniu dolegliwości takich jak hiperprolaktynemia i choroba Parkinsona, jednak wskazania te nie zostały uwzględnione w niniejszej ocenie.

W połowie lat 90. XX wieku wskazanie dotyczące laktacji zostało wycofane w Stanach Zjednoczonych i kilku innych krajach w związku z doniesieniami o sercowo-naczyniowych zdarzeniach niepożądanych u kobiet leczonych produktami zawierającymi bromokryptynę w celu zahamowania laktacji. Jednocześnie we Francji po zakończeniu pierwszego narodowego badania prowadzonego w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, które wykazało, że sercowo-naczyniowe niepożądane działania leku stanowiły duży odsetek zgłoszonych zdarzeń niepożądanych, w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) wprowadzono zmiany uwzględniające te niepożądane działania leku.

W drugim francuskim narodowym badaniu prowadzonym w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zakończonym w 2012 r., wykazano zwiększenie liczby zgłoszeń poważnych sercowo-naczyniowych niepożądanych działań leku w porównaniu z poprzednim badaniem (5,1 w porównaniu z 3,36 przypadku/100 000 leczonych pacjentów) pomimo wprowadzenia zmian w ChPL w 1994 r.

Uwzględniając powyższe informacje oraz biorąc pod uwagę powszechne stosowanie bromokryptyny w hamowaniu laktacji, ANSM uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających bromokryptynę w tym wskazaniu jest niekorzystny oraz że w interesie Unii leży skierowanie sprawy stosowania doustnych produktów leczniczych zawierających bromokryptynę w poporodowym hamowaniu laktacji do PRAC i w lipcu 2013 r. zwróciła się do Komitetu o wydanie zalecenia zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla tych produktów powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane lub wycofane.

### **Bezpieczeństwo**

PRAC dokonał przeglądu wyników dotyczących bezpieczeństwa uzyskanych w badaniach klinicznych przeprowadzonych w ramach wstępnego planu rozwoju i zauważył, że nie zaobserwowano żadnych sercowo-naczyniowych, neurologicznych ani psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem bromokryptyny po porodzie.

Bezwzględna liczba zgłoszonych przypadków po wprowadzeniu produktów do obrotu jest mała, zwłaszcza biorąc pod uwagę fakt, że bromokryptyna jest dostępna w UE od 1973 r. ze znacznym narażeniem pacjentów. Ogólną częstość występowania szacuje się na od 0,005% do 0,04%. W przeglądzie przypadków śmiertelnych wykazano, że w wielu z nich były obecne czynniki ryzyka, o których informacje były dostępne, takie jak ciężkie nadciśnienie tętnicze, zaburzenia związane z nadciśnieniem w ciąży, występująca w wywiadzie choroba wieńcowa lub inne choroby układu sercowo-naczyniowego oraz epizody psychiatryczne. U niektórych pacjentów rozwój napadów padaczkowych lub udar mózgu był poprzedzony silnym bólem głowy i/lub przejściowymi zaburzeniami widzenia.

Analizę opisów przypadków z piśmiennictwa utrudniała ograniczona ilość dostępnych informacji. Jednak w niektórych raportach są obecne czynniki wskazujące na możliwy związek przyczynowo-skutkowy

(brak innych czynników ryzyka lub czynników zakłócających, krótki czas do wystąpienia reakcji (od 6 godzin do 17 dni po rozpoczęciu leczenia w przypadkach śmiertelnych, w których informacja była dostępna), dodatni wynik próby odstawienia i prowokacji). Z punktu widzenia patogenności jest prawdopodobne, że zdarzenia te są spowodowane skurczem naczyń krwionośnych.

Nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego w trzech badaniach obserwacyjnych dotyczących ryzyka wystąpienia napadów padaczkowych (Rothman 1990), zdarzeń sercowo- i mózgowo-naczyniowych (Herings 1995) oraz nadciśnienia (Watson 1989). Herings i wsp. stwierdzili, że zaobserwowane zdarzenia sercowo- lub mózgowo-naczyniowe można prawdopodobnie wyjaśnić wcześniej występującym stanem chorobowym, a nie stosowaniem bromokryptyny. W badaniu, w którym obserwowano ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, wykazano, że choć bromokryptyna nie wydawała się zwiększać ryzyka wystąpienia nadciśnienia poporodowego, może ona nasilić już występujące nadciśnienie spowodowane ciążą. Rozsądną odpowiedzią kliniczną na te wyniki mogłoby być zrezygnowanie z planowanego podawania tego leku pacjentkom z nadciśnieniem tętniczym spowodowanym ciążą. Na podstawie zgłoszenia przypadku zalecono włączenie występowania stanu przedrzucawkowego w wywiadzie rodzinnym do przeciwwskazań do poporodowego stosowania bromokryptyny, a także ściśle kontrolowanie ciśnienia krwi, szczególnie w przypadku występowania bólu głowy (Makdassi 1991).

