

## **Anness II**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq**

Is-CMDh, wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC datata l-10 ta' Lulju 2014 fir-rigward ta' bromocriptine li fihom prodotti mediċinali, jaqbel mar-rakkomandazzjoni kif iddikjarat hawn taħt:

### **Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom bromocriptine (ara Anness I)**

Bromocriptine jintuża biex jipprevjeni u jrażżan it-treddiġh f'nisa li jkunu welldu. Fl-Unjoni Ewropea (UE) jintuża wkoll biex jikkura kundizzjonijiet oħrajn, bħal iperprolaktinemija u l-marda ta' Parkinson; madankollu dawn l-indikazzjonijiet mhumiex fil-mira ta' din ir-reviżjoni Ewropea.

F'nofs id-disgħinijiet l-indikazzjoni ta' treddiġh giet irtirata fl-Istati Uniti u f'xi pajjiżi oħrajn fid-dawl ta' rapporti ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi (AEs) f'nies ikkurati bi prodotti li fihom bromocriptine għal inibizzjoni ta' treddiġh. Fl-istess żmien, fi Franza, wara l-ewwel stħarriġ nazzjonali ta' farmakoviġilanza li wera li reazzjonijiet tal-mediċini avversi (ADRs) kardjovaskulari jammontaw għal proporzjon importanti tal-AEs rappurtati, is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) ġew rinfurzati fir-rigward ta' dawn l-ADRs.

It-tieni stħarriġ nazzjonali ta' farmakoviġilanza Franciż, finalizzat fl-2012, wera żieda fir-rata ta' rappurtar ta' ADRs kardjovaskulari serji meta mqabbel ma' ta' qablu (5.1 vs. 3.36 każijiet / 100,000 pazjenti kkurati), minkejja r-rinfurzar tal-SmPC fl-1994.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, u minħabba l-użu mifrux ta' bromocriptine f'inibizzjoni ta' treddiġh, l-ANSM ikkunsidra l-proporzjon tal-benefiċċju/riskju ta' prodotti mediċinali li fihom bromocriptine f'dan l-użu bħala li mhuwiex favorevoli u li huwa fl-interess tal-Unjoni li tirreferi prodotti mediċinali li fihom bromocriptine għal użu orali indikati f'inibizzjoni ta' treddiġh wara t-tqala lill-PRAC u talab f'Lulju 2013 li jagħti rakkomandazzjoni skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, fuq jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti għandhomx jinżammu, jinbidlu, jiġu sospiżi jew irtirati.

### **Sigurtà**

Il-PRAC irrevoda r-riżultati ta' sigurtà mill-istudji kliniċi kollha li twettqu bħala parti mill-pjan ta' żvilupp inizjali u nnota li ma għie osservat ebda avveniment avvers kardjovaskulari, newroloġiku jew psikjatriku b'rabta ma' amministrazzjoni wara t-tqala ta' bromocriptine.

In-numru assolut ta' każijiet irrappurtati wara t-tqegħid fis-suq huwa wieħed baxx, speċjalment minħabba l-fatt li bromocriptine ilu disponibbli fl-UE mill-1973, b'esperjenzi ta' pazjenti sostanzjali; rati ta' incidenza globali huma stmati minn 0.005% sa 0.04%. Ir-reviżjoni tal-każijiet fatali wriet li fatturi ta' riskju kienu preżenti f'ħafna mill-każijiet fejn l-informazzjoni kienet disponibbli bħal pressjoni għolja ħafna, disturbi ta' pressjoni għolja tat-tqala, storja ta' mard tal-arterji koronarji jew kundizzjonijiet kardjovaskulari oħrajn kif ukoll storja ta' episodji psikjatriċi. F'xi pazjenti, żvilupp ta' aċċessjonijiet jew puplesija kienu preċeduti minn uġiġh ta' ras qawwija u/jew minn disturbi temporanji fil-vista.

L-analiżi tar-rapporti tal-każijiet minn letteratura għiet ostakolata mill-informazzjoni limitata disponibbli. Madankollu f'xi rapporti, huma preżenti fatturi li jissuġġerixxu assoċjazzjoni kawżali possibbli (ebda fattur ta' riskju ieħor jew fatturi ta' konfużjoni, bi żmien qasir biex jibdeu (bejn 6 sigħat u 17-il ġurnata wara l-bidu tal-kura għall-każijiet fatali fejn l-informazzjoni kienet disponibbli), tneħħija ta' sfida u sfida mill-ġdid possibbli). Mil-lat patoġeniku, huwa possibbli li vasospazmu huwa responsabbli għal dawn l-avvenimenti.

