

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das
Autorizações de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

O CMDh, depois de considerar a recomendação do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) de 10 de julho de 2014 relativa aos medicamentos contendo bromocriptina, concorda com a referida recomendação, conforme descrito de seguida:

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo bromocriptina (ver Anexo I)

A bromocriptina é utilizada na prevenção ou supressão da lactação em mulheres após o parto. Na União Europeia (UE), é também utilizada no tratamento de outras doenças, como hiperprolactinemia e doença de Parkinson; contudo, estas indicações não fazem parte do âmbito desta revisão europeia.

Em meados da década de 1990, a indicação de lactação foi retirada nos Estados Unidos e em alguns outros países, tendo em conta notificações de acontecimentos adversos (AA) cardiovasculares em mulheres tratadas com medicamentos contendo bromocriptina para inibição da lactação.

Concomitantemente, em França, na sequência de um primeiro inquérito nacional de farmacovigilância que revelou que as reações adversas medicamentosas (RAM) cardiovasculares representavam uma proporção significativa dos AA notificados, o Resumo das Características do Medicamento (RCM) foi reforçado relativamente a estas RAM.

Um segundo inquérito nacional de farmacovigilância francês, finalizado em 2012, revelou um aumento da taxa de notificações das RAM cardiovasculares em comparação com as anteriores (5,1 vs. 3,36 casos/100 000 doentes tratadas), apesar do reforço do RCM, em 1994.

À luz das informações mencionadas acima, e considerando a utilização disseminada da bromocriptina na inibição da lactação, a ANSM considerou que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo bromocriptina nesta indicação é desfavorável e que é do interesse da União remeter para o PRAC os medicamentos contendo bromocriptina para uso por via oral indicada na inibição da lactação após o parto. Em julho de 2013, solicitou ao PRAC que fornecesse uma recomendação, nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

Segurança

O PRAC reviu os resultados de segurança de todos os estudos clínicos realizados enquanto parte do plano de desenvolvimento inicial e constatou não se terem observado quaisquer acontecimentos adversos cardiovasculares, neurológicos ou psiquiátricos em associação com a administração da bromocriptina após o parto.

É baixo o número absoluto de casos notificados na pós-comercialização no mercado, sobretudo considerando que a bromocriptina está disponível na UE desde 1973, com uma exposição substancial de doentes; estima-se que as taxas globais de incidência variem entre 0,005 % e 0,04 %. A revisão dos casos fatais demonstrou a presença de fatores de risco em muitos dos casos onde a informação se encontrava disponível, tais como hipertensão grave, problemas hipertensivos da gravidez, história de doença coronária arterial ou outros problemas cardiovasculares, bem como história de episódios psiquiátricos. Em algumas doentes, o desenvolvimento de convulsões ou AVC foi antecedido por dores de cabeça fortes e/ou distúrbios visuais temporários.

A análise das notificações de casos da literatura foi dificultada pelas informações disponíveis limitadas. Contudo, em algumas notificações estão presentes fatores que sugerem uma possível associação

causal (nenhum outro fator de risco ou de dúvida, período de tempo curto até ao início - entre 6 horas e 17 dias após o início do tratamento para os casos fatais onde existem informações disponíveis - descontinuação e reexposição positiva ao medicamento). Do ponto de vista patogénico, é provável que o vasoespasmó seja responsável por estes acontecimentos.

Não foi demonstrada qualquer associação causal nos três estudos observacionais que analisam o risco de convulsões (Rothman, 1990), acontecimentos cardiovasculares e vasculares cerebrais (Herings, 1995) e hipertensão (Watson, 1989). Herings e colegas concluíram que os acontecimentos cardiovasculares e vasculares cerebrais observados poderiam, provavelmente, ser explicados por uma morbilidade preexistente, e não pelo uso da bromocriptina. O estudo que analisou os riscos de hipertensão constatou que, embora não pareça aumentar o risco de indução de hipertensão pós-parto, a bromocriptina pode agravar uma hipertensão já existente induzida pela gravidez. Evitar o uso eletivo deste medicamento em doentes com hipertensão induzida pela gravidez pode constituir uma resposta clínica razoável a estes achados. Com base numa notificação de caso, recomendou-se a inclusão de antecedentes familiares de pré-eclâmpsia como uma contra-indicação da bromocriptina no período após o parto e a monitorização controlada da pressão arterial, sobretudo no caso de dores de cabeça (Makdassi, 1991).

