

EVROPSKÁ
KOMISE

Stálé zastoupení ČR při EU BRUSEL		
Došlo:	- 3 - 11 - 2014	Ref. SEB
Číslo:	4334	Přílohy:

V Bruselu dne 30.10.2014
C(2014) 8296 final

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 30.10.2014

o registracích humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „bromocriptinum“, v rámci článku 31 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE

ze dne 30.10.2014

o registracích humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „bromocriptinum“, v rámci článku 31 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

(Text s významem pro EHP)

EVROPSKÁ KOMISE,

s ohledem na Smlouvu o fungování Evropské unie,

s ohledem na směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků¹, a zejména na čl. 34 odst. 1 uvedené směrnice,

s ohledem na postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině přijatý dne 20. srpen 2014,

vzhledem k těmto důvodům:

- (1) Humánní léčivé přípravky registrované členskými státy musí splňovat požadavky směrnice 2001/83/ES.
- (2) Evropské agentuře pro léčivé přípravky byla podle čl. 31 odst. 1 směrnice 2001/83/ES ve zvláštním případě, který se týká zájmů Unie, postoupena otázka, zda by dotčená registrace měla být ponechána v platnosti, změněna, pozastavena nebo stažena.
- (3) Jelikož postoupení výboru vyplynulo z vyhodnocení údajů týkajících se farmakovigilance, Poradní výbor pro posuzování rizik v rámci farmakovigilance Evropské agentury pro léčivé přípravky vydal doporučení dne 10. červenec 2014.
- (4) Vzhledem k tomu, že se působnost postupu nevztahuje na žádnou registraci udělenou centralizovaným postupem podle hlavy II kapitoly 1 nařízení (ES) č. 726/2004², bylo doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv postoupeno koordinační skupině v souladu s čl. 107k odst. 1 směrnice 2001/83/ES.
- (5) V souladu s čl. 107k odst. 2 směrnice 2001/83/ES byl postoj většiny členských států zastoupených v koordinační skupině předán Komisi. Závěrem tohoto postoje, který je uveden v příloze II tohoto rozhodnutí, je, že by v zájmu Unie mělo být přijato rozhodnutí o změně registrace dotčeného léčivého přípravku.

¹ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

² Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1.

- (6) Opatření stanovená tímto rozhodnutím jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky,

PŘIJALA TOTO ROZHODNUTÍ:

Článek 1

Dotčené členské státy změní na základě vědeckých závěrů uvedených v příloze II vnitrostátní registraci léčivého přípravku uvedeného v příloze I.

Článek 2

Vnitrostátní registrace uvedená v článku 1 se mění na základě změn souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace uvedených v příloze III.

Článek 3

Při posuzování účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících „bromocriptinum“, které nejsou uvedeny v příloze I, členské státy přihlédnou k vědeckým závěrům uvedeným v příloze II.

Článek 4

Toto rozhodnutí je určeno členskými státy.

V Bruselu dne 30.10.2014.

Za Komisi

Paola TESTORI COGGI

Generální ředitelka



Příloha I

Seznam smyšlených názvů, lékových forem, sil léčivého přípravku, způsobů podání a držitelů registračního rozhodnutí v členských státech