Ebda assoċjazzjoni kawżali ma ntweriet fit-tliet studji ta' osservazzjoni li investigaw ir-riskju ta' aċċessjonijiet, (Rothman, 1990) avvenimenti kardjo- u ċerebrovaskulari, (Herings, 1995) u pressjoni għolja (Watson, 1989). Herings u l-kollegi kkonkludew li, avvenimenti kardjovaskulari u ċerebrovaskulari osservati setgħu probabbilment jiġu spjegati minn morbidità pre-eżistenti pjuttost milli bl-użu ta' bromocriptine. L-istudju li osserva r-riskji ta' pressjoni għolja sab li filwaqt li bromocriptine ma deherx li jżid ir-riskju li jikkaġuna pressjoni għolja wara t-tqala, jista' jiggrava pressjoni għolja eżistenti minħabba t-tqala. Li jiġi evitat użu mhux urġenti ta' din il-medicina f'pazienti bi pressjoni għolja kkawżata mit-tqala jista' jikkostitwixxi rispons kliniku raġonevoli għal dawn is-sejbiet. Abbażi ta' rapport ta' każ, kien rakkomandat li l-istorja familjali preeklampsja għandha tiġi inkluża bħala kontraużu ta' bromocriptine wara t-tqala u li l-pressjoni għolja tiġi ssorveljata mill-qrib, speċjalment f'każijiet ta' uġiġh ta' ras (Makdassi, 1991).

Wara evalwazzjoni tad-dejta kollha, il-PRAC ikkonkluda li l-kontraindikazzjonijiet li diġà huma fis-seħh f'hafna mill-Istati Membri (SM) kienu validi u għandhom jiġu inklużi fil-PIs madwar l-SM kollha.

Fir-rigward ta' użu off label u użu ħażin, filwaqt li fl-istharrig Franċiż ġew irrappurtati rati għoljin, l-analiżi tad-database tas-sigurtà tal-MAH tal-orignatur li kopriet il-perjodu mill-ewwel awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, kisbet rati ħafna iktar baxxi (4,2% u 4.7% rispettivament). It-tieni stharrig li twettaq fi Franza kiseb rati oġhla ta' AEs, madankollu dan jista' ma jirreflettix zieda assoluta fl-okkorrenza ta' dawk l-avvenimenti iżda jkun konsegwenza ta' bidla f'rappurtar ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' dawn l-avvenimenti hekk kif iktar nisa li kienu qed ireddgħu ġew segwiti mill-qrib. Madankollu, huwa rakkomandat iktar informazzjoni u għarfien fost il-professjonisti tal-kura tas-saħħa biex jiġi żgurat użu sikur tal-prodott. Din l-informazzjoni tista' tiġi kkoordinata f'livell ta' Stati Membri individwali. Barra minn hekk, ġie nnotat li l-użu attwali għal inibizzjoni ta' treddiġh wara t-tqala ġie approvat ukoll f'dozi għoljin, li ma għandhomx jintużaw għal dan l-użu. Fil-fatt, skont il-pożoloġija, doża waħda mogħtija ma għandhiex taqbeż 2.5 mg.

Għal dik ir-raġuni, il-PRAC ikkunsidra li biex jiġu evitati żbalji terapewtiċi jew użu ħażin tal-prodotti, l-użu ta' inibizzjoni ta' treddiġh għandha titneħħa mill-PI tad-dozi ta' 5mg u 10 mg. Din hija kkunsidrata bħala miżura ta' tnaqqis tar-riskju xierqa biex tnaqqas l-użu ħażin tal-prodott.

