

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

După analiza recomandării PRAC din data de 10 iulie 2014 cu privire la medicamentele care conțin bromocriptină, CMDh a fost de acord cu această recomandare, astfel cum este redată mai jos:

Rezumat general al evaluării științifice pentru medicamentele care conțin bromocriptină (vezi Anexa I)

Bromocriptina se utilizează pentru prevenirea sau inhibarea lactației la femeile care au născut. În Uniunea Europeană (UE) aceasta se utilizează și pentru tratarea altor afecțiuni, cum ar fi hiperprolactinemia și boala Parkinson; totuși, aceste indicații nu intră în domeniul de aplicabilitate al acestei evaluări europene.

La mijlocul anilor '90, indicația lactație a fost retrasă în Statele Unite ale Americii și într-o serie de alte țări, date fiind raportările de evenimente adverse cardiovasculare la femeile tratate pentru inhibarea lactației cu produse care conțin bromocriptină. Concomitent, în Franța, în urma unei prime anchete de farmacovigilență la nivel național, care a indicat că reacțiile adverse la medicament (RAM) au reprezentat o proporție importantă din evenimentele adverse raportate, Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) a fost consolidat cu privire la aceste RAM.

O a doua anchetă națională de farmacovigilență derulată în Franța, finalizată în 2012, a indicat o creștere a ratei de raportare pentru reacțiile adverse grave la medicament în comparație cu ancheta anterioară (5,1 față de 3,36 cazuri/100 000 de pacienți tratați), în pofida consolidării RCP din 1994.

Având în vedere cele de mai sus și dată fiind răspândirea utilizării bromocriptinei pentru inhibarea lactației, ANSM a considerat că raportul beneficiu-risc pentru produsele care conțin bromocriptină în această indicație este nefavorabil și că este în interesul Uniunii să sesizeze PRAC cu privire la medicamentele cu administrare orală care conțin bromocriptină indicate în inhibarea lactației *post-partum* și, în iulie 2013, a solicitat acestuia să emită o recomandare, în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață pentru aceste produse trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase.

Siguranță

PRAC a evaluat rezultatele privind siguranța din toate studiile clinice realizate în cadrul planului inițial de dezvoltare și a remarcat că nu au fost observate evenimente adverse cardiovasculare, neurologice sau psihice în asociere cu administrarea *post-partum* a bromocriptinei.

Numărul absolut de cazuri raportate ulterior introducerii pe piață este scăzut, în special dat fiind faptul că bromocriptina este disponibilă în UE din 1973, cu o expunere substanțială a pacienților; ratele generale de incidență sunt estimate la 0,005 %-0,04 %. Evaluarea cazurilor letale a demonstrat că, în multe din cazurile în care informațiile au fost disponibile, factorii de risc au fost prezenți, cum ar fi hipertensiune arterială severă, tulburări hipertensive în sarcină, antecedente de boală arterială coronariană sau alte afecțiuni cardiovasculare, precum și antecedente de episoade psihotice. La unii pacienți, apariția convulsiilor sau a accidentului vascular cerebral a fost precedată de cefalee severe și/sau tulburări de vedere tranzitorii.

Analiza raportărilor de cazuri din literatura de specialitate a fost îngreunată de informațiile limitate disponibile. Totuși, în unele raportări, au fost prezenți factori care sugerau o posibilă asociere cauzală [niciun alt factor de risc sau de confuzie, perioadă scurtă de timp până la debut (între 6 ore și 17 zile după inițierea tratamentului pentru cazurile letale pentru care au fost disponibile informații)],

întreruperea administrării și readministrarea cu rezultate pozitive]. Din punct de vedere al patogeniei, este probabil ca pentru aceste evenimente să fie responsabil vasospasmul.

