

BILAG I

FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE, INDGIVELSESVej, INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER I MEDLEMSSTATERNE

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
Belgien	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Kapsel, hard	Oral anvendelse
Frankrig	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Italien	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Luxembourg	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Portugal	Sanofi-Synthelabo Produtos Farmacêuticos, S.A. PRT Empreendimento Lagoas Park – Edifício 7 – 2º e 3º Porto Salvo PT – 2740 – 244 Portugal	Agreal	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR TILBAGEKALDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE VERALIPRID (se bilag I)

Veraliprid er et neuroleptikum i benzamidgruppen, som er indiceret til behandling af vasomotoriske symptomer knyttet til menopausen. Det blev første gang godkendt i 1979, og i EU er det på nuværende tidspunkt godkendt i Belgien, Frankrig, Italien, Luxembourg og Portugal under navnene Agreal og Agradil.

Indtil juni 2005 var veraliprid godkendt i Spanien. Efter indberetninger om alvorlige bivirkninger fra nervesystemet konkluderede de kompetente spanske myndigheder, at produktets fordele ikke opvejer dets potentielle risici. Spanien tilbagekaldte derfor markedsføringstilladelsen for veraliprid den 27. juni 2005. Også i visse andre EU-medlemsstater, hvor produktet er godkendt, greb tilsynsmyndighederne ind og indførte begrænsninger i produktinformationen med henblik på at mindske risikoen for bivirkninger.

Europa-Kommissionen indledte derfor en indbringelsesprocedure den 7. september 2006 og anmodede CHMP om at fremsætte en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for produkter indeholdende veraliprid burde opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes i hele EU efter vurdering af disse sikkerhedsrisici og deres betydning for benefit/risk-vurderingen for veraliprid.

Virkning

I denne gennemgang vurderede CHMP alle de foreliggende oplysninger om sikkerheden og virkningen af veraliprid. Oplysningerne bestod hovedsagelig i 11 undersøgelser med tilsammen ca. 600 kvindelige patienter, hvor veraliprid blev sammenlignet med placebo, og to andre undersøgelser med tilsammen ca. 100 kvindelige patienter, hvor det blev sammenlignet med konjugerede østrogener. En række andre små undersøgelser blev desuden taget i betragtning af CHMP.

De forelagte oplysninger synes at vise, at veraliprid har virkning på vasomotoriske symptomer knyttet til menopausen. Den gavnlige virkning kan muligvis beskrives som begrænset, men kan ikke kvantificeres nøjagtigt på grund af metodologiske mangler i de foreliggende undersøgelser. (Der blev således som regel ikke angivet baseline-værdier, hvorfor fyldestgørende vurdering af den observerede bedring ikke er mulig, og hverken den statistiske signifikans eller kliniske betydning af virkningen kan kvantificeres nøjagtigt, da den statistiske plan var uklar eller helt manglede, og da beskrivelsen af resultaterne var mangelfuld.)

Desuden var undersøgelserne for kortvarige til at give tilstrækkelig mulighed for at vurdere, om virkningen vedblev. Der foreligger kun få data, der rækker ud over 3 måneder, og disse er hovedsagelig fra ikke-sammenlignende undersøgelser.

CHMP konkluderede, at de forelagte data kun viser begrænset virkning af veraliprid til behandling af vasomotoriske symptomer knyttet til menopausen. Desuden kan virkningens størrelse ikke bestemmes nøjagtigt, da undersøgelserne var for kortvarige til at muliggøre en fyldestgørende vurdering af, om virkningen vedblev.

Sikkerhed

De 27 års markedsføring har givet mulighed for overvågning af sikkerhedsprofilen i lang tid.

De neurologiske bivirkninger vedrørte ekstrapyramidale symptomer, specielt er der beskrevet tardiv dyskinesi. Dette giver grund til reel betænkelighed, da den potentielt er alvorlig og irreversibel. Det må bemærkes, at tardive dyskinesier ikke er forudsigelige og kan sætte ind selv efter behandlingsophør.

Desuden er der i forbindelse med veraliprid beskrevet psykiske bivirkninger, hovedsagelig depression og angst. De fleste satte ind efter mere end tre måneders behandling. Det må her bemærkes, at det ikke altid klart fremgår, hvordan årsagssammenhængen med veraliprid er blevet vurderet.

For at undgå psykiske bivirkninger, ekstrapyramidale symptomer og tardiv dyskinesi foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen, at den tilladte behandlingsvarighed med veraliprid begrænses til 3 måneder. Der er imidlertid også beskrevet tilfælde af tardiv dyskinesi inden for de første 3 måneders behandling. Den foreslåede tætte overvågning, herunder neurologisk undersøgelse for hver 20 dages behandling, vil muligvis mindske denne risiko, men vil være en betydelig byrde for både patient og læge.