Wieħed għandu jzomm f'moħħu li ż-żmien ta' wara t-tqala huwa perjodu vulnerabbli b'riskji ġenerali ta', pressjoni għolja, aċċessjonijiet, pre-eklampsja, avvenimenti psikjatriċi, u avvenimenti kardjovaskulari/ċerebrovaskulari u trombotiċi. Kif imqabbel mal-istat mingħajr tqala, il-perjodu ta' 6 ġimgħat wara t-tqala huwa assoċjat ma' riskju ta' puplesija 3 sa 9 darbiet akbar, riskju ta' infart mijokardijaku 3 sa 6 darbiet akbar, avveniment tromboemboliku vena 9 sa 22 darba akbar u d-depressjoni hija stmata li sseħħ f'madwar 1 minn kull 10 nisa filwaqt li psikożi hija stmata li sseħħ f'madwar 1-2 minn 1000. Barra minn hekk, f'parti mill-każijiet, ġew irrappurtati fatturi ta' riskju importanti (tipjip, obesità, pre-eklampsja, pressjoni għolja, storja ta' episodji psikjatriċi).

Bħala konkluzjoni, abbażi tal-informazzjoni disponibbli, assoċjazzjoni kawżali bejn l-użu ta' bromocriptine u avvenimenti kardjovaskulari, newroloġiċi u psikjatriċi serji ma tistax tiġi eskluża. Għalhekk il-PRAC irrakkomanda li informazzjoni dwar is-sigurtà tiġi inkluża fl-SmPC madwar l-Istati Membri.

## **Effikaċja**

Għalkemm ħafna mill-istudji li twettqu bi bromocriptine twettqu qabel l-1990, l-evidenza disponibbli minn provi kliniċi li twettqu bħala parti mill-pjan ta' żvilupp oriġinali kif ukoll mill-letteratura ppubblikata tissuggerixxi li bromocriptine huwa effettiv fl-użu attwalment taħt revizzjoni u jidher superjuri għal androġeni, kontraċettivi kkombinati, anti-estroġeni, pyridoxine, u ta' effikaċja simili għal dik ta' agonisti ta' dopamina oħrajn, għalkemm possibbilment aħjar minn lisuride. F'xi studji, bromocriptine

għie assoċjat ma' incidenza oghla ta' fenomenu ta' rikaduta meta mqabbel ma' cabergoline (fi studju wiehed), u simili għal lisuride jew agonist ta' dopamina mhux ergot.

Fil-prova klinika li evalwat l-effikaċja ta' bromocriptine tard wara t-tqala, il-kura inbdiet fi żminijiet li koprew b'mod xieraq il-perjodu aħhari ta' wara t-tqala (10 sa 13.8-il jum wara t-tqala u 38.9 jum sa 16.7 ġimgħa wara t-tqala). Wara li kkunsidra l-mekkaniżmu ta' regolazzjoni ta' treddiġh u r-riżultati ta' dawn l-istudji, il-PRAC ikkunsidra l-effikaċja ta' bromocriptine f'inibizzjoni ta' treddiġh bħala murija b'mod suffiċjenti.

Madankollu, għalkemm l-istudji li twettqu f'mastite, kongestjoni tas-sider u kongestjoni tas-sider bl-uġiġh issuggerixxa xi effikaċja, id-dejta limitata disponibbli ma tippermettix konkluzjoni dwar l-effikaċja ta' bromocriptine f'dawn l-użijiet. Il-PRAC ikkonkluda li dawn m'għandhomx jissemmew fl-informazzjoni tal-prodott bħala eżempji ta' sitwazzjonijiet fejn jista' jintuża bromocriptine.

Barra minn hekk, minhabba li amministrazzjoni ta' doża waħda ma għandhiex taqbeż 2.5 mg f'dan l-użu, sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' użu hażin u żball terapewtiku, l-użu għal prevenzjoni jew trażzin ta' espressjoni tal-ħalib għandu jitneħħa mill-informazzjoni tal-prodott tad-dożi oghla.

### **Bilanċ bejn benefiċċju u riskju**

Il-PRAC irreveda d-dejta ta' sigurtà u effikaċja wara kura mill-ħalq bi bromocriptine f'użu wara t-tqala għal inibizzjoni ta' treddiġh, partikolarment dejta relatata mar-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari, vaskulari newroloġiċi u psikjatriċi avversi.