Po przeprowadzeniu oceny wszystkich danych PRAC stwierdził, że przeciwwskazania już obowiązujące w większości państw członkowskich były prawidłowe i powinno się je uwzględnić w informacji o produkcie we wszystkich państwach członkowskich.

O ile we francuskich badaniach zgłoszono dużą częstość stosowania leku niezgodnie z zaleceniami lub jego niewłaściwego stosowania, w wyniku analizy bazy danych bezpieczeństwa podmiotu odpowiedzialnego innowacyjnego produktu leczniczego, obejmującej okres od pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dotyczącej dawki oraz czasu trwania leczenia, uzyskano o wiele mniejsze częstości występowania (odpowiednio 4,2% i 4,7%). W drugim badaniu przeprowadzonym we Francji uzyskano większą liczbę zdarzeń niepożądanych, jednak prawdopodobnie nie odzwierciedla to bezwzględnego zwiększenia częstości występowania tych zdarzeń, lecz jest konsekwencją zmian w ich zgłaszaniu po wprowadzeniu produktów do obrotu, ponieważ więcej matek w okresie karmienia piersią było ściśle kontrolowanych. Jednak aby zapewnić bezpieczne stosowanie produktu, pracownikom służby zdrowia należy dostarczyć więcej informacji i wiedzy na ten temat. Informacje te mogą być skoordynowane na szczeblu poszczególnych państw członkowskich. Ponadto zwrócono uwagę na fakt, że obecnie we wskazaniu dotyczącym poporodowego zahamowania laktacji zatwierdzono również większe moce dawki, których w tym wskazaniu nie powinno się stosować. Według dawkowania jedna podawana dawka nie powinna przekraczać 2,5 mg.

Z tej przyczyny PRAC uznał, że aby uniknąć błędów w leczeniu lub niewłaściwego stosowania produktów, z informacji o produkcie należy usunąć wskazanie do stosowania w hamowaniu laktacji dawek o mocy 5 mg i 10 mg. Uznano to za odpowiednie działanie służące zminimalizowaniu ryzyka, mające ograniczyć niewłaściwe stosowanie produktu.

Należy pamiętać, że we wrażliwym okresie poporodowym istnieje ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, drgawek, stanów przedrzucawkowych, zdarzeń psychiatrycznych oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych/mózgowo-naczyniowych i zakrzepowych. W porównaniu ze stanem braku ciąży, w trwającym 6 tygodni okresie poporodowym ryzyko wystąpienia udaru mózgu jest od 3 do 9 razy większe, zawału mięśnia sercowego — od 3 do 6 razy większe, a żylnego zdarzenia zakrzepowozatorowego — od 9 do 22 razy większe. Szacuje się, że depresja występuje u około 1 na 10 kobiet, natomiast psychoza — u 1–2 na 1000 kobiet. Ponadto w części przypadków zgłoszono ważne czynniki ryzyka (palenie tytoniu, otyłość, stan przedrzucawkowy, nadciśnienie, epizody psychiatryczne w wywiadzie).

Podsumowując, na podstawie dostępnych informacji nie można wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem bromokryptyny a poważnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, neurologicznymi lub psychiatrycznymi. W związku z tym PRAC zalecił, aby w ChPL we wszystkich państwach członkowskich zamieszczono informacje dotyczące bezpieczeństwa.

### **Skuteczność**

Choć większość badań z użyciem bromokryptyny przeprowadzono przed 1990 r., dostępne dane z badań klinicznych przeprowadzonych w ramach początkowej fazy klinicznej opracowywania leku oraz z opublikowanego piśmiennictwa sugerują, że bromokryptyna jest skuteczna we wskazaniu obecnie poddawanych ocenie i wydaje się skuteczniejsza od androgenów, dwuskładnikowych środków antykoncepcyjnych, antyestrogenów i pirydoksyny oraz skuteczna w podobnym stopniu co inni agonści dopaminy, choć prawdopodobnie jest skuteczniejsza niż lizuryd. W niektórych badaniach powiązано bromokryptynę z występowaniem efektu odbicia częstszym niż w przypadku kabergoliny (w jednym badaniu) oraz równie częstym jak w przypadku lizurydu lub nieergotaminowych agonistów dopaminy.

