

## **Bilaga II**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för  
godkännandena för försäljning**

## **Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning**

Efter att ha övervägt rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) av den 10 juli 2014 avseende bromokriptin-innehållande läkemedel, instämmer CMD(h) i denna rekommendation i enlighet med nedanstående:

### **Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av bromokriptin-innehållande läkemedel (se bilaga I)**

Bromokriptin används för att hindra eller hämma laktation (mjölkutsöndring) hos kvinnor som har fött barn. Inom Europeiska unionen (EU) används det även för att behandla andra sjukdomar såsom hyperprolaktinemi och Parkinsons sjukdom, men dessa indikationer berörs inte av denna EU-granskning.

I mitten av 1990-talet återkallades indikationen för laktation i Förenta staterna och vissa andra länder till följd av rapporter om kardiovaskulära oönskade händelser hos kvinnor som behandlats med bromokriptin-innehållande läkemedel för hämning av laktationen. Samtidigt hade produktresumén förstärkts avseende dessa händelser efter att en första nationell säkerhetsövervakningsundersökning i Frankrike visade att kardiovaskulära händelser stod för en betydande del av de rapporterade händelserna.

En andra fransk säkerhetsövervakningsundersökning, slutförd 2012, visade på en ökning av rapporteringsfrekvensen för allvarliga kardiovaskulära händelser jämfört med den tidigare (5,1 mot 3,36 fall/100 000 behandlade patienter), trots den förstärkta produktresumén 1994.

Med tanke på detta och till följd av den utbredda användningen av bromokriptin vid hämning av laktationen fann ANSM att nytta-riskförhållandet för bromokriptin-innehållande läkemedel vid denna indikation är ogynnsamt och att det är i EU:s intresse att de bromokriptin-innehållande läkemedlen för peroralt bruk som är avsedda för hämning av laktation efter förlossning hänskjuts till PRAC. ANSM begärde i juli 2013 att PRAC utfärdar en rekommendation enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG om huruvida godkännandena för försäljning för dessa läkemedel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

### **Säkerhet**

PRAC granskade säkerhetsresultaten från alla kliniska studier som utförts som del av den ursprungliga utvecklingsplanen och noterade att inga kardiovaskulära, neurologiska eller psykiatriska oönskade händelser observerats i samband med administrering av bromokriptin efter förlossning.

Det absoluta antalet fall som rapporterats efter godkännandet för försäljning är litet, särskilt med tanke på att bromokriptin funnits tillgängligt inom EU sedan 1973, med betydande patientexponering: de totala incidenserna uppskattas till mellan 0,005 procent och 0,04 procent. Granskningen av fallen med dödlig utgång visade att riskfaktorer förelåg i många av fallen där information fanns att tillgå, såsom allvarlig hypertoni, hypertoniska störningar under graviditeten, känd kranskärllsjukdom eller andra kardiovaskulära tillstånd liksom tidigare psykiatriska episoder. Hos vissa patienter föregicks utvecklingen av anfall eller stroke av svår huvudvärk och/eller övergående synstörningar.

Analysen av fallrapporter från litteraturen hindrades av den begränsade tillgängliga informationen. I vissa rapporter förekommer faktorer som tyder på ett möjligt orsakssamband (avsaknad av andra riskfaktorer eller störande faktorer, kort tid till debuten (mellan 6 timmar och 17 dagar efter

behandlingsstarten för de fall med dödlig utgång där information fanns att tillgå), positiv utsättning och återinsättning). Det är troligt ur patogen synvinkel att vasospasm ligger bakom dessa händelser.

Inget orsakssamband kunde ses i de tre observationsstudier som undersökte risken för anfall, (Rothman, 1990) kardio- och cerebrovaskulära händelser, (Herings, 1995) och hypertoni (Watson, 1989). Herings och kolleger fann att de observerade kardiovaskulära eller cerebrovaskulära händelserna troligen kan förklaras av befintlig morbiditet snarare än användningen av bromokriptin. I studien av riskerna för hypertoni fann man att bromokriptin inte verkade öka risken för inducerad hypertoni efter förlossning men att den kan förvärra redan befintlig graviditetsinducerad hypertoni. Ett lämpligt kliniskt svar på dessa fynd kan vara att undvika det elektiva bruket av detta medel hos patienter med graviditetsinducerad hypertoni. Mot bakgrund av en fallrapport rekommenderades det att familjeanamnes av havandeskapsförgiftning (preeklampsi) tas med som en kontraindikation för bromokriptin efter förlossning och att blodtrycket noga övervakas, särskilt vid fall av huvudvärk (Makdassi, 1991).