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	Meda Pharma GmbH Guglgasse 15/II. Stock 1110 Wien Austria	Parlodel 2,5 mg - Tabletten	2.5 mg	tablety	perorální podání
Belgie	Meda Pharma s.a. Chaussée de la Hulpe 166 1170 Brussels Belgium	Parlodel	2.5 mg	tablety	perorální podání
Belgie	Meda Pharma s.a. Chaussée de la Hulpe 166 1170 Brussels Belgium	Parlodel 5 mg	5 mg	tvrdé tobolky	perorální podání
Belgie	Meda Pharma s.a. Chaussée de la Hulpe 166 1170 Brussels Belgium	Parlodel 10 mg	10 mg	tvrdé tobolky	perorální podání
Bulharsko	Sopharma AD 16"Тиленско шосе" Str. Sofia 1220 Bulgaria	Bromocriptine Sopharma	2.5 mg	tablety	perorální podání
Bulharsko	Medochemie Ltd. 1-10 Astronafion Str. Limassol 3505 Cyprus	Medocriptine	2.5 mg	tablety	perorální podání
Chorvatsko	Sandoz d.o.o. Maksimirska 120/V Zagreb 10 000 Croatia	Bromergon 2,5 mg tablete	2.5 mg	tablety	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Kypr	Codal Synto Ltd 33 Theklas Lysiotti street, Dorothea Building, 6th floor Lemesos 3508 Cyprus	Pirodal	2.5 mg	tablety	perorální podání
Kypr	Remedica Ltd Aharnon Street Limassol Industrial Estate Lemesos 3508 Cyprus	Brameston	2.5 mg	tablety	perorální podání
Kypr	Medochemie Ltd Constantinoupoleos 1-10 Street Lemesos 3501 Cyprus	Medocriptine	2.5 mg	tablety	perorální podání
Česká republika	MEDA Pharma s.r.o. Kodaňská 1441/46 110 00 Praha 10 Česká republika	Parlodel	2.5 mg	tablety	Perorální podání
Česká republika	Medochemie Ltd. Constantinoupoleos Str. 1_10 3011 Limassol - Tsiflikoudia Cyprus	Medocriptine	2.5 mg	tablety	perorální podání
Dánsko	Meda AS Solvang 8 DK-3450 Allerød Denmark	Parlodel	10 mg	tvrdé tobolky	perorální podání
Dánsko	Meda AS Solvang 8 DK-3450 Allerød Denmark	Parlodel	5 mg	tvrdé tobolky	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Dánsko	Meda AS Solvang 8 DK-3450 Allerød Denmark	ParloDEL	2.5 mg	tablety	perorální podání
Estonsko	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út. 19-21 1103 Budapest Hungary	BROMOCRIPTIN-RICHTER	2.5 mg	tablety	perorální podání
Finsko	Meda Oy Vaisalentie 4 02130 Espoo Finland	PARLODEL	2.5 mg	tablety	perorální podání
Francie	MEDA PHARMA 25, boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris France	PARLODEL 2,5 mg inhibition de la lactation	2.5 mg	tablety	perorální podání
Francie	SANOFI AVENTIS FRANCE 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS France	BROMOCRIPTINE ZENTIVA 2,5 mg INHIBITION DE LA LACTATION	2.5 mg	tablety	perorální podání
Německo	AbZ-Pharma GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Bromocriptin AbZ 2,5 mg	2.5 mg	tablety	perorální podání
Německo	betapharm Arzneimittel GmbH Kobelweg 95 86156 Augsburg Germany	Bromocriptin beta 2,5	2.5 mg	tablety	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Německo	AbZ-Pharma GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	bromocriptin-ct 2,5mg Tabletten	2.5 mg	tablety	perorální podání
Německo	Hexal AG Industriestr. 25 83607 Holzkirchen Germany	Bromocriptin HEXAL 2,5mg Tabletten	2.5 mg	tablety	perorální podání
Německo	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 61352 Bad Homburg Germany	Pravidel 2,5 mg Tabletten	2.5 mg	tablety	perorální podání
Německo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Germany	Bromocriptin-ratiopharm 2,5mg Tabletten	2.5 mg	tablety	perorální podání
Řecko	MEDA PHARMACEUTICALS S.A. GREECE 3 Evrytanias Str., Halandri 15231, Attiki Greece	Parlodel	2.5 mg	tablety	perorální podání
Řecko	MEDA PHARMACEUTICALS S.A. GREECE 3 Evrytanias Str., Halandri 15231, Attiki Greece	Parlodel	5 mg	tvrdé tobolky	perorální podání
Řecko	MEDA PHARMACEUTICALS S.A. GREECE 3 Evrytanias Str., Halandri 15231, Attiki Greece	Parlodel	10 mg	tvrdé tobolky	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Maďarsko	Gedeon Richter Plc Gyömrői út 19-21 H-1103 Budapest Hungary	Bromocriptin-Richter 2,5 mg tableta	2.5 mg	tablety	perorální podání
Irsko	Meda Health Sales Ireland Limited Unit 34/35, Block A Dunboyne Business Park Dunboyne Co. Meath Ireland	Parlodel 2.5 mg Tablets	2.5 mg	tablety	perorální podání
Irsko	Meda Health Sales Ireland Limited Unit 34/35, Block A Dunboyne Business Park Dunboyne Co. Meath Ireland	Parlodel 5mg Hard Capsules.	5 mg	tvrdé tobolky	perorální podání
Litva	Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21 1103 Budapest Hungary	BROMOCRIPTIN-RICHTER	2.5 mg	tablety	perorální podání
