

## **Dodatak II**

### **Znanstveni zaključci i temelji za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## **Znanstveni zaključci i temelji za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Nakon što je razmotrio konačnu preporuku PRAC-a od 10. srpnja 2014. godine o lijekovima koji sadrže bromokriptin, CMDh je suglasan s preporukom iznesenom u nastavku:

### **Ukupni sažetak znanstvene procjene lijekova koji sadrže bromokriptin (vidjeti prilog I.)**

Bromokriptin se koristi za sprječavanje ili supresiju laktacije u žena nakon poroda. U Europskoj uniji (EU) također se koristi za liječenje drugih stanja poput hiperprolaktinemije i Parkinsonove bolesti; međutim te indikacije nisu predmet ove europske procjene.

Sredinom 90-ih godina indikacija laktacije povučena je u Sjedinjenim Državama i nekim drugim državama zbog izvješća o kardiovaskularnim nuspojavama u žena liječenih proizvodima koji sadrže bromokriptin za inhibiciju laktacije. Istodobno je u Francuskoj, nakon prve nacionalne farmakovigilancijske inspekcije koja je pokazala da kardiovaskularne nuspojave čine važan udio u broju prijavljenih nuspojava, uvedena izmjena sažetka u pogledu tih nuspojava.

Drugo francusko nacionalno farmakovigilancijsko istraživanje dovršeno u 2012. pokazalo je porast stope prijavljivanja ozbiljnih kardiovaskularnih nuspojava u usporedbi s prethodnim razdobljem (5,1 naspram 3,36 slučaj/100 000 liječenih bolesnika) unatoč dodatnim napomenama u sažetku opisa svojstava lijeka 1994. godine.

U svjetlu navedenog i uzimajući u obzir raširenu uporabu bromokriptina u inhibiciji laktacije, ANSM je smatrao da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže bromokriptin u ovoj indikaciji nepovoljan i da je u interesu Europske unije da uputi predmet lijekova koji sadrže bromokriptin za peroralnu primjenu, indiciranih za inhibiciju postpartalne laktacije PRAC-u te je u srpnju 2013. od PRAC-a tražio izdavanje preporuke u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ o tome treba li održati, mijenjati ili suspendirati, odnosno povući rješenje o odobrenju za stavljanje tih lijekova u promet.

### **Sigurnost**

PRAC je pregledao rezultate ispitivanja sigurnosti iz svih kliničkih studija kao dio prvotnoga plana razvoja i zabilježio da nisu uočene kardiovaskularne, neurološke ili psihijatrijske nuspojave povezane s postpartalnom primjenom bromokriptina.

Apsolutni broj slučajeva prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet je nizak, posebice uzevši u obzir činjenicu da je bromokriptin dostupan u državama EU-a od 1973. godine sa značajnom izloženosti bolesnika; ukupne stope incidencije procijenjene su na 0,005% do 0,04%. Pregled smrtnih slučajeva pokazao je da su čimbenici rizika prisutni u mnogim slučajevima u kojima su postojale dostupne informacije poput teške hipertenzije, hipertenzivnog poremećaja uzrokovanog trudnoćom, anamneze bolesti koronarnih arterija, o drugim kardiovaskularnim stanjima kao psihijatrijski poremećaji. U nekih bolesnika razvoju napada ili moždanog udara prethodila je jaka glavobolja i/ili prolazni poremećaji vida.

Analiza slučajeva iz literature bila je ugrožena ograničenim brojem dostupnih informacijama. Međutim, u nekim slučajevima bili su prisutni čimbenici koji su ukazivali na moguću uzročnu povezanost (nema drugih čimbenika koji bi zbunjivali, vrijeme do nastupa bilo je kratko (između 6 sati i 17 dana nakon početka liječenja za smrtno slučajevima kad je informacija bila dostupna), pozitivno ponovo uvođenje lijeka u terapiju i isključivanje lijeka iz terapije). Sa stajališta patogenosti, vjerojatno je da je vazospazam odgovoran za ta stanja.