Efter att ha bedömt de samlade uppgifterna fann PRAC att de kontraindikationer som redan fanns i de flesta av medlemsstaterna var giltiga och bör ingå i produktinformationen i samtliga medlemsstater.

I analysen av säkerhetsdatabasen som utfördes av innehavaren av godkännande för försäljning av originalläkemedlet och täckte perioden efter det första godkännandet för försäljning, inriktad på dosen och behandlingstiden, påträffades mycket lägre frekvenser (4,2 procent respektive 4,7 procent) vad gäller icke-avsedd användning och missbruk, samtidigt som höga frekvenser rapporterades i de franska undersökningarna. I den andra undersökningen som utfördes i Frankrike påträffades ett större antal oönskade händelser, men det är möjligt att detta inte återspeglar en absolut ökning av dessa händelser utan beror på en förändring i rapporteringen av händelserna efter godkännandet för försäljning i och med att fler ammande mödrar noga övervakades. För en säker användning av läkemedlet rekommenderas dock ytterligare information och en ökad medvetenhet bland vårdpersonalen. Denna information kan samordnas inom den enskilda medlemsstaten. Dessutom noterades det att indikationen hämning av laktation efter förlossning för tillfället även var godkänd vid höga styrkor, vilka inte bör användas för denna indikation. Och doseringen anger även att en dos inte får överskrida 2,5 mg.

För att undvika medicineringsfel eller missbruk av läkemedlen ansåg PRAC därför att indikationen hämning av laktationen bör tas bort från produktinformationen för styrkorna 5 mg och 10 mg. Detta betraktas som en lämplig åtgärd för riskminimering för att minska missbruket av läkemedlet.

Det bör beaktas att perioden efter förlossningen är en känslig tid med bakgrundrisker som hypertoni, konvulsioner, preeklampsi, psykiatriska händelser och kardiovaskulära/cerebrovaskulära och trombotiska händelser. Jämfört med det icke-gravida tillståndet är de första sexveckorna efter förlossning förknippad med en tre- till niofaldig risk för att drabbas av stroke, tre- till sexfaldig risk för myokardinfarkt, 9- till 22-faldig risk för venös tromboemboli, och depression uppskattas drabba omkring 1 av 10 kvinnor medan psykos uppskattas drabba omkring 1–2 av 1 000 kvinnor. Vidare rapporterades viktiga riskfaktorer (rökning, kraftig övervikt, preeklampsi, hypertoni, tidigare psykiatriska episoder) i en del av fallen.

Sammanfattningsvis kan inte ett orsakssamband mellan användningen av bromokriptin och allvarliga kardiovaskulära, neurologiska eller psykiatriska händelser uteslutas mot bakgrund av den tillgängliga informationen. Därför rekommenderade PRAC att säkerhetsinformation tas med i produktresumén i samtliga medlemsstater.

## Effekt

Enligt de tillgängliga beläggen från kliniska prövningar som utfördes som del av den ursprungliga kliniska utvecklingsplanen och från den publicerade litteraturen, trots att de flesta studier med bromokriptin utfördes före 1990, är bromokriptin effektivt vid den granskade indikationen och förefaller överlägset androgener, kombinerade preventivmedel, antiöstrogener, pyridoxin samt har en liknande effekt som andra dopaminagonister, fast möjligen bättre än lisurid. I vissa studier förknippades bromokriptin med en högre incidens av återkomstfenomen (rebound) än kabergolin (i en studie), och liknande den av lisurid eller icke-ergotdopaminagonist.