Lucembursko	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstraße 1 61352 Bad Homburg Germany	Pravidel	2.5 mg	tablety	perorální podání
Norsko	Meda AS Askerveien 61 Postboks 194 1371 Asker Norway	Parlodel	2.5 mg	tablety	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Polsko	Sandoz GmbH Blochemiestrasse 10 Kundl 6250 Tyrol Austria	Bromergon	2.5 mg	tablety	perorální podání
Polsko	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy FILOFARM ul. Pułaskiego 39 85-619 Bydgoszcz Poland	Bromocorn	2.5 mg	tablety	perorální podání
Polsko	Meda Aktiebolag Pipers väg 2 170 09 Solna Box 906 Sweden	Parlodel	2.5 mg	tablety	perorální podání
Portugalsko	Meda Pharma - Produtos farmacêuticos, S.A. Rua do Centro Cultural, 13 Lisboa, 1749-066 Portugal	Parlodel	5 mg	tobolky	perorální podání
Portugalsko	Meda Pharma - Produtos farmacêuticos, S.A. Rua do Centro Cultural, 13 Lisboa, 1749-066 Portugal	Parlodel	10 mg	tobolky	perorální podání
Portugalsko	Meda Pharma - Produtos farmacêuticos, S.A. Rua do Centro Cultural, 13 Lisboa, 1749-066 Portugal	Parlodel	2.5 mg	tablety	perorální podání
Portugalsko	Generis Farmacêutica, S.A. Rua João de Deus, 19 2700-487 Amadora Portugal	Bromocriptina Generis 2,5 mg comprimidos	2.5 mg	tablety	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslný název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Rumunsko	S.C. BIOFARM S.A. Str. Logofăt Tăutu nr. 99 sector 3, București 031212 Romania	BROMOCRIPTIN	2.5 mg	potahované tablety	perorální podání
Slovenská republika	MEDA Pharma s.r.o. Kodaňská 1441/46 100 00 Praha 10 Czech Republic	Parlodel	2.5 mg	tablety	perorální podání
Slovenská republika	Medochemie Ltd. 1-10 Constantinoupoleos St. 3011 Limassol Cyprus	MEDOCRIPTINE 2,5 mg	2.5 mg	tablety	perorální podání
Slovinsko	Lek farmacevtska družba d.d. Verovškova 57 1526 Ljubljana Slovenia	Bromergon 2,5 mg tablete	2.5 mg	tablety	perorální podání
Španělsko	MEDA PHARMA, S.A.U. Avda. Castilla 2 Edificio Berlín 2ª planta Parque Empresarial San Fernando 28830 San Fernando de Henares Madrid Spain	Parlodel 2,5 mg comprimidos	2.5 mg	tablety	perorální podání
Švédsko	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	Pravidel	2.5 mg	tablety	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Švédsko	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	Pravidel	10 mg	tvrdé tobolky	perorální podání
Švédsko	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	Pravidel	5 mg	tvrdé tobolky	perorální podání
Nizozemsko	Meda Pharma B.V. Krijgsman 20 1186 DM AMSTELVEEN The Netherlands	Parlodel 10 mg capsules	10 mg	tvrdé tobolky	perorální podání
Nizozemsko	Meda Pharma B.V. Krijgsman 20 1186 DM AMSTELVEEN The Netherlands	Parlodel 2,5 mg	2.5 mg	tablety	perorální podání
Nizozemsko	Meda Pharma B.V. Krijgsman 20 1186 DM AMSTELVEEN The Netherlands	Parlodel 5 mg capsules	5 mg	tvrdé tobolky	perorální podání
Velká Británie	Teva UK Limited Brampton Road, Hampden Park Eastbourne, East Sussex BN22 9AG United Kingdom	Teva UK Bromocriptine Tablets	2.5 mg	tablety	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Velká Británie	Meda Pharmaceuticals Limited Skyway House Parsonage Road Takeley Bishops Stortford CM22 6PU United Kingdom	Parlodel 1mg Tablets	1 mg	tablety	perorální podání
Velká Británie	Meda Pharmaceuticals Limited Skyway House, Parsonage Road Takeley Bishops Stortford CM22 6PU United Kingdom	Parlodel 2.5mg Tablets	2.5 mg	tablety	perorální podání
Velká Británie	Meda Pharmaceuticals Limited Skyway House, Parsonage Road Takeley Bishops Stortford CM22 6PU United Kingdom	Parlodel 5mg Tablets	5 mg	tobolky	perorální podání
Velká Británie	Meda Pharmaceuticals Limited Skyway House Parsonage Road Takeley Bishops Stortford CM22 6PU United Kingdom	Parlodel 10mg Tablets	10 mg	tobolky	perorální podání
Velká Británie	Meda Pharmaceuticals Limited Skyway House Parsonage Road Takeley Bishops Stortford CM22 6PU United Kingdom	Bromocriptine 1mg Tablets	1 mg	tablety	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Velká Británie	Meda Pharmaceuticals Limited. Skyway House Parsonage Road Takeley Bishops Stortford CM22 6PU United Kingdom	Bromocriptine 2.5mg Tablets	2.5 mg	tablety	perorální podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Po zvážení doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) ze dne 10. července 2014 týkajícího se léčivých přípravků obsahujících bromokriptin souhlasí koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy - humánní léčivé přípravky (CMDh) s níže uvedeným doporučením:

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících bromokriptin (viz příloha I)

Bromokriptin se používá k prevenci či potlačení laktace u žen po porodu. V Evropské unii (EU) se používá i k léčbě jiných onemocnění, např. hyperprolaktinémie a Parkinsonovy nemoci, nicméně tyto indikace nejsou předmětem tohoto evropského přezkoumání.

V polovině 90. let 20. století byla indikace laktace ve Spojených státech amerických a v některých dalších zemích stažena kvůli nežádoucím kardiovaskulárním příhodám u žen léčených přípravky obsahujícími bromokriptin s cílem inhibovat laktaci. Souběžně bylo ve Francii po první celostátní farmakovigilanční studii, která ukázala, že nežádoucí kardiovaskulární účinky léčivých přípravků tvoří významný podíl hlášených nežádoucích příhod, riziko těchto nežádoucích příhod zdůrazněno v souhrnu údajů o přípravku.

Druhá celostátní francouzská farmakovigilanční studie dokončená v roce 2012 ukázala nárůst míry hlášení závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků v porovnání s předchozí studií (5,1 oproti 3,36 případu / 100 000 léčených pacientek), a to i přes zdůraznění informací v souhrnu údajů o přípravku v roce 1994.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem a vzhledem k široce rozšířenému použití bromokriptinu při inhibici laktace dospěla agentura ANSM k názoru, že poměr přínosů a rizik přípravků obsahujících bromokriptin není v této indikaci příznivý a že je v zájmu Unie předat léčivé přípravky obsahující bromokriptin pro perorální použití indikované k poporodní inhibici laktace výboru PRAC, a v červenci 2013 požádala výbor o vydání doporučení podle článku 31 směrnice 2001/83/ES ohledně toho, zda mají být rozhodnutí o registraci těchto přípravků zachována, pozměněna, pozastavena či stažena.

Bezpečnost

Výbor PRAC přezkoumal výsledky týkající se bezpečnosti ze všech klinických studií provedených v rámci výchozího plánu vývoje a konstatoval, že v souvislosti s poporodním podáváním bromokriptinu nebyly pozorovány žádné kardiovaskulární, neurologické ani psychiatrické nežádoucí příhody.

Absolutní počet případů hlášených v období po uvedení přípravků na trh je nízký, zejména vzhledem ke skutečnosti, že bromokriptin je v EU dostupný od roku 1973 a dochází k významné expozici pacientek; celková míra incidence se odhaduje na 0,005 % až 0,04 %. Přezkoumání fatálních případů ukázalo, že v mnoha případech, u kterých byly k dispozici informace, byly přítomny rizikové faktory, např. závažná hypertenze, hypertenzní poruchy v těhotenství, onemocnění koronárních tepen či jiná kardiovaskulární onemocnění v anamnéze i epizody psychiatrických onemocnění v anamnéze. U některých pacientek předcházely rozvoji záchvatů nebo mozkové mrtvice silné bolesti hlavy a/nebo přechodné poruchy vidění.

Analýza kazuistik z literatury byla ztížena omezeným množstvím dostupných informací. V některých zprávách nicméně byly přítomny faktory naznačující možnou příčinnou souvislost (žádné jiné rizikové nebo zkreslující faktory, krátká doba do nástupu (v rozmezí 6 hodin až 17 dnů po zahájení léčby

u fatálních případů, kde byly k dispozici informace), pozitivní reakce na vysazení a opětovné nasazení léčiva). Z hlediska patogeneze je pravděpodobné, že za tyto případy zodpovídají vazospasmy.

Ve třech pozorovacích studiích zkoumajících riziko záchvatů (Rothman, 1990), kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod (Herings, 1995) a hypertenze (Watson, 1989) nebyla prokázána žádná příčinná souvislost. Herings a kolektiv dospěli k závěru, že pozorované kardiovaskulární a cerebrovaskulární příhody je pravděpodobně možné vysvětlit spíše na základě preexistující morbidity než na základě použití bromokriptinu. Studie sledující rizika hypertenze zjistila, že bromokriptin sice zřejmě nezvyšuje riziko navození poporodní hypertenze, může ale zhoršovat již existující těhotenskou hypertenzi. Rozumnou klinickou reakcí na tato zjištění může být zabránění elektivnímu použití tohoto léčiva u pacientek s těhotenskou hypertenzí. Na základě kazuistiky bylo doporučeno, aby do kontraindikací poporodního použití bromokriptinu byla zařazena rodinná anamnéza preeklampsie a aby byl pečlivě monitorován krevní tlak, zejména v případech bolestí hlavy (Makdassi, 1991).