Nije dokazana uzročna povezanost u tri opservacijska ispitivanja koja su proučavala rizik od napadaja (Rothman, 1990.), kardiovaskularna i cerebrovaskularna stanja, (Herings, 1995.) i hipertenzija (Watson, 1989.). Herings i kolege zaključili su da se uočena kardiovaskularna ili cerebrovaskularna stanja mogu objasniti već postojećom morbidnošću radije nego uporabom bromokriptina. Ispitivanje u kojem su se proučavali rizici od hipertenzije otkrilo je da dok se ne čini da bromokriptin povećava rizik od indukcije postpartalne hipertenzije, može pogoršati već postojeću hipertenziju uzrokovanu trudnoćom. Izbjegavanje elektivne uporabe ovog lijeka u bolesnika s hipertenzijom uzrokovanom trudnoćom može predstavljati razuman klinički odgovor na te nalaze. Na temelju izvješća slučaja preporučuje se da se obiteljska anamneza predeklampsije uključi kao kontraindikacija za bromokriptin u postpartalnom razdoblju kao i pomni nadzor tlaka krvi u slučaju glavobolja (Makdassi,1991.).

Nakon procjene svih podataka, PRAC je zaključio da su kontraindikacije već uključene kod većine država članica bile valjane i da ih treba uključiti u informacije o lijeku u svim državama članicama.

S obzirom na uporabu izvan odobrenih indikacija i zlouporabu dok su istovremeno prijavljene visoke stope u francuskim ispitivanjima, analiza baze podataka nositelja odobrenja za lijek prvog proizvođača koja je pokrivala razdoblje od prvog odobrenja usmjerila se na dozu i na trajanje liječenja te je otkrila puno niže stope (4,2% odnosno 4,7%). Druga inspekcija provedena u Francuskoj otkrila je veći broj nuspojava, međutim to možda ne odražava apsolutni porast u pojavi tih poremećaja, ali može biti posljedica promjene u izvješćivanju o tim poremećajima nakon stavljanja lijeka u promet jer je pomno praćeno više dozila. Bez obzira na sve, preporučuje se prikupljanje daljnjih informacija od zdravstvenih djelatnika kako bi se osigurala sigurna uporaba lijeka. Te se informacije mogu koordinirati na razini pojedine države članice. Štoviše, zabilježeno je da je trenutna indikacija postpartalne inhibicije laktacije odobrena i u većim jačinama koje se ne bi smjele koristiti za ovu indikaciju. Naime, prema doziranju jedna doza ne smije premašiti 2,5 mg.

Zbog toga je PRAC smatrao da u svrhu izbjegavanja pogrešnog doziranja ili zlouporabe, indikaciju za inhibiciju postpartalne laktacije treba ukloniti iz informacija o lijeku za jačine od 5 i 10 mg. To je smatrano odgovarajućom mjerom smanjenja rizika kako bi se smanjila zlouporaba lijeka.

Treba imati na umu da je postpartalno razdoblje osjetljivo razdoblje s temeljnim rizicima od hipertenzije, konvulzija, predeklampsije, psihijatrijskih poremećaja i kardiovaskularnih/cerebrovaskularnih trombotskih poremećaja. U usporedbi sa stanjem netrudnoće, postpartalno razdoblje od 6 tjedana povezano je s 3 do 9 puta većim rizikom od moždanog udara, 3 do 6 puta većim rizikom od infarkta miokarda i 9 do 22 puta većim rizikom od venskog tromboembolijskog poremećaja, a procjenjuje se da se depresija događa u približno 1 na 10 žena dok se procjenjuje da se psihoza događa u približno 1-2 na 1000 žena. Nadalje, u dijelu slučajeva prijavljeni su važni čimbenici rizika (pušenje, gojaznost, predeklampsija, hipertenzija, anamneza psihijatrijskih epizoda).

Zaključno, na temelju dostupnih informacija nije moguće isključiti uzročnu povezanost između uporabe bromokriptina i ozbiljnih kardiovaskularnih, neuroloških ili psihijatrijskih poremećaja. Stoga je PRAC preporučio da se u svim državama članicama u sažetak opisa svojstava lijeka uključe sigurnosne informacije.

## **Djelotvornost**

Iako je većina ispitivanja provedenih s bromokriptinom dovršena prije 1990.godine, dostupni dokazi iz kliničkih ispitivanja provedeni kao dio originalnog plana kliničkog razvoja kao i iz objavljenije literature ukazuju na to da je bromokriptin djelotvoran u indikaciji koja se trenutno razmatra te se čini da je superioran androgenima, kombiniranim kontraceptivima, antiestrogenima, piridoksinu kao i da je slične djelotvornosti od drugih agonista dopamina iako je moguće i bolji od lizurida. U nekim je ispitivanjima

bromokriptin povezan s višom incidencijom povratnog učinka u usporedbi s kabergolinom (u jednom ispitivanju) te slično lizuridu ili neergotskom agonistu dopamina.