I den kliniska prövningen som bedömde bromokriptins effekt under den senare delen av perioden efter förlossningen, inleddes behandlingen vid tider som tillräckligt täckte den senare delen av perioden efter förlossningen (10 till 13,8 dagar efter förlossning och 38,9 dagar till 16,7 veckor efter förlossning). Efter att ha beaktat laktationens regleringsmekanism och resultaten av dessa studier, fann PRAC att bromokriptins effekt vid hämningen av laktationen var tillräckligt påvisad.

Men trots att studierna som utfördes vid mastit, bröstsvullnad och smärtsam bröstsvullnad tydde på en viss effekt, kan ingen slutsats dras av de begränsade tillgängliga uppgifterna om effekten av bromokriptin vid dessa indikationer. PRAC drog slutsatsen att dessa inte bör nämnas i produktinformationen som exempel på situationer där bromokriptin kan användas.

Eftersom en administrerad dos inte bör vara större än 2,5 mg vid denna indikation, bör indikationen hindrande eller hämning av laktationen även tas bort från produktinformationen till de högre styrkorna, för att minimera risken för missbruk och medicineringsfel.

## Nytta-riskförhållande

PRAC granskade effekt- och säkerhetsuppgifterna efter peroral behandling med bromokriptin vid hämning av laktation efter förlossning, särskilt data gällande risken för kardiovaskulära, vaskulära, neurologiska och psykiatriska oönskade händelser.

En rad olika oönskade händelser har rapporterats, däribland depression, psykos, myokardinfarkt, stroke, intrakraniell blödning, trombotiska händelser, konvulsioner och hypertoni. Totalt sett, och med tanke på den betydande exponeringen för denna aktiva substans, ansåg PRAC att antalet fall var litet. Även om vissa faktorer tydde på ett orsakssamband mellan händelserna och bromokriptin, finns det under perioden efter förlossningen oberoende riskfaktorer för dessa typer av händelser. Baserat på de tillgängliga uppgifterna kunde inte PRAC utesluta ett orsakssamband mellan användning av bromokriptin och kardiovaskulära, neurovaskulära och psykiatriska händelser; dessa ingår redan i många produktinformationer till dessa läkemedel.

Kliniska studier och publicerad litteratur gav stöd för användningen av bromokriptin vid hindrande eller hämning av fysiologisk laktation efter förlossningen. Men trots att en viss effekt antydde vid behandlingen av mastit och smärtsam bröstsvullnad var dessa studier begränsade och gav inte tillräckliga belägg till stöd för att låta dessa situationer ingå som exempel vid indikationen. PRAC ansåg att denna potentiella risk kan minskas genom att användningen av bromokriptin begränsas till omständigheter där amning inte är möjlig på grund av medicinska skäl (t.ex. förlust under förlossning, neonatal dödsfall, hivinfektion hos modern) och genom att kontraindikationer, varningar och försiktighetsåtgärder tas med i produktinformationen, som redan är fallet i vissa medlemsstater.

Efter att ha bedömt de relevanta uppgifterna rekommenderade PRAC att bromokriptin inte används för rutinmässig hämning av laktationen eller för lindring av symtom på smärta och svullnad efter förlossning som kan tillräckligt behandlas med icke-farmakologisk behandling (såsom stadigt bröstunderstöd, applicering av is) och/eller enkla smärtstillande medel.

Dessutom ansåg PRAC att kontraindikationen hos patienter med okontrollerad hypertoni, hypertoniska störningar under graviditeten (inräknat eklampsi, preeklampsi eller graviditetsinducerad hypertoni), hypertoni efter förlossningen och under barnsängstiden, samt hos patienter med tidigare kranskärslsjukdom eller andra allvarliga kardiovaskulära tillstånd, eller symtom på/tidigare allvarliga psykiatriska störningar, som redan delvis tillämpas i de flesta medlemsstater ska implementeras i alla medlemsstater.

PRAC rekommenderade att blodtrycket noga övervakas, särskilt under behandlingens första dagar, liksom att en varning införs med rådet att behandlingen ska avbrytas vid fall av hypertoni, antydd bröstsmärta, allvarlig, progressiv, eller oförminskad huvudvärk (med eller utan synrubbingar), eller bevis för toxicitet i centrala nervsystemet, och att detta återges i produktinformationen.

