

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie odporúčanie výboru PRAC z 10. júla 2014 týkajúce sa liekov obsahujúcich bromokriptín a súhlasí s týmto odporúčaním, ako sa uvádza ďalej:

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich bromokriptín (pozri prílohu I)

Bromokriptín sa používa na prevenciu alebo supresiu laktácie u žien po pôrode. V Európskej únii (EÚ) sa používa aj na liečbu iných stavov, ako je hyperprolaktinémia a Parkinsonova choroba; tieto indikácie však nie sú zahrnuté v tomto európskom prieskume.

V polovici 90. rokov 20. storočia bola v Spojených štátoch a niektorých ďalších krajinách stiahnutá indikácia laktácie vzhľadom na hlásenia kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí u žien liečených liekmi obsahujúcimi bromokriptín na inhibíciu laktácie. Vo Francúzsku boli súbežne zdôraznené tieto nežiaduce účinky lieku v súhrne charakteristických vlastností lieku na základe prvého vnútroštátneho prieskumu v rámci dohľadu nad liekmi, ktorým sa preukázalo, že kardiovaskulárne nežiaduce účinky lieku predstavujú významný podiel hlásených nežiaducich udalostí.

Druhý vnútroštátny prieskum v rámci dohľadu nad liekmi, ktorý sa uskutočnil vo Francúzsku a bol dokončený v roku 2012, preukázal zvýšenú mieru hlásených závažných kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov lieku v porovnaní s predchádzajúcim prieskumom (5,1 prípadov vs. 3,36 prípadov / 100 000 liečených pacientov) napriek zdôrazneniam v súhrne charakteristických vlastností lieku z roku 1994.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti a vzhľadom na rozšírené používanie bromokriptínu pri inhibícii laktácie úrad ANSM usúdil, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce bromokriptín v tejto indikácii je nepriaznivý a že v záujme Únie je predložiť lieky obsahujúce bromokriptín na perorálne použitie, indikované na inhibíciu laktácie po pôrode, výboru PRAC a v júli 2013 požiadal, aby výbor poskytol odporúčanie podľa článku 31 smernice 2001/83/EC, či sa povolenia na uvedenie na trh pre tieto lieky majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť.

Bezpečnosť

Výbor PRAC preskúmal výsledky bezpečnosti zo všetkých klinických štúdií uskutočnených v rámci pôvodného vývojového plánu a poznamenal, že sa nepozorovali žiadne kardiovaskulárne, neurologické alebo psychické nežiaduce udalosti súvisiace s podávaním bromokriptínu po pôrode.

Absolútny počet prípadov hlásených v období po uvedení lieku na trh je nízky, najmä vzhľadom na to, že bromokriptín je v EÚ dostupný od roku 1973 a pacienti mu boli vystavení vo veľkej miere; celková miera výskytu sa odhaduje na 0,005 % až 0,04 %. Na základe preskúmania smrteľných prípadov sa preukázalo, že keď boli k dispozícii informácie, v mnohých prípadoch boli prítomné rizikové faktory, napríklad závažná hypertenzia, hypertenzívne poruchy v gravidite, anamnéza ischemickej choroby srdca alebo iného kardiovaskulárneho stavu, ako aj anamnéza psychických epizód. U niektorých pacientov predchádzala záchvatom alebo mŕtvici závažná bolesť hlavy a/alebo prechodné poruchy zraku.

Analýze prípadových hlásení z literatúry bránili obmedzené dostupné informácie. V niektorých prípadoch sú však prítomné faktory naznačujúce možnú príčinnú súvislosť (žiadny ďalší rizikový faktor alebo matúce faktory, krátky čas do nástupu (keď boli k dispozícii informácie, 6 hodín až 17 dní po začatí liečby v smrteľných prípadoch), pozitívna ukončená stimulácia a opätovná stimulácia). Z patogénneho hľadiska je pravdepodobné, že za tieto udalosti je zodpovedný vazospazmus.

