

## **Priloga II**

### **Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom**

Skupina CMDh se je po proučitvi priporočila, ki ga je za zdravila, ki vsebujejo bromokriptin, 10. julija 2014 izdal odbor PRAC, strinjala s priporočilom, ki je navedeno v nadaljevanju:

### **Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo bromokriptin (glejte Prilogo I)**

Bromokriptin se uporablja za preprečevanje ali zaviranje laktacije pri ženskah po porodu. V Evropski uniji (EU) se uporablja tudi za zdravljenje bolezni, kot sta hiperprolaktinemija in Parkinsonova bolezen, vendar ti dve indikaciji ne spadata v sklop tega evropskega pregleda.

Sredi devetdesetih let prejšnjega stoletja so Združene države Amerike in še nekatere druge države umaknile indikacijo, povezano z laktacijo, zaradi poročil o srčno-žilnih neželenih dogodkih pri ženskah, ki so se zdravile z zdravili, ki vsebujejo bromokriptin, za zaviranje laktacije. Sočasno so v Franciji po prvi nacionalni raziskavi farmakovigilance, ki je pokazala, da srčno-žilni neželeni učinki zdravila predstavljajo pomemben delež prijavljenih neželenih dogodkov, dopolnili povzetek glavnih značilnosti zdravila z informacijami glede teh neželenih učinkov.

Druga francoska nacionalna raziskava farmakovigilance, ki se je zaključila leta 2012, je pokazala višjo stopnjo poročanja o resnih srčno-žilnih neželenih učinkih zdravila v primerjavi s prejšnjim pregledom (5,1 v primerjavi s 3,36 primera/100 000 zdravljenih bolnic), kljub dopolnitvi povzetka glavnih značilnosti zdravila leta 1994.

Ob upoštevanju zgoraj navedenega in glede na razširjenost uporabe bromokriptina za zaviranje laktacije je agencija ANSM menila, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo bromokriptin, pri tej indikaciji ni ugodno in da je v interesu Unije, da napoti zdravila za peroralno uporabo, ki vsebujejo bromokriptin in so indicirana za zaviranje laktacije po porodu, na odbor PRAC, zato ga je julija 2013 zaprosila, da poda priporočilo v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES o tem, ali naj se dovoljenja za promet s temi zdravili ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali prekličejo.

### **Varnost**

Odbor PRAC je pregledal rezultate o varnosti iz vseh kliničnih študij, ki so bile izvedene v okviru prvotnega načrta razvoja, in ugotovil, da niso bili opaženi nobeni srčno-žilni, nevrološki ali psihiatrični neželeni dogodki, povezani z uporabo bromokriptina po porodu.

Absolutno število primerov, o katerih so poročali v obdobju trženja, je majhno, zlasti glede na dejstvo, da je bromokriptin v EU na voljo od leta 1973 in da mu je bilo izpostavljeno precejšnje število bolnic – ocenjuje se, da je skupna incidenca od 0,005 % do 0,04 %. Pregled primerov s smrtnim izidom je pokazal, da so bili v številnih primerih, za katere so bili na voljo podatki, prisotni dejavniki tveganja, kot na primer huda hipertenzija, hipertenzivne motnje v nosečnosti, bolezen koronarnih arterij ali druga srčno-žilna bolezen v anamnezi ter epizode psihiatričnih motenj v anamnezi. Pri nekaterih bolnicah so bili pred pojavom epileptičnih napadov ali možganske kapi prisotni hudi glavoboli in/ali prehodne motnje vida.

Analiza poročil o primerih iz literature je bila ovirana zaradi omejenih razpoložljivih podatkov. Vendar so v nekaterih poročilih prisotni dejavniki, ki nakazujejo možno vzročno povezavo (nobelih drugih dejavnikov tveganja ali sočasnih dejavnikov, kratek čas do nastopa neželenih učinkov (od 6 ur do 17 dni po začetku zdravljenja v primerih s smrtnim izidom, za katere so bili na voljo podatki),

izboljšanje po prenehanju uporabe in poslabšanje po ponovni uporabi). Z vidika patogenosti je verjetno, da je bil vzrok za te dogodke vazospazem.