În cele trei studii de observare care au investigat riscul de convulsii (Rothman, 1990), de evenimente cardiovasculare și cerebrovasculare (Herings, 1995) și de hipertensiune arterială (Watson, 1989), nu au fost demonstrate asocieri cauzale. Herings și colegii au concluzionat că evenimentele cardiovasculare sau cerebrovasculare observate ar putea fi explicate, probabil, mai curând prin morbiditatea preexistentă decât prin utilizarea bromocriptinei. Studiul care a urmărit riscurile de hipertensiune arterială a constatat că, deși bromocriptina nu a părut să crească riscul de inducere a hipertensiunii arteriale *post-partum*, aceasta poate agrava hipertensiunea arterială indusă de sarcină, deja existentă. Evitarea utilizării electivă a acestui medicament la pacientele cu hipertensiune arterială indusă de sarcină ar putea constitui un răspuns clinic rezonabil la aceste constatări. Pe baza unei raportări de caz, s-a recomandat ca între contraindicațiile pentru bromocriptină în *post-partum* să fie incluse antecedentele familiale de preeclampsie și ca tensiunea arterială să fie monitorizată cu atenție, mai ales în cazul cefaleelor (Makdassi, 1991).

În urma evaluării tuturor datelor, PRAC a concluzionat asupra valabilității contraindicațiilor care se aplică deja în majoritatea statelor membre și a faptului că acestea trebuie incluse în informațiile referitoare la produs în toate statele membre.

Referitor la utilizarea în afara indicațiilor autorizate și la utilizarea incorectă, deși în anchetele din Franța au fost raportate rate mari, analiza bazei de date privind siguranța a deținătorului autorizației de punere pe piață pentru produsul original, care acoperă perioada de la prima autorizație de punere pe piață, axată pe doză și durata tratamentului, a extras rate mult mai mici (4,2% și, respectiv, 4,7 %). A doua anchetă realizată în Franța a extras un număr mai mare de evenimente adverse; totuși, este posibil ca acest lucru să nu reflecte o creștere absolută în incidența acestor evenimente, ci să fie consecința unei schimbări în raportarea acestor evenimente ulterior introducerii pe piață, deoarece au fost urmărite cu atenție mai multe mame care alăptau. Cu toate acestea, se recomandă furnizarea de informații suplimentare și sensibilizarea în rândul personalului medical pentru a se asigura utilizarea în siguranță a produsului. Aceste informații pot fi coordonate la nivelul fiecărui stat membru în parte. În plus, s-a remarcat că, în prezent, indicația inhibarea lactației în *post-partum* a fost aprobată și pentru concentrații mari, care nu ar trebui să fie utilizate în această indicație. Într-adevăr, în conformitate cu dozarea, o doză administrată nu trebuie să depășească 2,5 mg.

Din acest motiv, PRAC a considerat că, pentru a evita erorile de medicație sau utilizarea incorectă a produselor, indicația inhibarea lactației trebuie eliminată din informațiile referitoare la produs ale concentrațiilor de 5 mg și 10 mg. Aceasta se consideră a fi o măsură adecvată de reducere la minimum a riscurilor pentru diminuarea utilizării incorecte a produsului.

Trebuie reținut faptul că *post-partum* este o perioadă vulnerabilă, cu riscuri de fond de apariție a hipertensiunii arteriale, convulsiilor, preeclampsiei, tulburărilor psihice și a evenimentelor cardiovasculare/cerebrovasculare și trombotice. În comparație cu starea fără sarcină, perioada *post-partum* de 6 săptămâni este asociată cu un risc de 3-9 ori mai mare de accident vascular cerebral, un risc de 3-6 ori mai mare de infarct miocardic, de 9-22 ori mai mare de eveniment tromboembolic venos și se estimează că depresia apare la aproximativ 1 femeie din 10, în timp ce psihoza se estimează că apare la aproximativ 1-2 femei din 1 000. În plus, într-o serie de cazuri au fost raportați factori de risc importanți (fumat, obezitate, preeclampsie, hipertensiune arterială, antecedente de episoade psihotice).

În concluzie, pe baza informațiilor disponibile nu poate fi exclusă o asociere cauzală între utilizarea bromocriptinei și evenimentele cardiovasculare, neurologice sau psihice grave. Prin urmare, PRAC a recomandat ca informațiile privind siguranța să fie incluse în RCP în toate statele membre.

Eficacitate

Deși majoritatea studiilor realizate cu bromocriptina sunt dinaintea de 1990, dovezile disponibile din studiile clinice realizate în cadrul planului original de dezvoltare clinică, precum și din literatura de specialitate publicată sugerează că bromocriptina este eficientă în indicația evaluată în prezent și a părut a fi superioară androgenilor, contraceptivelor combinate, antiestrogenilor, piridoxinei și având o eficacitate similară cu cea a altor agoniști ai dopaminei, existând totuși posibilitatea să fie superioară celei a lisuridei. În unele studii, bromocriptina a fost asociată cu o incidență mai mare a fenomenului de rebound, comparativ cu cabergolina (într-un studiu), și cu o incidență similară celei a lisuridei sau a agoniștilor de dopamină care nu derivă din ergot.