V troch pozorovacích štúdiách skúmajúcich riziko záchvatov (Rothman, 1990), kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne udalosti (Herings, 1995) a hypertenziu (Watson, 1989) sa nepreukázala príčinná súvislosť. Herings a kolegovia dospeli k záveru, že pozorované kardiovaskulárne alebo cerebrovaskulárne udalosti by pravdepodobne mohli byť vysvetlené existujúcou morbiditou a nie použitím bromokriptínu. V štúdií pozorujúcej riziká hypertenzie sa zistilo, že zatiaľ čo bromokriptín zrejme nezvyšuje riziko indukovania popôrodnej hypertenzie, môže zhoršiť existujúcu hypertenziu indukovanú graviditou. Zabránenie ľubovoľnému používaniu tohto lieku u pacientiek s hypertenziou indukovanou graviditou by mohlo predstavovať odôvodnenú klinickú odpoveď na tieto zistenia. Na základe prípadového hlásenia sa odporučilo, aby rodinná anamnéza preeklampsie bola uvedená ako kontraindikácia bromokriptínu po pôrode a aby bol pozorne sledovaný krvný tlak, najmä v prípade bolestí hlavy (Makdassi, 1991).

Po posúdení všetkých údajov výbor PRAC dospel k záveru, že kontraindikácie, ktoré už sú zavedené vo väčšine členských štátov, sú platné a majú byť uvedené v informáciách o výrobku vo všetkých členských štátoch.

Pokiaľ ide o použitie a nesprávne použitie mimo schválených indikácií, aj keď v rámci prieskumu uskutočneného vo Francúzsku boli hlásené vysoké miery, analýzou bezpečnostnej databázy držiteľa povolenia na uvedenie na trh pre pôvodný liek zahŕňajúcou obdobie od vydania prvého povolenia na uvedenie na trh, ktorá bola zameraná na dávku a trvanie liečby, sa preukázali oveľa nižšie miery (4,2 %, respektíve 4,7 %). Druhým prieskumom, ktorý sa uskutočnil vo Francúzsku, sa preukázal vyšší počet nežiaducich udalostí, čo však nemuselo odzrkadľovať absolútne zvýšenie výskytu týchto udalostí, ale mohlo byť dôsledkom zmeny v hlásení týchto udalostí v období po uvedení na trh, keďže pozorne bolo sledovaných viac dojčiacich matiek. Sú však potrebné ďalšie informácie a zlepšenie informovanosti zdravotníckych pracovníkov, aby sa zaistilo bezpečné používanie tohto lieku. Tieto informácie môžu byť koordinované na úrovni jednotlivých členských štátov. Tiež sa poznamenalo, že indikácia inhibícia laktácie po pôrode je v súčasnosti schválená aj pre vyššie sily, ktoré sa nemajú používať pre túto indikáciu. Jedna podaná dávka nemá podľa dávkovania prekročiť 2,5 mg.

Z tohto dôvodu výbor PRAC usúdil, že aby sa predišlo chybám v medikácii alebo nesprávne používaniu liekov, pri indikácii inhibícia laktácie sa majú z informácií o výrobku odstrániť sily 5 mg a 10 mg. To sa považuje za primerané opatrenie na minimalizovanie rizík na zníženie nesprávneho používania lieku.

Treba pamätať na to, že obdobie po pôrode je citlivé a súvisí s rizikom vzniku hypertenzie, kŕčov, preeklampsie, psychických udalostí a kardiovaskulárnych/cerebrovaskulárnych trombotických udalostí. V porovnaní so stavom bez gravidity, 6-týždňové obdobie po pôrode súvisí s 3- až 9-násobným rizikom mŕtvice, 3- až 6-násobným rizikom infarktu myokardu, 9- až 22-násobným rizikom žilovej tromboembolickej udalosti a depresie s odhadnutým výskytom približne u 1 ženy z 10, zatiaľ čo sa odhaduje, že psychóza sa vyskytne približne u 1-2 žien z 1000. Okrem toho, v niektorých z týchto prípadov boli hlásené významné rizikové faktory (fajčenie, obezita, preeklampsia, hypertenzia, anamnéza psychických epizód).

Teda na základe dostupných informácií sa nemôže vylúčiť príčinná súvislosť medzi používaním bromokriptínu a závažnými kardiovaskulárnymi, neurologickými alebo psychickými udalosťami. Výbor PRAC preto odporučil, aby informácie o bezpečnosti boli uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku vo všetkých členských štátoch.