V treh opazovalnih študijah, v katerih so raziskovali tveganje za epileptične napade (Rothman, 1990), srčno-žilne in cerebrovaskularne dogodke (Herings, 1995) ter hipertenzijo (Watson, 1989), niso opazili nobene vzročne povezave. Herings in sodelavci so zaključili, da bi opažene srčno-žilne in cerebrovaskularne dogodke verjetno lahko bolj pojasnili s predhodno prisotnim obolenjem kot z uporabo bromokriptina. V študiji, v kateri so opazovali tveganja za hipertenzijo, so ugotovili, da bromokriptin verjetno ne poveča tveganja za razvoj hipertenzije po porodu, vendar pa lahko poslabša že obstoječo hipertenzijo zaradi nosečnosti. Smiselni klinični odgovor na te ugotovitve bi lahko bil izogibanje elektivni uporabi tega zdravila pri bolnicah s hipertenzijo zaradi nosečnosti. Na podlagi poročila o primeru je bilo priporočeno, da se kot kontraindikacija za uporabo bromokriptina po porodu vključi preeklampsija v družinski anamnezi in da se skrbno spremlja krvni tlak, zlasti v primeru glavobolov (Makdassi, 1991).

Potem ko je odbor PRAC ocenil vse podatke, je zaključil, da so kontraindikacije, ki se že uporabljajo v večini držav članic, utemeljene in jih je treba vključiti v informacije o zdravilu v vseh državah članicah.

Kar zadeva nenamensko in napačno uporabo, so v francoski raziskavi poročali o visokih stopnjah tovrstne uporabe, vendar je analiza zbirke podatkov o varnosti imetnika dovoljenja za promet z originatorskim zdravilom, zbranih v obdobju od izdaje prvega dovoljenja za promet, ki je bila osredotočena na odmerek in trajanje zdravljenja, pokazala veliko nižje stopnje (4,2 % oziroma 4,7 %). V drugi raziskavi, ki so jo izvedli v Franciji, so zabeležili večje število neželenih dogodkov, vendar ni nujno, da to odraža absolutno povečanje pojava omenjenih dogodkov, temveč je lahko posledica sprememb v poročanju o teh dogodkih v obdobju trženja, ko so skrbno spremljali več doječih mater. Kljub temu se priporočajo dodatne informacije in osveščanje zdravstvenih delavcev, da se zagotovi varna uporaba zdravila. Informacije se lahko usklajujejo na ravni posamezne države članice. Ugotovljeno je bilo tudi, da so trenutno za indikacijo zaviranja laktacije po porodu odobrene tudi večje jakosti, ki se za to indikacijo ne bi smele uporabljati. Dejansko v skladu z navodili za odmerjanje en dani odmerek ne sme biti večji od 2,5 mg.

Odbor PRAC je zato menil, da je za preprečitev napak pri zdravljenju ali napačne uporabe zdravil indikacijo zaviranja laktacije treba izbrisati iz informacij o zdravilu za jakosti 5 mg in 10 mg. To naj bi bil primeren ukrep za zmanjšanje tveganja, da se zmanjša napačna uporaba zdravila.

Upoštevati je treba, da je poporodno obdobje občutljivo obdobje, v katerem so prisotna tveganja za hipertenzijo, konvulzije, preeklampsijo, psihiatrične dogodke ter srčno-žilne/cerebrovaskularne in trombotične dogodke. V primerjavi z obdobjem brez nosečnosti je 6-tedensko obdobje po porodu povezano s 3- do 9-krat večjim tveganjem za možgansko kap, 3- do 6-krat večjim tveganjem za srčni infarkt in 9- do 22-krat večjim tveganjem za venske trombembolične dogodke, prav tako pa se po ocenah pri približno 1 ženski od 10 pojavi depresija in pri približno 1–2 ženskah od 1000 psihoza. Poleg tega so v nekaterih primerih poročali o pomembnih dejavnikih tveganja (kot so kajenje, debelost, preeklampsija, hipertenzija in epizode psihiatričnih motenj v anamnezi).

Na podlagi razpoložljivih podatkov je bilo zaključeno, da vzročne povezave med uporabo bromokriptina in resnimi srčno-žilnimi, nevrološkimi in psihiatričnimi dogodki ni mogoče izključiti. Odbor PRAC je zato priporočil, da se v vseh državah članicah v povzetek glavnih značilnosti zdravila vključijo informacije o varnosti.

## **Učinkovitost**

Čeprav so večino študij z bromokriptinom izvedli pred letom 1990, razpoložljivi dokazi iz kliničnih preskušanj, izvedenih v okviru prvotnega načrta kliničnega razvoja, in objavljene literature kažejo, da je bromokriptin učinkovit pri indikaciji, ki je predmet trenutnega pregleda, in naj bi bil učinkovitejši od androgenov, kombiniranih kontraceptivov, antiestrogenov in piridoksina ter podobno učinkovit kot drugi agonisti dopamina oziroma verjetno učinkovitejši od lizurida. V nekaterih študijah je bil bromokriptin povezan z večjo incidenco povratnega fenomena kot kabergolin (v eni študiji) in s podobno kot lizurid ali agonist dopamina, ki ni derivat ergot alkaloidov.