U kliničkom ispitivanju kojim se procjenjivalo djelotvornost bromokriptina u kasnom postpartalnom razdoblju, liječenje je započeto u razdoblju koje je odgovarajući pokrivalo kasni dio postpartalnog razdoblja (10 do 13,8 dana postpartalnog razdoblja i 38,9 dana do 16,7 tjedana postpartalnog razdoblja). Razmatrajući mehanizam regulacije laktacije i rezultate tih ispitivanja, PRAC je smatrao da je djelotvornost bromokriptina u inhibiciji laktacije dostatno dokazana.

Međutim, iako ispitivanja provedena kod mastitisa, nabreklih dojki i bolnih dojki s uvećanjem ukazuju na određenu djelotvornost, dostupni ograničeni podatci ne dopuštaju zaključivanje o djelotvornosti bromokriptina u tim indikacijama. PRAC je zaključio da se te informacije ne smiju navoditi u informacijama o lijeku kao primjeri slučajeva u kojima se bromokriptin smije koristiti.

Pored toga, jedna primijenjena doza ne smije premašiti 2,5 mg u ovoj indikaciji kako bi se smanjio rizik od zlouporabe i pogrešnog doziranja, indikaciju prevencije ili supresije laktacije treba ukloniti iz informacija o proizvodu za više jačine.

### **Omjer koristi i rizika**

PRAC je pregledao podatke o djelotvornosti i sigurnosti peroralne terapije bromokriptinom u postpartalnoj inhibiciji laktacije, posebice podatke povezane s rizikom od kardiovaskularnih, vaskularnih, neuroloških te psihijatrijskih nuspojava.

Prijavljen je niz nuspojava uključujući depresiju, psihozu, infarkt miokarda, moždani udar, intrakranijalno krvarenje, trombotičke poremećaje, konvulzije i hipertenziju. Općenito, uzimajući u obzir značajnu izloženost ovoj djelatnoj tvari, PRAC je smatrao da je broj slučajeva nizak. Iako su neki čimbenici ukazali na uzročnu povezanost poremećaja s bromokriptinom, nezavisni čimbenici rizika za te tipove poremećaja prisutni su u razdoblju nakon poroda. Na temelju dostupnih podataka PRAC nije mogao isključiti uzročnu povezanost između uporabe bromokriptina i kardiovaskularnih, neurovaskularnih i psihijatrijskih poremećaja koji su već uključeni u značajan dio informacija za te lijekove.

Klinička ispitivanja i objavljena literatura podržali su uporabu bromokriptina u prevenciji i supresiji fiziološke laktacije u postpartalnom razdoblju. Međutim, iako je predložena određena djelotvornost u liječenju mastitisa i bolnih dojki s uvećanjem, ta su ispitivanja bila ograničena i nisu predstavljala dovoljan dokaz da bi se ta stanja kao primjere navelo u indikaciji. PRAC je smatrao da se taj potencijalni rizik može umanjiti ograničavanjem uporabe bromokriptina na situacije kod kojih dojenje nije moguće zbog medicinskih razloga (poput gubitka ploda tijekom trudnoće, smrti novorođenčeta, infekcije HIV-om u majke) te uključivanjem kontraindikacija, upozorenja i mjera opreza u informacije o lijeku, jer to je već bio slučaj u nekim državama članicama.

Nakon procjene relevantnih podataka, PRAC je preporučio da se bromokriptin ne koristi za rutinsku supresiju laktacije niti za olakšavanje simptoma postpartalne boli i uvećanja koji se mogu na odgovarajući način liječiti nefarmakološkom intervencijom (primjerice čvrstom potporom za dojke, primjenom leda) i/ili jednostavnim analgeticima.

Pored toga, PRAC je smatrao da kontraindikaciju kod bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom, hipertenzivnim poremećajem uzrokovanim trudnoćom (uključujući eklampsiju, predeklampsiju ili trudnoćom induciranu hipertenziju), postpartalnom hipertenzijom te hipertenzijom tijekom babinja te bolesnika s anamnezom bolesti koronarnih arterija ili drugim teškim kardiovaskularnim stanjima ili simptomima/anamnezom teških psihijatrijskih poremećaja, već djelomično utvrđenu kod većine država članica, treba provesti u svim državama članicama.