În studiul clinic care a evaluat eficacitatea bromocriptinei în *post-partumul* târziu, tratamentul a fost inițiat la momente care acopereau în mod adecvat perioada de *post-partum* târziu (10 până la 13,8 zile *post-partum* și 38,9 zile până la 16,7 săptămâni *post-partum*). Ținând cont de mecanismul de reglare a lactației și de rezultatele acestor studii, PRAC a considerat că eficacitatea bromocriptinei în inhibarea lactației a fost suficient demonstrată.

Totuși, deși studiile realizate pentru mastită, congestie mamară și congestie mamară dureroasă au sugerat o oarecare eficacitate, datele limitate disponibile nu permit să se ajungă la o concluzie cu privire la eficacitatea bromocriptinei în aceste indicații. PRAC a concluzionat că acestea nu trebuie menționate în informațiile referitoare la produs ca exemple de situații în care bromocriptina ar putea fi utilizată.

În plus, deoarece o doză administrată în această indicație nu trebuie să depășească 2,5 mg, pentru a reduce la minimum riscul de utilizare incorectă și al erorii de medicație, indicația prevenirea sau inhibarea lactației trebuie eliminată din informațiile referitoare la produs pentru concentrațiile mai mari.

Raportul beneficiu-risc

PRAC a evaluat datele privind eficacitatea și siguranța în urma tratamentului oral cu bromocriptină în inhibarea lactației *post-partum*, în special datele referitoare la riscul de evenimente adverse cardiovasculare, neurologice vasculare și psihice.

A fost raportată o serie de evenimente adverse, incluzând depresie, psihoză, infarct miocardic, accident vascular cerebral, hemoragie intracraniană, evenimente trombotice, convulsii și hipertensiune arterială. În general, ținând cont de expunerea substanțială la această substanță activă, PRAC a considerat numărul de cazuri ca fiind redus. Deși unii factori au sugerat cauzalitatea evenimentelor pentru bromocriptină, în perioada *post-partum* sunt prezenți factori de risc independenți pentru aceste tipuri de evenimente. Pe baza datelor disponibile, PRAC nu a putut exclude o cauzalitate între utilizarea bromocriptinei și evenimentele cardiovasculare, neurovasculare și psihice; acestea sunt deja incluse în multe dintre informațiile referitoare la produs pentru aceste medicamente.

Studiile clinice și literatura de specialitate publicată susțineau utilizarea bromocriptinei în prevenirea sau inhibarea lactației fiziologice în perioada *post-partum*. Totuși, deși a fost sugerată o oarecare eficacitate în tratamentul mastitei și al congestiei mamare dureroase, aceste studii au fost limitate și nu au constituit o dovadă suficientă pentru a susține includerea acestor situații ca exemple pentru indicație. PRAC a considerat că acest risc potențial ar putea fi redus prin limitarea utilizării bromocriptinei la cazurile în care alăptarea nu este posibilă din cauze medicale (cum ar fi pierderea sarcinii *intrapartum*, deces neonatal, infecția mamei cu HIV) și includerea contraindicațiilor, avertismentelor și precauțiilor în informațiile referitoare la produs, așa cum se întâmplă deja în mai multe state membre.

În urma evaluării datelor relevante, PRAC a recomandat ca bromocriptina să nu fie utilizată în inhibarea curentă a lactației sau pentru ameliorarea simptomelor durerii și congestiei *post-partum* care pot fi tratate în mod corespunzător prin intervenții non-farmaceutice (cum ar fi susținerea fermă a sânilor, aplicarea de gheață) și/sau cu analgezice simple.

În plus, PRAC a considerat că trebuie aplicată în toate statele membre contraindicația, care se aplică deja parțial în majoritatea statelor membre, la pacientele cu hipertensiune arterială necontrolată, tulburări hipertensive în sarcină (inclusiv eclampsie, preeclampsie sau hipertensiune arterială indusă de sarcină), hipertensiune arterială *post-partum* și în perioada puerperală, la pacientele cu antecedente de boală arterială coronariană sau alte afecțiuni cardiovasculare grave sau cu simptome/antecedente de tulburări psihice grave.