För att undvika medicineringsfel eller missbruk ansåg PRAC slutligen att indikationen hämning av laktation efter förlossning bör tas bort från produktinformationen för styrkorna 5 mg och 10 mg.

Utifrån dessa slutsatser drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för bromokriptin-innehållande läkemedel är fortsatt gynnsamt, förutsatt att ändringar införs i produktinformationen, inräknat avtalade begränsningar och varningar.

### **Skäl till PRAC:s rekommendation**

Skälen är följande:

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG som var följden av farmakovigilansuppgifter för bromokriptin-innehållande läkemedel för peroralt bruk vid hämning av laktation efter förlossning.
- PRAC granskade alla tillgängliga uppgifter från spontana fallrapporter efter godkännande för försäljning, kliniska provningar, publicerad litteratur och annan tillgänglig information om bromokriptin-innehållande läkemedel för peroralt bruk vad gäller den kardiovaskulära, neurologiska och psykiatriska risken efter behandling för hämning av laktation efter förlossning. PRAC beaktade förhållandet mellan användningen av bromokriptin-innehållande läkemedel för peroralt bruk vid hämning av laktation efter förlossning och uppträdandet av allvarliga kardiovaskulära, neurologiska och psykiatriska oönskade händelser. PRAC beaktade även de tillgängliga uppgifterna om effekten av dessa läkemedel.
- PRAC rekommenderade att användningen av bromokriptin-innehållande läkemedel för peroralt bruk vid hämning av laktation efter förlossning med styrkorna 1 mg och 2,5 mg begränsas till fall där det är medicinskt indicerat. Dessutom rekommenderas att dessa läkemedel inte används för rutinmässig hämning av laktationen eller för lindring av symtom på smärta och svullnad efter förlossning som kan få tillräcklig behandling med icke-farmakologisk behandling eller med smärtstillande medel. Vidare bör patienternas blodtryck noga övervakas. Om några som helst symtom på hypertoni eller bevis för toxicitet i centrala nervsystemet upptäcks ska administreringen av bromokriptin avbrytas.
- Dessutom rekommenderade PRAC att alla styrkor av dessa läkemedel kontraindiceras hos patienter med okontrollerad hypertoni, hypertoniska störningar under graviditeten (inräknat eklampsi, preeklampsi eller graviditetsinducerad hypertoni), hypertoni efter förlossningen och under barnsängstiden, samt hos patienter med tidigare kranskärslsjukdom eller andra allvarliga kardiovaskulära tillstånd, eller symtom på/tidigare allvarliga psykiatriska störningar.
- För de bromokriptin-innehållande läkemedlen för peroralt bruk vid hämning av laktation efter förlossning med styrkorna 5 mg och 10 mg, anser PRAC slutligen att nyttan inte är större än

riskerna för missbruk och medicineringsfel och rekommenderade därför att denna indikation tas bort.

PRAC rekommenderar därför i enlighet med artikel 32 i direktiv 2001/83/EG att villkoren till godkännandena för försäljning ändras för alla läkemedel som innehåller bromokriptin som anges i bilaga I och för vilka ändringarna i produktinformationen beskrivs i bilaga III till PRAC:s rekommendation.

PRAC drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för perorala bromokriptin-innehållande läkemedel vid hämning av laktation efter förlossning som anges i bilaga I är fortsatt gynnsamt, förutsatt att de avtalade ändringarna införs i produktinformationen, inräknat begränsningar och varningar.

### **CMD(h):s ståndpunkt**

Efter att ha övervägt PRAC:s rekommendation daterad den 10 juli 2014 i enlighet med artikel 107k.1 och 107k.2 i direktiv 2001/83/EG kom CMD(h) fram till en ståndpunkt om att ändra villkoren för godkännandena för försäljning av bromokriptin-innehållande läkemedel för peroralt bruk som är indicerade vid hämning av laktation efter förlossning, för vilka de relevanta avsnitten i produktresumén och bipacksedeln anges i bilaga III.