Na sequência da avaliação de todos os dados, o PRAC concluiu que as contra-indicações já implementadas na maioria dos Estados-Membros (EM) eram válidas e deveriam ser incluídas na IM de todos os EM.

Relativamente ao uso não conforme e à má utilização, apesar das taxas altas notificadas nos inquéritos franceses, a análise da base de dados de segurança do Titular da AIM do medicamento originador que cobre o período desde a primeira Autorização de Introdução no Mercado, centrada na dose e na duração do tratamento, revelou taxas substancialmente inferiores (4,2 % e 4,7 %, respetivamente). O segundo inquérito realizado em França revelou um número mais elevado de AA. Porém, é possível que tal não reflita um aumento absoluto da ocorrência desses acontecimentos, mas seja a consequência de uma alteração na notificação dos acontecimentos pós-comercialização no mercado, considerando que foi acompanhado de perto um número maior de mulheres a amamentar. Não obstante, são aconselháveis informações e consciencialização adicionais entre os profissionais de saúde para garantir o uso seguro do medicamento. Estas informações podem ser coordenadas a nível dos Estados-Membros individuais. Por outro lado, constatou-se que, no momento presente, a indicação inibição da lactação após o parto foi igualmente aprovada em dosagens altas, as quais não devem ser utilizadas para esta indicação. Na realidade, de acordo com a posologia, uma dose administrada não deve exceder 2,5 mg.

Por esse motivo, o PRAC considerou que, para evitar erros de medicação ou má utilização dos medicamentos, a indicação de inibição da lactação deve ser eliminada da IM das dosagens de 5 mg e 10 mg. Esta é considerada uma medida adequada de minimização do risco com o propósito de reduzir a má utilização do medicamento.

É necessário ter em conta que o período pós-parto é um período vulnerável, com riscos prévios de hipertensão, convulsões, pré-eclâmpsia, distúrbios psiquiátricos e acontecimentos cardiovasculares/vasculares cerebrais e trombóticos. Em comparação com o estado de não gravidez, o período pós-parto de 6 semanas está associado a um risco 3 a 9 vezes superior de AVC, um risco 3 a 6 vezes superior de enfarte do miocárdio e um risco 9 a 22 vezes superior de acontecimento tromboembólico venoso, e estima-se que ocorra depressão em cerca de 1 mulher em cada 10 e psicose em cerca de 1 a 2 mulheres em cada 1000. Além disso, em parte dos casos, foram notificados importantes fatores de risco (tabagismo, obesidade, pré-eclâmpsia, hipertensão e antecedentes de episódios psiquiátricos).

Em conclusão, com base nas informações disponíveis, não é possível excluir uma associação causal entre a utilização de bromocriptina e acontecimentos cardiovasculares, neurológicos ou psiquiátricos graves. Por conseguinte, o PRAC recomendou a inclusão de informações de segurança no RCM dos Estados-Membros.

Eficácia

Apesar de a maioria dos estudos com a bromocriptina terem sido efetuados antes de 1990, a evidência clínica obtida em ensaios clínicos realizados enquanto parte do plano de desenvolvimento clínico original, bem como na literatura publicada, sugere que a bromocriptina é eficaz na indicação atualmente em revisão e foi superior aos androgénios, contraceptivos combinados, antiestrogénios e piridoxina. Apresentou, ainda, uma eficácia semelhante à de outros agonistas da dopamina, ainda que possivelmente superior à da lisurida. Em alguns estudos, a bromocriptina foi associada a uma incidência mais elevada de um fenómeno de «rebound» em comparação com a cabergolina (num estudo), e semelhante à lisurida ou a um agonista da dopamina não derivado da ergotamina.