V kliničnem preskušanju, v katerem so ocenjevali učinkovitost bromokriptina v poznem poporodnem obdobju, so zdravljenje uvedli ob časovnih točkah, ki so ustrezno pokrile pozno poporodno obdobje (od 10 do 13,8 dneva po porodu in od 38,9 dneva do 16,7 tedna po porodu). Ob upoštevanju mehanizma uravnavanja laktacije in rezultatov teh študij je odbor PRAC menil, da je bila učinkovitost bromokriptina pri zaviranju laktacije zadovoljivo dokazana.

Po drugi strani pa kljub temu, da so študije, izvedene v zvezi z mastitisom, nabreklostjo dojk in bolečo nabreklostjo dojk, pokazale določeno učinkovitost, omejeni razpoložljivi podatki ne omogočajo zaključka o učinkovitosti bromokriptina pri teh indikacijah. Odbor PRAC je zaključil, da te indikacije ne smejo biti navedene v informacijah o zdravilu med primeri okoliščin, v katerih se bromokriptin lahko uporablja.

Poleg tega je treba zaradi dejstva, da en dani odmerek pri indikaciji preprečevanja ali zaviranja laktacije ne sme preseči 2,5 mg, za zmanjšanje tveganja za napačno uporabo ali napake pri zdravljenju to indikacijo izbrisati iz informacij o zdravilu za večje jakosti.

## **Razmerje med tveganji in koristmi**

Odbor PRAC je pregledal podatke o učinkovitosti in varnosti peroralnega zdravljenja z bromokriptinom za zaviranje laktacije po porodu, zlasti podatke v zvezi s tveganjem za srčno-žilne, nevrovaskularne in psihiatrične neželene dogodke.

Poročali so o vrsti različnih neželenih dogodkov, med katerimi so bili depresija, psihoza, miokardni infarkt, možganska kap, intrakranialna krvavitev, trombotični dogodki, konvulzije in hipertenzija. Na splošno je odbor PRAC menil, da je glede na precejšnjo izpostavljenost tej zdravilni učinkovini število primerov majhno. Čeprav nekateri dejavniki kažejo na vzročno povezavo med dogodki in bromokriptinom, so v poporodnem obdobju prisotni neodvisni dejavniki tveganja za tovrstne dogodke. Na podlagi razpoložljivih podatkov odbor PRAC ni mogel izključiti vzročne povezave med uporabo bromokriptina in srčno-žilnimi, nevrovaskularnimi in psihiatričnimi dogodki – ti so že vključeni v številne informacije o zdravilu za ta zdravila.

Klinične študije in objavljena literatura podpirajo uporabo bromokriptina za preprečevanje ali zaviranje fiziološke laktacije po porodu. Po drugi strani pa so bile študije, ki so sicer pokazale določeno učinkovitost pri zdravljenju mastitisa in boleče nabreklosti dojk, omejene in niso zagotovile zadostnih dokazov, da bi te okoliščine vključili v indikacijo kot primere. Odbor PRAC je menil, da bi lahko omenjeno možno tveganje zmanjšali z omejitvijo uporabe bromokriptina na okoliščine, v katerih dojenje ni mogoče zaradi zdravstvenih razlogov (na primer izguba otroka med porodom, smrt novorojenčka, okužba matere z virusom HIV), in z vključitvijo kontraindikacij, opozoril in previdnostnih ukrepov v informacije o zdravilu, kar je že mogoče zaslediti v nekaterih državah članicah.

Potem ko je odbor PRAC ocenil zadevne podatke, je priporočil, naj se bromokriptin ne uporablja za rutinsko zaviranje laktacije ali lajšanje simptomov poporodne bolečine in nabreklosti, ki jih je mogoče ustrezno zdraviti z nefarmakološkimi ukrepi (na primer s podpiranjem dojk ali ledenimi obkladki) in/ali s preprostimi analgetiki.

Poleg tega je odbor PRAC menil, da je kontraindikacija pri bolnicah z nenadzorovano hipertenzijo, hipertenzivnimi motnjami v nosečnosti (vključno z eklampsijo, preeklampsijo in hipertenzijo zaradi nosečnosti), hipertenzijo po porodu in v puerperiju ter pri bolnicah z boleznijo koronarnih arterij ali drugimi hudimi srčno-žilnimi boleznimi v anamnezi ali s simptomi/anamnezo hudih psihiatričnih motenj, ki je delno že v veljavi v večini držav članic, treba izvajati v vseh državah članicah.