Účinnosť

Aj keď väčšina štúdií skúmajúcich bromokriptín sa uskutočnila pred rokom 1990, z dostupných dôkazov z klinických skúšaní uskutočnených v rámci pôvodného klinického vývojového plánu, ako aj

z publikovanej literatúry vyplýva, že bromokriptín je účinný v aktuálne skúmanej indikácii, a zdá sa, že je účinnejší ako androgény, kombinovaná antikoncepcia, antiestrogény, pyridoxín a podobne účinný ako iní dopamínoví agonisti, hoci je možno lepší ako lisurid. V niektorých štúdiách sa zistilo, že bromokriptín je v porovnaní s kabergolínom spojený s vyšším výskytom javu rebound (v jednej štúdií) a je podobný ako lisurid alebo neergotový agonista dopamínu.

V klinickom skúšaní hodnotiacom účinnosť bromokriptínu neskôr po pôrode sa liečba začala v čase zahŕňajúcom neskoršie obdobie po pôrode (10 až 13,8 dní po pôrode a 38,9 dní až 16,7 týždňov po pôrode). Vzhľadom na mechanizmus regulácie laktácie a výsledky týchto štúdií výbor PRAC usúdil, že účinnosť bromokriptínu pri inhibícii laktácie je dostatočne preukázaná.

Aj keď zo štúdií skúmajúcich mastitídu, hromadenie mlieka v prsníkoch a bolestivé hromadenie mlieka v prsníkoch vyplýva určitá účinnosť, na základe obmedzených dostupných údajov nemožno vyvodiť záver o účinnosti bromokriptínu v týchto indikáciách. Výbor PRAC dospel k záveru, že tieto indikácie nemajú byť uvedené v informáciách o výrobku ako príklady situácií, keď by sa bromokriptín mohol použiť.

Okrem toho, keďže jedna podaná dávka v tejto indikácii nemá prekročiť 2,5 mg, na minimalizovanie rizika nesprávneho používania a chyby v medikácii, indikácia prevencia alebo supresia laktácie má byť odstránená z informácií o výrobku pre vyššie sily.

Pomer prínosu a rizika

Výbor PRAC preskúmal údaje o účinnosti a bezpečnosti po perorálnej liečbe bromokriptínom pri inhibícii laktácie po pôrode, najmä údaje týkajúce sa rizika kardiovaskulárnych, vaskulárnych, neurologických a psychických nežiaducich udalostí.

Boli hlásené rôzne nežiaduce udalosti vrátane depresie, psychózy, infarktu myokardu, mŕtvice, intrakraniálnej hemorágie, trombotické udalosti, kŕče a hypertenzia. Vzhľadom na rozsiahle vystavenie tejto účinnej látke výbor PRAC považoval počet prípadov za nízky. Aj keď niektoré faktory naznačili príčinnú súvislosť medzi udalosťami a bromokriptínom, v období po pôrode sú prítomné nezávislé rizikové faktory pre tieto typy udalostí. Na základe dostupných údajov výbor PRAC nemohol vylúčiť príčinnú súvislosť medzi používaním bromokriptínu a kardiovaskulárnymi, neurovaskulárnymi a psychickými udalosťami; tieto udalosti sú už uvedené v mnohých informáciách o výrobku pre tieto lieky.

Na základe klinických štúdií a publikovanej literatúry sa podporilo použitie bromokriptínu pri prevencii alebo supresii fyziologickej laktácie po pôrode. Hoci z údajov vyplýva určitá účinnosť pri liečbe mastitídy a bolestivého hromadenia mlieka v prsníkoch, tieto štúdie boli obmedzené a nepredstavujú dostatočný dôkaz na podporu uvedenia týchto situácií ako príkladov v tejto indikácii. Výbor PRAC dospel k názoru, že toto potenciálne riziko je možné zmierniť obmedzením použitia bromokriptínu na situácie, keď dojčenie nie je možné z medicínskych dôvodov (napríklad úmrtie dieťaťa pri pôrode, úmrtie novorodenca, HIV infekcia matky) a uvedením kontraindikácií, upozornenia a bezpečnostných opatrení v informáciách o výrobku, ako je to už v prípade niektorých členských štátov.

Po posúdení príslušných údajov výbor PRAC odporučil nepoužívať bromokriptín na bežnú supresiu laktácie alebo na zmiernenie symptómov popôrodnej bolesti a hromadenia mlieka v prsníkoch, ktoré sa môžu primerane liečiť nefarmakologickou intervenciou (napríklad pevným stiahnutím prsníkov, použitím ľadu) a/alebo jednoduchými analgetikami.