Po vyhodnocení veškerých údajů dospěl výbor PRAC k závěru, že kontraindikace již používané ve většině členských států jsou platné a měly by být zařazeny do informací o přípravku ve všech členských státech.

Z hlediska použití mimo schválené indikace a zneužití byla sice ve francouzských průzkumech hlášena vysoká míra těchto událostí, analýza bezpečnostní databáze držitele rozhodnutí o registraci původního přípravku pokrývající období od prvního rozhodnutí o registraci a zaměřená na dávku a dobu trvání léčby ale ukázala mnohem nižší hodnoty (4,2 %, respektive 4,7 %). Druhý průzkum provedený ve Francii zjistil vyšší počet nežádoucích příhod. To nicméně nemusí odrážet absolutní vzestup výskytu těchto příhod, ale může se jednat o důsledek změny v hlášení těchto událostí v období po uvedení přípravku na trh, protože bylo pečlivě sledováno více kojících matek. Pro zajištění bezpečného užívání přípravku je přesto nutné zdravotnickým pracovníkům doporučit další informace a obezřetnost. Tyto informace mohou být koordinovány na úrovni jednotlivých členských států. Bylo navíc konstatováno, že v současné době je indikace poporodní inhibice laktace schválena také u vyšších sil přípravku, které by se u této indikace neměly používat. Ve skutečnosti by podle dávkování jedna podávaná dávka neměla překročit 2,5 mg.

Výbor PRAC proto dospěl k názoru, že kvůli zabránění lékařským pochybením nebo zneužití přípravku by indikace inhibice laktace měla být z informací o přípravku síly 5 mg a 10 mg odstraněna. To je považováno za vhodné opatření k minimalizaci rizika zneužití přípravku.

Je nutné mít na paměti, že poporodní období je citlivé vzhledem k přítomným rizikům hypertenze, křečí, preeklampsie, psychiatrických příhod a kardiovaskulárních/cerebrovaskulárních a trombotických příhod. V porovnání se situací u netěhotné ženy je období šestinedělí spojeno s 3 až 9násobným rizikem mozkové mrtvice, 3 až 6násobným rizikem infarktu myokardu a 9 až 22násobným rizikem žilní tromboembolické příhody a odhaduje se, že u přibližně 1 ženy z 10 se objeví deprese a u přibližně 1–2 žen z 1 000 dojde k psychóze. U části případů byly navíc hlášeny významné rizikové faktory (kouření, obezita, preeklampsie, hypertenze, epizody psychiatrických onemocnění v anamnéze).

Závěrem lze říci, že na základě dostupných informací nelze vyloučit příčinnou souvislost mezi použitím bromokriptinu a závažnými kardiovaskulárními, neurologickými nebo psychiatrickými příhodami. Výbor PRAC proto doporučil, aby do souhrnu údajů o přípravku ve všech členských státech byly zařazeny informace týkající se bezpečnosti.

Účinnost

Ačkoli většina studií provedených u bromokriptinu byla provedena před rokem 1990, dostupné údaje z klinických studií provedených v rámci původního plánu klinického vývoje i z publikované literatury naznačují, že bromokriptin je v indikaci, která je v současné době přezkoumávána, účinný a že je

zřejmě lepší než androgeny, kombinované antikoncepční přípravky, antiestrogeny a pyridoxin a podobně účinný jako jiní agonisté dopaminu, přitom ale možná účinnější než lisurid. V některých studiích byl bromokriptin spojován s vyšší incidencí rebound fenoménu v porovnání s kabergolinem (v jedné studii) a podobnou incidencí jako lisurid nebo neergotový agonista dopaminu.

V klinické studii hodnotící účinnost bromokriptinu v pozdním poporodním období byla léčba zahajována v době dostatečně pokrývající pozdní poporodní období (10 až 13,8 dnů po porodu a 38,9 dnů až 16,7 týdnů po porodu). Vzhledem k mechanismu regulace laktace a výsledkům těchto studií považoval výbor PRAC účinnost bromokriptinu při inhibici laktace za dostatečně prokázanou.

Ačkoli studie provedené u mastitidy, zduření prsů a bolestivého zduření prsů naznačily určitou účinnost, omezené množství dostupných údajů neumožňuje učinit závěr ohledně účinnosti bromokriptinu v těchto indikacích. Výbor PRAC dospěl k závěru, že tyto indikace by v informacích o přípravku neměly být zmiňovány jako příklady situací, kdy je možné bromokriptin použít.