Odbor PRAC je priporočil skrbno spremljanje krvnega tlaka, zlasti v prvih dneh zdravljenja, in opozorilo, da je treba zdravljenje prekiniti, če se pojavi hipertenzija, pomenljiva bolečina v prsnem košu, hud, progresiven ali neprekinjen glavobol (z motnjami vida ali brez njih) ali znaki toksičnih učinkov na osrednji živčni sistem, vse to pa je treba vključiti v informacije o zdravilu.

Odbor PRAC je menil še, da je za preprečitev napak pri zdravljenju ali napačne uporabe indikacijo zaviranja laktacije po porodu treba izbrisati iz informacij o zdravilu za jakosti 5 mg in 10 mg.

Na podlagi teh zaključkov je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo bromokriptin, še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu, vključno z dogovorjenimi omejitvami in opozorili.

### **Podlaga za priporočilo odbora PRAC**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki je bila na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožena za zdravila za peroralno uporabo, ki vsebujejo bromokriptin in so indicirana za zaviranje laktacije po porodu;
- odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke iz spontanih poročil o primerih iz obdobja trženja, kliničnih preskušanj in objavljene literature ter druge razpoložljive informacije o zdravilih za peroralno uporabo, ki vsebujejo bromokriptin, v zvezi s srčno-žilnim, nevrološkim in psihiatričnim tveganjem, povezanim z zdravljenjem za zaviranje laktacije po porodu. Odbor PRAC je proučil povezavo med uporabo zdravil za peroralno uporabo, ki vsebujejo bromokriptin in so indicirana za zaviranje laktacije po porodu, ter pojavom resnih srčno-žilnih, nevroloških in psihiatričnih neželenih dogodkov. Prav tako je proučil tudi razpoložljive podatke o učinkovitosti teh zdravil;
- odbor PRAC je priporočil omejitev uporabe zdravil za peroralno uporabo, ki vsebujejo bromokriptin in so indicirana za zaviranje laktacije po porodu, jakosti 1 mg in 2,5 mg, na primere, ko so prisotne zdravstvene indikacije. Poleg tega uporaba teh zdravil ni priporočljiva za rutinsko zaviranje laktacije ali lajšanje simptomov poporodne bolečine in nabreklosti, ki jih je mogoče ustrezno zdraviti z nefarmakološkimi ukrepi ali analgetiki. Prav tako je treba pri bolnicah skrbno spremljati krvni tlak. Če se odkrijejo kakršni koli simptomi hipertenzije ali znaki toksičnih učinkov na osrednji živčni sistem, je treba uporabo bromokriptina prekiniti;
- poleg tega je odbor PRAC priporočil, da se vse jakosti teh zdravil kontraindicirajo pri bolnicah z nenadzorovano hipertenzijo, hipertenzivnimi motnjami v nosečnosti (vključno z eklampsijo, preeklampsijo in hipertenzijo zaradi nosečnosti), hipertenzijo po porodu in v puerperiju ter pri bolnicah z boleznijo koronarnih arterij ali drugimi hudimi srčno-žilnimi boleznimi v anamnezi ali s simptomi/anamnezo hudih psihiatričnih motenj;

- v zvezi z zdravili za peroralno uporabo, ki vsebujejo bromokriptin in so indicirana za zaviranje laktacije po porodu, jakosti 5 mg in 10 mg, je odbor PRAC menil, da njihove koristi ne odtehtajo tveganj za napačno uporabo in napake pri zdravljenju, zato je priporočil, da se ta indikacija izbriše.

V skladu s členom 32 Direktive 2001/83/ES zato odbor PRAC priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom za vsa zdravila, ki vsebujejo bromokriptin in so navedena v Prilogi I ter za katera so spremembe informacij o zdravilu opredeljene v Prilogi III k temu priporočilu odbora PRAC.

Posledično je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil za peroralno uporabo, ki vsebujejo bromokriptin in so indicirana za zaviranje laktacije po porodu ter so navedena v Prilogi I, še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu, vključno z omejitvami in opozorili.

### **Stališče skupine CMDh**

Skupina CMDh je na podlagi proučitve priporočila odbora PRAC z dne 10. julija 2014 v skladu s členom 107k(1) in (2) Direktive 2001/83/ES sprejela stališče glede spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravili za peroralno uporabo, ki vsebujejo bromokriptin in so indicirana za zaviranje laktacije po porodu, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III.