PRAC a recomandat monitorizarea atentă a tensiunii arteriale, mai ales în cursul primelor zile de tratament, și un avertisment care să recomande întreruperea tratamentului în caz de hipertensiune arterială, dureri toracice semnificative, cefalee severă, progresivă sau care nu se remite (cu sau fără tulburări de vedere) sau în cazul dovezilor de toxicitate la nivelul sistemului nervos central, și ca acestea să fie reflectate în informațiile referitoare la produs.

În final, PRAC a considerat că, pentru a evita erorile de medicație sau utilizarea incorectă, indicația pentru inhibarea lactației *post-partum* trebuie eliminată din informațiile referitoare la produs pentru concentrațiile de 5 mg și 10 mg.

Pe baza acestor concluzii, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin bromocriptină rămâne favorabil sub rezerva modificărilor aduse informațiilor referitoare la produs, inclusiv a restricțiilor și avertismentelor aprobate.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, care a rezultat din datele de farmacovigilență, pentru medicamentele cu administrare orală care conțin bromocriptină în inhibarea lactației *post-partum*;
- PRAC a evaluat toate datele disponibile din raportările de cazuri spontane ulterioare introducerii pe piață, studiile clinice, literatura de specialitate publicată și alte informații disponibile privind medicamentele cu administrare orală care conțin bromocriptină cu privire la riscul cardiovascular, neurologic și psihiatric ca urmare a tratamentului de inhibare a lactației *post-partum*. PRAC a analizat legătura dintre utilizarea medicamentelor cu administrare orală care conțin bromocriptină în inhibarea lactației *post-partum* și incidența evenimentelor adverse cardiovasculare, neurologice și psihice grave. De asemenea, PRAC a analizat datele disponibile privind eficacitatea acestor produse;
- PRAC a recomandat limitarea utilizării medicamentelor cu administrare orală care conțin bromocriptină cu concentrații de 1 mg și 2,5 mg în inhibarea lactației *post-partum* la cazurile în care este indicat din punct de vedere medical. În plus, utilizarea acestor produse este contraindicată pentru inhibarea curentă a lactației sau pentru ameliorarea durerii și congestiei *post-partum* care pot fi tratate în mod corespunzător prin intervenții non-farmacologice sau cu analgezice simple. În plus, tensiunea arterială a pacienților trebuie monitorizată cu atenție. Dacă sunt detectate orice simptome de hipertensiune arterială sau dovezi de toxicitate la nivelul sistemului nervos central, administrarea bromocriptinei trebuie oprită;

- În plus, PRAC a recomandat ca toate concentrațiile acestor produse să fie contraindicate la paciențele cu hipertensiune arterială necontrolată, tulburări hipertensive în sarcină (inclusiv eclampsie, preeclampsie sau hipertensiune arterială indusă de sarcină), hipertensiune arterială *post-partum* și în perioada puerperală, la paciențele cu antecedente de boală arterială coronariană sau alte afecțiuni cardiovasculare grave sau cu simptome/antecedente de tulburări psihice grave;
- În final, în ceea ce privește medicamentele cu administrare orală care conțin bromocriptină cu concentrații de 5 mg și 10 mg în inhibarea lactației *post-partum*, PRAC consideră că beneficiile nu depășesc riscurile de utilizare incorectă și de eroare de medicație și, prin urmare, a recomandat eliminarea acestei indicații.

Prin urmare, în conformitate cu articolul 32 din Directiva 2001/83/CE, PRAC recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru toate medicamentele care conțin bromocriptină identificate în Anexa I și pentru care modificările informațiilor referitoare la produs sunt stabilite în Anexa III a recomandării PRAC.

În consecință, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele cu administrare orală care conțin bromocriptină în inhibarea lactației *post-partum*, identificate în Anexa I, rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor aprobate ale informațiilor referitoare la produs, inclusiv a restricțiilor și avertismentelor.

Poziția CMDh

După ce a analizat recomandarea PRAC din data de 10 iulie 2014, în temeiul articolului 107k alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE, CMDh a adoptat o poziție privind modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele cu administrare orală care conțin bromocriptină indicate în inhibarea lactației *post-partum*, pentru care punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul sunt stabilite în Anexa III.