Protože jedna podávaná dávka nemá v této indikaci překračovat 2,5 mg, pro zajištění minimalizace rizika zneužití a lékařského pochybení je u vyšších sil přípravku navíc nutné z informací o přípravku odstranit indikaci prevence nebo potlačení laktace.

Poměr přínosů a rizik

Výbor PRAC přezkoumal údaje o účinnosti a bezpečnosti perorální léčby bromokriptinem u poporodní inhibice laktace, zejména údaje vztahující se k riziku kardiovaskulárních, vaskulárních neurologických a psychiatrických nežádoucích příhod.

Byla hlášena řada nežádoucích příhod včetně deprese, psychózy, infarktu myokardu, mozkové mrtvice, intrakraniálního krvácení, trombotických příhod, křečí a hypertenze. Celkově výbor PRAC vzhledem k podstatné expozici léčivé látky považoval počet případů za nízký. Ačkoli některé faktory naznačovaly příčinnou souvislost příhod s bromokriptinem, v poporodním období jsou u těchto typů příhod přítomny nezávislé rizikové faktory. Výbor PRAC nemohl na základě dostupných údajů vyloučit příčinnou souvislost mezi použitím bromokriptinu a kardiovaskulárními, neurovaskulárními a psychiatrickými příhodami; tyto příhody jsou již zařazeny v mnoha informacích o přípravku těchto přípravků.

Klinické studie a publikovaná literatura podložily použití bromokriptinu v prevenci či potlačení fyziologické laktace po porodu. Ačkoli byla naznačena i jistá účinnost při léčbě mastitidy a bolestivého zduření prsů, tyto studie byly omezené a nepředstavovaly důkazy dostatečné pro podporu zahrnutí těchto situací do indikací jakožto příkladů. Výbor PRAC byl toho názoru, že toto možné riziko může být zmírněno omezením použití bromokriptinu na situace, kde není kojení z lékařských důvodů možné (např. při ztrátě dítěte při porodu, úmrtí novorozence, HIV infekci matky), a zařazením kontraindikací, upozornění a opatření pro použití do informací o přípravku, jak tomu již je v případě některých členských států.

Po zhodnocení významných údajů výbor PRAC nedoporučil použití bromokriptinu pro rutinní potlačení laktace nebo pro úlevu od příznaků poporodní bolesti a zduření prsů, které mohou být dostatečně léčeny nefarmakologickou intervencí (např. pevnou podporou prsů, aplikací ledu) a/nebo jednoduchými analgetiky.

Výbor PRAC byl navíc toho názoru, že kontraindikace u pacientek s nekontrolovanou hypertenzí, hypertenzními poruchami v těhotenství (včetně eklampsie, preeklampsie nebo těhotenské hypertenze), hypertenzí po porodu a v šestinedělí a u pacientek s onemocněním koronárních tepen nebo jinými závažnými kardiovaskulárními poruchami v anamnéze nebo s příznaky závažných psychiatrických poruch nebo těmito poruchami v anamnéze, které již platí ve většině členských států, by měly být implementovány ve všech členských státech.

Výbor PRAC doporučil pečlivé monitorování krevního tlaku, zejména během prvních dnů terapie, a vydal upozornění doporučující ukončit léčbu v případě hypertenze, podezřelých bolestí na hrudi, silné, progresivní nebo neustupující bolesti hlavy (s poruchou zraku či bez ní) nebo v případě známek toxicity pro centrální nervový systém, přičemž tato doporučení by se měla odrazit v informacích o přípravku.

Nakonec výbor PRAC dospěl k názoru, že kvůli zabránění lékařským pochybením nebo zneužití přípravku by z informací o přípravku sil 5 mg a 10 mg měla být odstraněna indikace poporodní inhibice laktace.