Výbor PRAC dospel tiež k názoru, že vo všetkých členských štátoch sa má zaviesť kontraindikácia u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou, hypertenzívnymi poruchami v gravidite (vrátane eklampsie, preeklampsie alebo hypertenzie indukovanej graviditou), hypertenziou po pôrode a v šestonedelí a u pacientov s anamnézou ischemickej choroby srdca alebo iných závažných

kardiovaskulárnych stavov alebo symptómov/anamnézou závažných psychických porúch, ktoré už sú čiastočne zavedené vo väčšine členských štátov.

Výbor PRAC odporučil pozorné sledovanie krvného tlaku, najmä počas prvých dní liečby, a uvedenie upozornenia odporúčajúceho ukončiť liečbu v prípade hypertenzie, náznaku bolesti v hrudníku, závažnej, progresívnej alebo nepoľavujúcej bolesti hlavy (s poruchami zraku alebo bez nich) alebo dôkazu toxicity centrálného nervového systému, čo sa má odzrkadľovať v informáciách o výrobku.

Výbor PRAC napokon usúdil, že aby sa predišlo chybám v medikácii alebo nesprávne použitiu, pri indikácii inhibícia laktácie sa z informácií o výrobku majú odstrániť sily 5 mg a 10 mg.

Na základe týchto záverov výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce bromokriptín ostáva priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o výrobku vrátane schválených obmedzení a upozornení.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z údajov dohľadu nad liekmi pre lieky obsahujúce bromokriptín na perorálne použitie pri inhibícii laktácie po pôrode,
- výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje zo spontánnych prípadových hlásení v období po uvedení lieku na trh, klinických skúšaní, publikovanej literatúry a ďalšie dostupné informácie o liekoch obsahujúcich bromokriptín na perorálne použitie s ohľadom na kardiovaskulárne, neurologické a psychické riziko po liečbe pri inhibícii laktácie po pôrode. Výbor PRAC vzal na vedomie súvislosť medzi používaním liekov obsahujúcich bromokriptín na perorálne použitie pri inhibícii laktácie po pôrode a výskytom závažných kardiovaskulárnych, neurologických a psychických nežiaducich udalostí. Výbor vzal tiež na vedomie dostupné údaje o účinnosti týchto liekov,
- výbor PRAC odporučil obmedziť použitie liekov obsahujúcich bromokriptín na perorálne použitie pri inhibícii laktácie po pôrode so silou 1 mg a 2,5 mg v prípadoch, keď je to medicínsky indikované. Okrem toho, používanie týchto liekov sa neodporúča na bežnú supresiu laktácie alebo na zmiernenie symptómov popôrodnej bolesti a hromadenia mlieka v prsníkoch, ktoré sa môžu primerane liečiť nefarmakologickou intervenciou alebo analgetikami. Tiež je potrebné pozorne sledovať krvný tlak pacientov. Ak sa vyskytnú akékoľvek symptómy hypertenzie alebo dôkazy toxicity centrálného nervového systému, podávanie bromokriptínu sa má prerušiť,
- výbor PRAC tiež odporučil, aby všetky sily týchto liekov boli kontraindikované u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou, hypertenzívnymi poruchami v gravidite (vrátane eklampsie, preeklampsie alebo hypertenzie indukovanej graviditou), hypertenziou po pôrode a v šestonedelí, ako aj u pacientov s anamnézou ischemickej choroby srdca alebo iných závažných kardiovaskulárnych stavov alebo symptómov/anamnézou závažných psychických porúch,
- pokiaľ ide o lieky obsahujúce bromokriptín na perorálne použitie pri inhibícii laktácie po pôrode so silou 5 mg a 10 mg, výbor PRAC dospel k názoru, že prínos neprevyšuje riziká nesprávneho používania a chyby v medikácii, a preto odporučil vypustiť túto indikáciu.

Výbor PRAC preto v súlade s článkom 32 smernice 2001/83/ES odporúča zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre všetky lieky obsahujúce bromokriptín uvedené v prílohe I a zmeny v informáciách o výrobku sú uvedené v prílohe III k odporúčaniu výboru PRAC.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre perorálne lieky obsahujúce bromokriptín na inhibíciu laktácie po pôrode uvedené v prílohe I ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o výrobku vrátane obmedzení a upozornení.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie odporúčanie výboru PRAC podľa článku 107 písm. k ods. 1) a od. 2) smernice 2001/83/ES zo 10. júla 2014 a dosiahla stanovisko v súvislosti so zmenou v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce bromokriptín na perorálne použitie, indikované na inhibíciu laktácie po pôrode, a príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III.