Giet irrapportata firxa ta' avvenimenti avversi, inklużi dipressjoni, psikożi, infart mijokardijaku, puplesija, emorragija intrakranjali, avvenimenti trombotiċi, aċċessjonijiet u pressjoni għolja. B'mod generali, wara li kkunsidra l-espożizzjoni sostanzjali għal din is-sustanza attiva, il-PRAC ikkunsidra n-numru ta' każi bħala wiehed baxx. Għalkemm xi fatturi ssuġġerew il-kawżalità tal-avvenimenti għal bromocriptine, fatturi ta' riskju indipendenti għal dawn it-tipi ta' avvenimenti huma preżenti fil-perjodu ta' wara t-tqala. Abbażi tad-dejta disponibbli, il-PRAC ma setax jeskludi kawżalità bejn l-użu ta' bromocriptine u avvenimenti karjovaskulari, newrovaskulari u psikjatriċi; dawn diġà huma inklużi f'ħafna mill-PI ta' dawn il-prodotti.

Studji kliniċi u letteratura ppubblikata appoġġjaw l-użu ta' bromocriptine fil-prevenzjoni jew trażzin ta' espressjoni tal-ħalib fiżjoloġiku wara t-tqala. Madanakollu, għalkemm xi effikaċja kienet issuggerita fil-kura ta' mastite u kongestjoni tas-sider bl-uġiġh, dawn l-istudji kienu limitati u ma tawx biżżejjed evidenza biex dawn is-sitwazzjonijiet jiġu appoġġati bħala eżempji fl-użu. Il-PRAC kien tal-opinjoni li dan ir-riskju potenzjali jista' jitnaqqas billi jiġi ristrett l-użu ta' bromocriptine għal ċirkostanzi fejn treddiġh mhuwiex possibbli minhabba raġunijiet mediċi (bħal telf waqt it-tqala, mewt tat-tarbija mat-twelid, infezzjoni tal-HIV tal-omm) u inklużjoni ta' kontraindikazzjonijiet, twissijiet u prekawzjonijiet fl-informazzjoni tal-prodott, kif inhu diġà l-każ f'xi Stati Membri.

Wara evalwazzjoni tad-dejta rilevanti, il-PRAC irrakkomanda li bromocriptine ma jintużax għat-trażzin ta' rutina ta' treddiġh jew għall-eżenzjoni ta' sintomi ta' uġiġh jew kongestjoni ta' wara t-tqala li jistgħu jiġu kkurati b'mod xieraq b'intervent mhux farmakoloġiku (bħal appoġġ sod mas-sider, applikazzjoni ta' silġ) u/jew analgeziċi sempliċi.

Barra minn hekk, il-PRAC kien tal-fehma li l-kontraindikazzjonijiet f'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata, disturbi ta' pressjoni għolja tat-tqala (inklużi eklampsja, pre-eklampsja jew pressjoni għolja minhabba tqala), pressjoni għolja wara t-tqala u fil-pwerperju, u pazjenti bi storja ta' mard tal-arterji koronarji jew kundizzjonijiet kardjovaskulari severi oħrajn, jew sintomi/storja ta' disturbi psikjatriċi severi, diġà parzjalment stabbiliti f'ħafna mill-Istati Membri għandhom jiġu implimentati madwar l-Istati Membri kollha.

II-PRAC irrakkomanda li l-pressjoni għolja għandha tiġi sorveljata mill-qrib, speċjalment waqt l-ewwel ġranet ta' terapija u għandha toħroġ twissija li tirrakkomanda li ma tibqax tingħata l-kura f'każ ta' pressjoni għolja, uġiġh suġġestiv fis-sider, uġiġh ta' ras sever, progressiv jew bla waqfien (bi jew mingħajr disturbi viżwali), jew evidenza ta' tossiċità fis-sistema nervuża ċentrali, u li dan għandu jiġi rifless fl-informazzjoni tal-prodott.

Finalment, il-PRAC ikkunsidra li, biex jiġu evitati żbalji terapewtiċi jew użu ħażin, l-użu għal inibizzjoni ta' treddiġh wara t-tqala, għandu jitneħħa mill-informazzjoni tal-prodott tad-dożi 5 mg u 10 mg.

Abbażi ta' dawn il-konklużjonijiet, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju ta' prodotti mediċinali li fihom bromocriptine jibqa' wieħed favorevoli soġġett għal tibdiliet fl-informazzjoni tal-prodott, inklużi restrizzjonijiet u twissijiet miftehma.