Na základě těchto vývodů dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících bromokriptin zůstává příznivý, pokud budou provedeny změny v informacích o přípravku včetně odsouhlasených omezení a upozornění.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvažil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě údajů z farmakovigilance pro léčivé přípravky obsahující bromokriptin pro perorální použití k poporodní inhibici laktace;
- výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje ze spontánních hlášení případů z období po uvedení přípravku na trh, klinických studií, publikované literatury a další dostupné informace týkající se léčivých přípravků obsahujících bromokriptin pro perorální použití s ohledem na kardiovaskulární, neurologické a psychiatrické riziko po léčbě při poporodní inhibici laktace. Výbor PRAC vzal v úvahu vztah mezi použitím léčivých přípravků obsahujících bromokriptin pro perorální použití při poporodní inhibici laktace a výskytem závažných kardiovaskulárních, neurologických a psychiatrických nežádoucích příhod. Výbor PRAC vzal také v úvahu dostupné údaje ohledně účinnosti těchto přípravků;
- výbor PRAC doporučil omezit použití léčivých přípravků obsahujících bromokriptin pro perorální použití na poporodní inhibici laktace s použitím síly 1 mg a 2,5 mg u případů, kde je to lékařsky indikováno. Navíc není doporučeno použití těchto přípravků k rutinnímu potlačení laktace nebo k úlevě od příznaků poporodní bolesti a zduření prsů, které mohou být dostatečně léčeny nefarmakologickou intervencí nebo analgetiky. Kromě toho by měl být pečlivě monitorován krevní tlak pacientek. Jestliže jsou zjištěny jakékoli příznaky hypertenze nebo známky toxicity pro centrální nervový systém, podávání bromokriptinu by mělo být ukončeno;
- výbor PRAC navíc doporučil, aby všechny síly těchto přípravků byly kontraindikovány u pacientek s nekontrolovanou hypertenzí, hypertenzní poruchou v těhotenství (včetně eklampsie, preeklampsie nebo těhotenské hypertenze), hypertenzí po porodu a v šestinedělí a u pacientek s onemocněním koronárních tepen nebo jinými závažnými kardiovaskulárními poruchami v anamnéze nebo s příznaky závažných psychiatrických poruch nebo těmito poruchami v anamnéze;
- u léčivých přípravků obsahujících bromokriptin pro perorální použití při poporodní inhibici laktace se silou 5 mg a 10 mg je výbor PRAC toho názoru, že přínosy nepřevyšují rizika zneužití a lékařského pochybení, a proto doporučil tuto indikaci odstranit.

V souladu s článkem 32 směrnice 2001/83/ES proto výbor PRAC doporučuje pro všechny léčivé přípravky obsahující bromokriptin uvedené v příloze I, pro něž jsou v příloze III doporučení výboru PRAC uvedeny potřebné úpravy informací o přípravku, provést změnu podmínek rozhodnutí o registraci.

Výbor PRAC následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik perorálních léčivých přípravků obsahujících bromokriptin uvedených v příloze I při poporodní inhibici laktace zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku včetně omezení a upozornění.

Stanovisko skupiny CMDh

Skupina CMDh po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 10. července 2014 podle čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES vydala stanovisko týkající se změny podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující bromokriptin pro perorální použití indikované k poporodní inhibici laktace, pro které jsou odpovídající body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace uvedeny v příloze III.

Příloha III

Úpravy příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací

Poznámka:

Tento Souhrn údajů a přípravku, Označení na obalu a Příbalová informace jsou výsledkem postupu přezkoumání (referralu).

Informace o přípravku mohou být následně dle potřeby ve spolupráci s referenčním členským státem aktualizovány kompetentními úřady členských států v souladu s procesy popsány v kapitole 4, hlavy III, směrnice 2001/83/EC.

Stávající informace o přípravku by měla být upravena (vlození, náhrada nebo zrušení textu, podle potřeby), aby odpovídala schválenému znění, jak je uvedeno níže

A. Souhrn údajů o přípravku

4.1 Terapeutické indikace

[A. Pro přípravky o síle 1 mg and 2.5 mg, by měly být indikace týkající se útlumu laktace po porodu, včetně příkladů mastitidy a bolestivého překrvení prsů vymazány a nahrazeny níže uvedeným textem]

[...]

Prevence nebo potlačení poporodní fyziologické laktace pouze v případě, pokud je to lékařsky indikováno (jako je tomu v případě potratu, úmrtí novorozence, infekce HIV matky ...).

Bromokriptin se nedoporučuje pro rutinní potlačení laktace nebo pro úlevu od příznaků poporodní bolesti a překrvení, které mohou být léčeny nefarmakologicky (jako je zpevnění prsou, aplikace ledu) a /nebo běžnými analgetiky.

[...]

[B. Pro přípravky o vyšší síle (5 mg and 10 mg) by měla být indikace týkající se útlumu laktace po porodu, včetně příkladů mastitidy a bolestivého překrvení prsů vymazána a text celého SPC by měl být revidován tak, aby byly odstraněny věty týkající se vymazané indikace]

4.3 Kontraindikace

[Tato část by měla být změněna tak, aby odrážela následující znění pro všechny přípravky uvedené v příloze I,

[...]

Bromocriptine je kontraindikován u pacientů s nezvládnutou hypertenzí, u poruch krevního tlaku v těhotenství (včetně eklampsie, pre-eklampsie a hypertenze vzniklé během těhotenství), hypertenze po porodu a v šestinedělí.