No ensaio clínico que avaliou a eficácia da bromocriptina no final do período pós-parto, o tratamento foi iniciado em alturas que cobrem adequadamente o final do período pós-parto (10 a 13,8 dias após o parto e 38,9 dias a 16,7 semanas após o parto). Considerando o mecanismo regulador da lactação e os resultados destes estudos, o PRAC concluiu ter sido suficientemente demonstrada a eficácia da bromocriptina na inibição da lactação.

Contudo, ainda que os estudos realizados a nível da mastite, ingurgitamento mamário e ingurgitamento mamário doloroso tenham sugerido alguma eficácia, os dados disponíveis limitados não permitem chegar a qualquer conclusão quanto à eficácia da bromocriptina nestas indicações. O PRAC concluiu que estas não devem ser mencionadas na informação do medicamento como exemplos de situações de possível uso da bromocriptina.

Além disso, na medida em que uma dose administrada não deve exceder 2,5 mg nesta indicação, para minimizar o risco de má utilização e erro de medicação, a indicação prevenção ou supressão da lactação deve ser retirada da informação do medicamento no caso das dosagens mais altas.

Perfil benefício-risco

O PRAC reviu os dados de eficácia e segurança após o tratamento oral com a bromocriptina na inibição da lactação após o parto, mais especificamente dados relacionados com o risco de acontecimentos adversos cardiovasculares, neurológicos vasculares e psiquiátricos.

Foi notificada uma diversidade de acontecimentos adversos, incluindo depressão, psicose, enfarte do miocárdio, AVC, hemorragia intracraniana, acontecimentos trombóticos, convulsões e hipertensão. Globalmente, tendo em conta a exposição substancial a esta substância ativa, o PRAC considerou ser baixo o número de casos. Apesar de alguns fatores sugerirem a causalidade dos acontecimentos em ligação com a bromocriptina, estão presentes fatores de risco independentes para estes tipos de acontecimentos no período pós-parto. Com base nos dados disponíveis, o PRAC não pôde excluir uma relação de causalidade entre o uso da bromocriptina e os acontecimentos cardiovasculares, neurovasculares e psiquiátricos; estes já estão incluídos em muitas IM destes medicamentos.

Estudos clínicos e a literatura publicada suportaram o uso da bromocriptina na prevenção ou supressão da lactação fisiológica após o parto. Contudo, apesar de ter sido sugerida alguma eficácia no tratamento da mastite e do ingurgitamento mamário doloroso, estes estudos foram limitados e não constituíram evidência suficiente que suportasse estas situações como exemplos na indicação. O PRAC considerou ser possível mitigar este potencial risco limitando o uso da bromocriptina a circunstâncias

nas quais a amamentação não é possível por razões médicas (como perda intraparto, morte neonatal, infecção por VIH da mãe) e através da inclusão de contraindicações, advertências e precauções na informação do medicamento, tal como já sucede em alguns Estados-Membros.

Na sequência da avaliação dos dados relevantes, o PRAC recomendou a não utilização da bromocriptina para a supressão de rotina da lactação ou para o alívio de sintomas de dor e ingurgitamento no período após o parto, os quais podem ser adequadamente tratados por meio de intervenção não farmacológica (como seja o suporte mamário firme e a aplicação de gelo) e/ou do uso de analgésicos simples.

Além disso, o PRAC considerou que a contraindicação em doentes com hipertensão não controlada, problemas hipertensivos da gravidez (incluindo eclâmpsia, pré-eclâmpsia, hipertensão induzida pela gravidez), hipertensão pós-parto e no período puerpério, e doentes com história de doença coronária arterial ou outros problemas cardiovasculares graves ou sintomas/história de distúrbios psiquiátricos graves, já parcialmente em vigor na maioria dos Estados-Membros, deve ser implementada em todos os Estados-Membros.