PRAC je preporučio pomni nadzor krvnog tlaka posebice tijekom prvih dana terapije i upozorenja o prekidu liječenja u slučaju hipertenzije, poremećaja koji ukazuju na bol u prsima, teške, progresivne ili nepopustljive glavobolje (sa smetnjama vida ili bez njih), odnosno kod dokazane toksičnosti središnjeg živčanog sustava i da to treba opisati u informacijama o lijeku.

Naposljetku, PRAC je smatrao da u svrhu izbjegavanja pogrešnog doziranja ili zlouporabe indikaciju za inhibiciju postpartalne laktacije treba ukloniti iz informacija o lijeku za jačine od 5 i 10 mg.

Na temelju tih zaključaka PRAC je donio zaključak da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže bromokriptin ostaje povoljan i podložan promjenama u informacijama o proizvodu, uključujući i dogovorena ograničenja i upozorenja.

### **Razlozi za preporuku PRAC-a**

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak iz članka 31. Direktive 2001/83/EZ koji proizlazi iz podataka o farmakovigilanciji za lijekove koji sadrže bromokriptin za peroralnu primjenu u postpartalnoj inhibiciji laktacije;
- PRAC je pregledao sve dostupne podatke iz spontanizvanih izvješća nakon stavljanja lijeka u promet, kliničkih ispitivanja, objavljene literature i drugih dostupnih informacija o lijekovima koji sadrže bromokriptin za peroralnu primjenu s obzirom na kardiovaskularni, neurološki i psihijatrijski rizik nakon liječenja postpartalne laktacije inhibicijom. PRAC je razmatrao povezanost između uporabe lijekova koji sadrže bromokriptin za peroralnu primjenu u postpartalnoj inhibiciji laktacije i pojavu ozbiljnih kardiovaskularnih, neuroloških i psihijatrijskih nuspojava. PRAC je također razmatrao dostupne podatke o djelotvornosti tih lijekova.
- PRAC je preporučio ograničavanje uporabe lijekova koji sadrže bromokriptin u postpartalnoj inhibiciji laktacije s jačinama od 1 i 2,5 mg na medicinski opravdane slučajeve. Osim toga uporaba ovih proizvoda ne preporučuje se za rutinsku supresiju laktacije niti za olakšavanje simptoma postpartalne boli i uvećanja dojki koji se mogu odgovarajuće liječiti nefarmakološkom intervencijom ili analgeticima. Nadalje je potrebno pažljivo nadzirati krvni tlak bolesnika. Ako se uoče simptomi hipertenzije ili dokazi toksičnih pojava u središnjem živčanom sustavu, potrebno je prekinuti primjenu bromokriptina;
- Pored toga, PRAC je preporučio kontraindikaciju tih jačina kod bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom, hipertenzivnim poremećajem uzrokovanim trudnoćom (uključujući eklampsiju, predeklampsiju ili trudnoćom induciranu hipertenziju), postpartalnom hipertenzijom te hipertenzijom tijekom babinja te bolesnika s anamnezom bolesti koronarnih arterija ili drugim teškim kardiovaskularnim stanjima, odnosno simptomima/anamnezom teških psihijatrijskih poremećaja.
- U konačnici, PRAC smatra da za sve lijekove koji sadrže bromokriptin za peroralnu primjenu u postpartalnoj inhibiciji laktacije jačine 5 i 10 mg korist ne nadmašuje rizike od zlouporabe i pogrešnog doziranja i stoga preporučuje brisanje te indikacije.

Stoga, u skladu s člankom 32. Direktive 2001/83/EZ, PRAC preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za sve lijekove koji sadrže bromokriptin navedene u prilogu I. i za koje su izmjene informacija o lijeku navedene u prilogu III. preporuke PRAC-a.

PRAC je posljedično zaključio da omjer koristi i rizika peroralnih lijekova koji sadrže bromokriptin u postpartalnoj inhibiciji laktacije identificiran u prilogu I. ostaje povoljan te podložan dogovorenim promjenama u informacijama o lijeku, uključujući ograničenja i upozorenja.

### **Stajalište CMDh-a**

Razmotrivši preporuke PRAC-a od 10. srpnja 2014. godine u skladu s člankom 107.k stavicima 1. i 2. Direktive 2001/83/EZ, CMDh je zauzeo stajalište da je potrebna izmjena uvjeta za stavljanje u promet lijekova koji sadrže bromokriptin za peroralnu primjenu u postpartalnoj inhibiciji laktacije za koje su relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku opisani u prilogu III.