Bromokriptin je kontraindikován pro použití k potlačení laktace nebo jiné život neohrožující indikace u pacientů s anamnézou ischemické choroby srdeční nebo jiných závažných kardiovaskulárních poruch, nebo u pacientů s příznaky vážných psychiatrických poruch nebo jejich výskytem v minulosti.

[...]

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[Pouze pro přípravky o síle 1 mg and 2.5 mg, v tomto bodě má být vložen následující text]

[...]

U žen, které byly po porodu léčeny bromokriptinem pro potlačení laktace, byly ve vzácných případech hlášeny závažné nežádoucí účinky, včetně hypertenze, akutního infarktu myokardu, záchvatů křečí, cévní mozkové příhody a psychiatrických poruch. U některých pacientek předcházely záchvatům křečí či mozkové cévní příhodě silné bolesti hlavy nebo přechodné poruchy zraku. Během prvních několika dnů by měl být pečlivě sledován krevní tlak. Vyskytne-li se hypertenze, sugestivní bolest na hrudi, těžká, vzrůstající nebo trvalá bolest hlavy (s nebo bez poruch zraku) nebo známky toxického poškození CNS, musí být léčba ihned přerušena a pacientka okamžitě vyšetřena.

[...]

B. Příbalová informace

1. Co je bromocriptin a k čemu se používá:

[...]

Bromocriptin se používá:

[...]

[A. Pro přípravky o síle 1 mg and 2.5 mg by měla být indikace týkající se útlumu laktace po porodu, včetně příkladů mastitidy a bolestivého překrvení prsů vymazána a nahrazena níže uvedeným textem]

- ukončení laktace pouze ze zdravotních důvodů, pokud se Vy nebo Váš lékař rozhodnete, že je to nezbytně nutné.

Bromokriptin by se neměl rutinně používat k potlačení laktace. Bromokriptin se nedoporučuje pro úlevu od příznaků poporodní bolesti a překrvení prsů, které mohou být léčeny nefarmakologickou intervencí (jako je zpevnění prsou, aplikace ledu) a / nebo běžnými analgetiky.

[B. Pro přípravky o vyšší síle (5 mg and 10 mg), by měla být indikace týkající se útlumu laktace po porodu, včetně příkladů mastitidy a bolestivého překrvení prsů vymazána a celá PI by měla být revidována tak, aby byly odstraněny věty týkající se vymazané indikace]

[...]

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete bromocriptin užívat

[Následující text má být vložen do tohoto bodu pod nadpis pro všechny přípravky uvedené v Příloze I]

Neužívejte bromocriptin:

[...]

- jestliže máte vysoký krevní tlak,
- jestliže máte problémy s krevním tlakem během těhotenství nebo po něm, jako je eklampsie, pre-eklampsie, hypertenze vzniklé během těhotenství, vysoký krevní tlak po porodu.
- jestliže máte nebo jste někdy měli srdeční onemocnění nebo jiné závažné onemocnění cév
- jestliže máte nebo jestliže jste někdy měl vážné psychické onemocnění

[...]

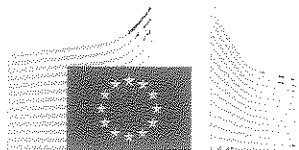
Upozornění a opatření

[...]

[Pouze pro přípravky o síle 1 mg a 2.5 mg, v tomto bodě má být vložen následující text]

Pokud jste právě porodila, můžete být za určitých podmínek více ohrožena. Ve vzácných případech se může objevit vysoký krevní tlak, akutní infarkt myokardu, křeče, cévní mozková příhoda nebo psychické problémy. Během několika prvních dnů léčby by měl Váš lékař pečlivě sledovat Váš krevní tlak. Vyskytne-li se hypertenze, bolest na hrudi nebo neobvyklá či neustupující bolest hlavy (s nebo bez poruch zraku), kontaktujte okamžitě svého lékaře.

[...]



EVROPSKÁ KOMISE

GENERÁLNÍ SEKRETARIÁT

V Bruselu dne 3.11.2014
SG-Greffe(2014) D/ 16599

**STÁLÉ ZASTOUPENÍ
ČESKÉ REPUBLIKY
PŘI EVROPSKÉ UNII
Rue Caroly, 15
1050 BRUXELLES
BELGIQUE**

OZNAMENÍ PODLE CLANKU 297 SFEU

Věc: PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ KOMISE (30.10.2014)

Generální sekretariát Vás žádá, abyste laskavě předali ministrovi zahraničních věcí
přiložené rozhodnutí.

Za generální tajemnici

P.-O.


Valérie DREZET-HUMEZ

Příloha : C(2014) 8296 final

CZ