W badaniu klinicznym, w którym oceniano skuteczność bromokryptyny w późnym okresie poporodowym, leczenie rozpoczynano w czasie, który wystarczająco pokrywał się z tym okresem (od 10 do 13,8 dnia po porodzie oraz od 38,9 dnia do 16,7 tygodnia po porodzie). Biorąc pod uwagę mechanizm regulacji laktacji i wyniki tych badań PRAC uznał, że skuteczność bromokryptyny w hamowaniu laktacji została wykazana w wystarczający sposób.

Jednak pomimo tego, że badania przeprowadzone u pacjentek z zapaleniem gruczołu mlekowego, obrzękiem piersi oraz bolesnym obrzękiem piersi sugerowały pewną skuteczność, ograniczona ilość dostępnych danych nie pozwala na jednoznaczne stwierdzenie skuteczności bromokryptyny w tych wskazaniach. PRAC stwierdził, że nie powinny być one wymienione w informacji o produkcie jako przykłady sytuacji, w których można zastosować bromokryptynę.

Ponadto, ponieważ pojedyncza podana dawka nie powinna przekraczać 2,5 mg w tym wskazaniu, aby zminimalizować ryzyko niewłaściwego stosowania oraz popełnienia błędu w leczeniu, z informacji o produkcie należy usunąć wskazanie dotyczące zapobiegania laktacji lub hamowania jej z zastosowaniem wyższych mocy dawki.

### **Stosunek korzyści do ryzyka**

PRAC dokonał przeglądu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa doustnego stosowania bromokryptyny w poporodowym hamowaniu laktacji, a w szczególności danych dotyczących ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, naczyniowo-neurologicznych oraz psychiatrycznych.

Zgłoszono szereg zdarzeń niepożądanych, w tym depresję, psychozę, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, krwotok śródczaszkowy, zdarzenia zakrzepowe, drgawki i nadciśnienie. Biorąc pod uwagę znaczne narażenie na tę substancję czynną, PRAC uznał liczbę przypadków za małą. Choć niektóre czynniki sugerowały, że przyczyną zdarzeń jest bromokryptyna, w okresie poporodowym istnieją dla tego rodzaju zdarzeń niezależne czynniki ryzyka. Na podstawie dostępnych danych PRAC nie mógł wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem bromokryptyny a zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, nerwowo-naczyniowymi i psychiatrycznymi. Zostały one już zamieszczone w informacji o produkcie dla wielu z tych produktów.

Badania kliniczne i opublikowane piśmiennictwo uzasadniały stosowanie bromokryptyny w hamowaniu poporodowej laktacji fizjologicznej lub zapobieganiu jej. Jednak pomimo tego, że zasugerowano częściową skuteczność w leczeniu zapalenia gruczołu mlekowego oraz bolesnego obrzęku piersi,

badania te były ograniczone i nie dostarczyły dowodów wystarczających do uzasadnienia tych sytuacji jako przykładów do wskazania. PRAC był zdania, że to potencjalne ryzyko można zminimalizować poprzez ograniczenie stosowania bromokryptyny do sytuacji, w których karmienie piersią jest niemożliwe ze względów medycznych (takich jak śmierć dziecka w trakcie porodu, śmierć noworodka, zakażenie matki wirusem HIV), oraz zamieszczenie w informacji o produkcie przeciwwskazań, ostrzeżeń i środków ostrożności, tak jak ma to już miejsce w niektórych państwach członkowskich.

Po przeprowadzeniu oceny odpowiednich danych PRAC zalecił, aby nie stosować bromokryptyny do rutynowego hamowania laktacji lub łagodzenia objawów bólu poporodowego i obrzęku, które można odpowiednio leczyć za pomocą interwencji nefarmakologicznych (takich jak podpieranie piersi, stosowanie lodu) i/lub zwykłymi lekami przeciwbólowymi.

Ponadto PRAC uznał, że przeciwwskazanie do stosowania leku pacjentek z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami związanymi z nadciśnieniem w trakcie ciąży (w tym rzucawką, stanem przedrzucawkowym lub nadciśnieniem spowodowanym ciążą), nadciśnieniem po porodzie i w położu, a także u pacjentów z chorobą wieńcową lub innymi poważnymi schorzeniami układu krążenia w wywiadzie bądź z występującymi obecnie lub w przeszłości ciężkimi zaburzeniami psychiatrycznymi, częściowo wprowadzone w większości państw członkowskich, powinno zostać wdrożone we wszystkich tych państwach.