Af de øvrige bivirkninger, der er knyttet til blokering af dopaminerge receptorer, giver især hyperprolaktinæmi anledning til betænkelighed. Veraliprid er kontraindiceret ved prolaktinafhængige tumorer som f.eks. prolaktinomer i hypofysen samt brystkræft. Effekten af hyperprolaktinæmi hos kvinder med brystkræft i anamnesen er imidlertid ikke udredt. Den foreslåede intermitterende behandling på 20 dage efterfulgt af en 10-dages behandlingsfri periode kan muligvis dæmpe effekten på prolaktinindholdet, men det vides ikke, om den vil få indflydelse på bivirkningsmønsteret.

Endelig er forlænget QT-interval en klassevirkning af dopaminantagonister. At der i databasen ikke findes tilfælde, der tyder på QT-forlængelse, er ikke tilstrækkeligt til at konkludere, at denne effekt ikke optræder i forbindelse med veraliprid. Der blev ikke udført undersøgelser til vurdering af, om veraliprid har indvirkning på QT-intervallet.

Benefit/risk-forhold

På baggrund af de foreliggende kliniske data konkluderede CHMP, at de risici, der er forbundet med anvendelse af veraliprid til behandling af hedeture forbundet med menopausen, især de neurologiske reaktioner (dyskinesi, ekstrapyramidale lidelser, Parkinson-syndrom) og psykiske reaktioner (depression, angst, abstinenssyndrom), opvejer de begrænsede fordele.

I forbindelse med anvendelse af veraliprid er beskrevet tilfælde af uforudsigelig og potentielt irreversibel tardiv dyskinesi samt tidlige ekstrapyramidale symptomer, depression, angst og abstinenssyndrom; sammen med risikoen for hyperprolaktinæmi og for QT-forlængelse, der er en klasseeffekt, findes disse risici at give anledning til betænkelighed.

CHMP noterede sig de forslag til begrænsning af sådanne risici, der var stillet af indehaveren af markedsføringstilladelsen, og hvoraf nogle allerede var indført i nogle stater, således:

- Indskrænkning af behandlingsvarigheden til 3 måneder kombineret med undersøgelse en gang om måneden med henblik på at begrænse psykiske og neurologiske bivirkninger. Tardiv dyskinesi kan imidlertid sætte ind i løbet af de første 3 måneders behandling.

- Indførelse af kontraindikationer Parkinsons sygdom og kombination med andre neuroleptika og dopaminagonister.

- Indførelse af advarsler om neuroleptikas klassevirkninger (malignt neuroleptikasyndrom, QT-forlængelse, tardiv dyskinesi) og abstinenssymptomer som angst og depressivt syndrom.

- Anbefalinger om lægelig overvågning af brysterne og intermitterende doseringsplan (20 dage efterfulgt af 10 dage uden behandling) for at mindske risikoen for hyperprolaktinæmi med henblik på at øge sikkerheden for brysterne (det vides dog ikke, om denne foranstaltning har nogen virkning på det iagttagne bivirkningsmønster knyttet til hyperprolaktinæmi, således mammahypertrofi, galaktoré og risici for patienter med prolaktinafhængige tumorer som f.eks. hypofyse-prolaktinom og brystcancer).

Overordnet anses begrænsningen af anvendelsen af veraliprid til 3 måneder, kombineret med månedlige neurologiske undersøgelser og overvågning af brysterne, ikke for tilstrækkelig til at begrænse risikoen for alle de bivirkninger, der er indberettet for veraliprid, og samtidig tilfredsstillende behandle de vasomotoriske symptomer forbundet med menopausen.

Desuden indtræder visse af disse bivirkninger ikke kun under behandlingen, men også efter behandlingsophør, og det ikke muligt at forudsige, hvilke kvinder der er udsat.

CHMP konkluderede derfor den 19. juli 2007, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende veraliprid ikke er gunstigt under normale anvendelsesbetingelser. CHMP anbefalede derfor tilbagekaldelse af alle markedsføringstilladelser for lægemidler indeholdende veraliprid i hele EU.

BEGRUNDELSE FOR TILBAGEKALDELSEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 31 i Rådets direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende veraliprid
- udvalget fandt, at de forelagte data kun viser begrænset virkning af veraliprid til behandling af hedeture knyttet til menopausen
- udvalget tog i betragtning, at der i forbindelse med anvendelse af veraliprid er beskrevet neurologiske reaktioner (dyskinesi, ekstrapyramidale lidelser, Parkinson-syndrom) og psykiske reaktioner (depression, angst, abstinenssyndrom), herunder potentielt irreversibel tardiv dyskinesi. Også hyperprolaktinæmi og risikoen for QT-forlængelse giver anledning til betænkelighed
- udvalget konkluderede på baggrund af de foreliggende data, at risiciene ved anvendelse af veraliprid til behandling af hedeture i forbindelse med menopausen opvejer de begrænsede fordele. Udvalget tog desuden i betragtning, at de foreslåede tiltag til risikominimering ikke gør det muligt at mindske risiciene til et acceptabelt niveau eller forudsige, hvilke kvinder, der kan være udsat for risiko
- CHMP konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende veraliprid ikke er gunstigt under normale anvendelsesbetingelser

anbefalede CHMP tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for de i bilag I omhandlede lægemidler indeholdende veraliprid.