O PRAC recomendou que a pressão arterial seja cuidadosamente monitorizada, especialmente durante os primeiros dias de tratamento, e que seja incluída uma advertência sugerindo a interrupção do tratamento no caso de hipertensão, dor sugestiva no peito, dor de cabeça forte, progressiva ou contínua (com ou sem distúrbios visuais) ou evidência de toxicidade do sistema nervoso central, sendo que tudo isto se deve refletir na informação do medicamento.

Por último, o PRAC considerou que, para evitar erros de medicação ou má utilização, a indicação para a inibição da lactação após o parto deve ser eliminada da informação do medicamento das dosagens de 5 mg e 10 mg.

Com base nestas conclusões, o PRAC concluiu que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo bromocriptina se mantém favorável, sujeito às alterações da informação do medicamento, incluindo restrições e advertências.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- o PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância, relativo aos medicamentos contendo bromocriptina para uso por via oral na inibição da lactação após o parto;
- o PRAC reviu todos os dados disponíveis de notificações espontâneas de casos pós-comercialização no mercado, ensaios clínicos, literatura publicada e outras informações disponíveis relativos aos medicamentos contendo bromocriptina para uso por via oral em termos de risco cardiovascular, neurológico e psiquiátrico após o tratamento na inibição da lactação após o parto. O PRAC teve em conta a relação existente entre a utilização de medicamentos contendo bromocriptina para uso por via oral na inibição da lactação após o parto e a ocorrência de acontecimentos adversos cardiovasculares, neurológicos e psiquiátricos graves. O PRAC teve igualmente em conta os dados disponíveis relativos à eficácia destes medicamentos;
- o PRAC recomendou limitar a utilização dos medicamentos contendo bromocriptina para uso por via oral na inibição da lactação após o parto com a dosagem de 1 mg e 2,5 mg aos casos onde tal seja clinicamente indicado. Além disso, a utilização destes medicamentos não é recomendada para a supressão de rotina da lactação nem para o alívio dos sintomas pós-parto de dor e ingurgitamento, que podem ser adequadamente tratados através de medidas não farmacológicas

ou do uso de analgésicos. Por outro lado, a pressão arterial das doentes deve ser cuidadosamente monitorizada. Em caso de deteção de sintomas de hipertensão ou de evidência de toxicidade do sistema nervoso central, a administração da bromocriptina deverá ser interrompida;

- além disso, o PRAC recomendou a contra-indicação de todas as dosagens destes medicamentos em doentes com hipertensão não controlada, problemas hipertensivos da gravidez (incluindo eclâmpsia, pré-eclâmpsia, hipertensão induzida pela gravidez), hipertensão pós-parto e no período puerpério, bem como em doentes com história de doença coronária arterial ou outros problemas cardiovasculares graves ou sintomas/história de distúrbios psiquiátricos graves;
- por último, no caso dos medicamentos contendo bromocriptina para uso por via oral na inibição da lactação após o parto com as dosagens de 5 mg e 10 mg, o PRAC considera que o benefício não é superior aos riscos de má utilização e erro de medicação e, como tal, recomendou a eliminação desta indicação;

Por conseguinte, nos termos do artigo 32.º da Diretiva 2001/83/CE, o PRAC recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos contendo bromocriptina identificados no Anexo I, para os quais as alterações a nível da informação do medicamento se encontram estabelecidas no Anexo III da recomendação do PRAC.

Assim, o PRAC concluiu que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo bromocriptina para uso por via oral na inibição da lactação após o parto identificados no Anexo I permanece favorável, sujeito às alterações acordadas da informação do medicamento, incluindo restrições e advertências.

Posição do CMDh

O CMDh, depois de considerar a recomendação do PRAC datada de 10 de julho de 2014, e nos termos dos n.ºs 1 e 2 do artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE, adotou uma posição quanto à alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo bromocriptina para uso por via oral indicados na inibição da lactação após o parto relativamente aos quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo se encontram estabelecidas no Anexo III.