PRAC zalecił dokładne kontrolowanie ciśnienia krwi, szczególnie w pierwszych dniach leczenia, oraz wprowadzenie ostrzeżenia, w którym zaleca się przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego, bólu w klatce piersiowej, ciężkiego, postępującego lub nieustającego bólu głowy (z zaburzeniami wzrokowymi lub bez nich) bądź w przypadku występowania dowodów na działanie toksyczne względem ośrodkowego układu nerwowego, a także uwzględnienie tego w informacji o produkcie.

W końcu PRAC uznał, że aby uniknąć błędów w leczeniu lub niewłaściwego stosowania leku, z informacji o produkcie dla dawek o mocy 5 mg i 10 mg należy usunąć wskazanie do stosowania w poporodowym hamowaniu laktacji.

Na podstawie tych wniosków PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających bromokryptynę pozostaje korzystny pod warunkiem uwzględnienia zmian w informacji o produkcie, w tym ustalonych ograniczeń i ostrzeżeń.

## **Podstawy do zalecenia PRAC**

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, dotyczącą produktów leczniczych zawierających bromokryptynę stosowanych doustnie w poporodowym hamowaniu laktacji;
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych ze spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu, badań klinicznych, opublikowanego piśmiennictwa oraz innych dostępnych informacji na temat doustnych leków zawierających bromokryptynę w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego, neurologicznego i psychiatrycznego występującego w związku z poporodowym hamowaniem laktacji. PRAC rozważył związek między doustnym stosowaniem produktów leczniczych zawierających bromokryptynę w poporodowym hamowaniu laktacji a występowaniem poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, neurologicznych i psychiatrycznych. PRAC rozważył również dostępne dane na temat skuteczności tych produktów;

- PRAC zalecił ograniczenie stosowania doustnych produktów leczniczych zawierających bromokryptynę o mocy dawki 1 mg i 2,5 mg w poporodowym hamowaniu laktacji do przypadków, w których istnieje wskazanie medyczne. Ponadto stosowanie tych produktów nie jest zalecane w celu rutynowego hamowania laktacji ani łagodzenia objawów bólu poporodowego oraz obrzęku, które można odpowiednio leczyć z zastosowaniem interwencji nefarmakologicznych lub za pomocą leków przeciwbólowych. Ponadto należy ściśle kontrolować ciśnienie krwi pacjentek. W przypadku wykrycia jakichkolwiek objawów nadciśnienia tętniczego lub dowodów na toksyczność względem ośrodkowego układu nerwowego należy przerwać podawanie bromokryptyny;
- ponadto PRAC zalecił przeciwskazanie wszystkich mocy dawki tych produktów u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem, zaburzeniami związanymi z nadciśnieniem w trakcie ciąży (w tym rzucawką, stanem przedrzucawkowym lub nadciśnieniem spowodowanym ciążą), nadciśnieniem po porodzie i w połogu, a także u pacjentów z chorobą wieńcową lub innymi poważnymi schorzeniami układu krążenia w wywiadzie bądź z występującymi obecnie lub w przeszłości ciężkimi zaburzeniami psychiatrycznymi;
- ostatecznie PRAC przyjął stanowisko, że w przypadku produktów leczniczych zawierających bromokryptynę o mocy dawki 5 mg i 10 mg, stosowanych doustnie w poporodowym hamowaniu laktacji, korzyści nie przewyższają ryzyka niewłaściwego stosowania oraz popełnienia błędu w leczeniu, w związku z czym zalecił usunięcie tego wskazania,

zgodnie z art. 32 dyrektywy 2001/83/WE PRAC zaleca zmianę warunków w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych zawierających bromokryptynę wymienionych w aneksie I, dla których zmiany w informacji o produkcie przedstawiono w aneksie III do zalecenia PRAC.

W rezultacie PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania doustnych produktów leczniczych zawierających bromokryptynę w poporodowym hamowaniu laktacji określonych w aneksie I pozostaje korzystny, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian, w tym ograniczeń i ostrzeżeń, do informacji o produkcie.

## **Opinia CMDh**

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 10 lipca 2014 r. zgodnie z art. 107k ust. 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE CMDh podjęła decyzję o zmianie warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla doustnych produktów leczniczych zawierających bromokryptynę, wskazanych do stosowania w poporodowym hamowaniu laktacji, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta przedstawiono w aneksie III.