### **Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Filwaqt li

- II-PRAC ikkunsidra l-proċedura taħt Artiklu 31 ta' Direttiva 2001/83/KE li rriżultat minn dejta ta' farmakoviġilanza għal prodotti mediċinali li fihom bromocriptine għal użu mill-ħalq fl-inibizzjoni ta' treddiġh wara t-tqala;
- II-PRAC irreveda d-dejta disponibbli kollha mir-rapporti spontanji tal-każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq, provi kliniċi, letteratura ppubblikata u informazzjoni oħra disponibbli fuq mediċini li fihom bromocriptine għal użu mill-ħalq fir-rigward ta' riskju kardjovaskulari, newroloġiku u psikjatriku wara kura wara t-tqala għal inibizzjoni ta' treddiġh. II-PRAC ikkunsidra r-relazzjoni bejn l-użu ta' prodotti mediċinali li fihom bromocriptine għal użu mill-ħalq f'inibizzjoni ta' treddiġh wara t-tqala u l-okkorrenza ta' avvenimenti kardjovaskulari, newroloġiċi u psikjatriċi avversi serji. II-PRAC ikkunsidra wkoll id-dejta disponibbli fuq l-effikaċja ta' dawn il-prodotti;
- II-PRAC irrakkomanda li l-użu ta' prodotti mediċinali li fihom bromocriptine jiġi restritt fl-inibizzjoni ta' treddiġh wara t-tqala b'dożi ta' 1 mg u 2.5 mg għal każijiet fejn huma indikati medikament. Barra minn hekk l-użu ta' dawn il-prodotti mhuwiex rakkomandat għal trażzin ta' treddiġh jew għal eżenzjoni ta' sintomi ta' uġiġh jew kongestjoni wara t-tqala li jistgħu jiġu kkurati b'mod xieraq b'intervent mhux farmakoloġiku jew analġeżiku. Bara minn hekk, il-pessjoni għolja tal-pazjenti għandha tiġi sorveljata b'attenzjoni. Jekk jiġi identifikat xi sintomu ta' pressjoni għolja jew evidenza ta' tossiċità tas-sistema nervuża ċentrali, l-amministrazzjoni ta' bromocriptine għandha titwaqqaf;
- Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda li d-dożi kollha ta' dawn il-prodotti jiġu kontraindikati f'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata, disturbi ta' pressjoni għolja tat-tqala (inklużi eklampsja, pre-eklampsja jew pressjoni għolja minħabba tqala), pressjoni għolja wara t-tqala u fil-pweperju, u pazjenti bi storja ta' mard tal-arterji koronarji jew kundizzjonijiet kardjovaskulari severi oħrajn, jew sintomi/storja ta' disturbi psikjatriċi severi;
- Finalment, għal prodotti mediċinali li fihom bromocriptine għal użu mill-ħalq f'inibizzjoni ta' treddiġh wara t-tqala b'dożi ta' 5 mg u 10 mg, il-PRAC huwa tal-opinjoni li l-benefiċċju ma jegħlibx ir-riskji ta' użu ħażin u żball terapewtiku u għalhekk irrakkomanda li dan l-użu jiħassar.

Għalhekk, skont l-Artikolu 32 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-PRAC jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, għall-prodotti mediċinali kollha li fihom bromocriptine identifikati fl-Anness I u li għalihom, l-emendi għall-informazzjoni tal-prodott huma stabbiliti f'Anness III tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

II-PRAC, b'konsegwenza ta' dan, ikkonkluda li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju ta' prodotti mediċinali li fihom bromocriptine għal inibizzjoni ta' treddiġh wara t-tqala identifikat f'Anness I jibqa' favorevoli, soġġett għal tibdiliet fl-informazzjoni tal-prodott inklużi restrizzjonijiet u twissijiet.

## **II-pożizzjoni tas-CMDh**

Is-CMDh wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC datata l-10 ta' Lulju 2014 skont l-Artikolu 107k(1) u (2) ta' Direttiva 2001/83/KE, wasal għal pożizzjoni fuq il-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom bromocriptine għal użu orali indikat f'inibizzjoni ta' treddiġh wara t-tqala, li għaliha, is-sezzjonijiet relevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u tagħrif tal-fuljett huma stabbiliti f'Anness III.