

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE, ART DER
ANWENDUNG DES ARZNEIMITTEL, DER INHABERS DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasiebezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Belgien	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Italien	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Luxemburg	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
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	Hartkapsel	zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE RÜCKNAHME DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ARZNEIMITTELN, DIE VERALIPRID ENTHALTEN (siehe Anhang I)

Veraliprid ist ein Benzamid-Neuroleptikum, das für die Behandlung vasomotorischer Symptome im Zusammenhang mit der Menopause indiziert ist. Es wurde 1979 zum ersten Mal zugelassen und ist in der EU zum jetzigen Zeitpunkt in Belgien, Frankreich, Italien, Luxemburg und Portugal unter den Namen Agreal und Agradil zugelassen.

Bis Juni 2005 war Veraliprid auch in Spanien zugelassen. Nach Berichten über schwere Nebenwirkungen auf das Nervensystem kam die einzelstaatliche Behörde in Spanien zu dem Schluss, dass die Vorteile des Arzneimittels gegenüber seinen möglichen Risiken nicht überwiegen. Spanien zog deshalb am 27. Juni 2005 die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Veraliprid zurück. Auch in einigen anderen EU-Mitgliedstaaten, in denen das Produkt zugelassen ist, wurden regulierende Maßnahmen ergriffen, und die Produktinformationen von Veraliprid wurden eingeschränkt, um das Risiko von Nebenwirkungen für die Patientinnen zu verringern.

Infolgedessen leitete die Europäische Kommission am 7. September 2006 ein Verfahren ein und ersuchte den CHMP, ein Gutachten darüber abzugeben, ob aufgrund der Bewertung dieser Sicherheitsrisiken und ihrer Auswirkungen auf die Nutzen-Risiko-Bewertung von Veraliprid die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Veraliprid enthalten, für die gesamte Europäische Union aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

Wirksamkeit

In dieser Prüfung bewertete der CHMP alle verfügbaren Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Veraliprid. Dazu gehörten hauptsächlich 11 Studien mit insgesamt ca. 600 Frauen, in denen Veraliprid mit Placebo verglichen wurde, und zwei Studien mit ca. 100 Frauen, in denen es mit konjugierten Östrogenen verglichen wurde. Der CHMP prüfte auch weitere, kleine Studien.

Die vorgelegten Daten scheinen auf eine Wirkung von Veraliprid in der Behandlung vasomotorischer Symptome im Zusammenhang mit der Menopause hinzuweisen. Der Nutzen kann als begrenzt bezeichnet werden, das Ausmaß der Wirksamkeit kann jedoch aufgrund methodologischer Schwächen der verfügbaren Studien nicht genau quantifiziert werden. In den meisten Fällen wurden z. B. keine Ausgangswerte festgehalten, was eine angemessene Bewertung der beobachteten Verbesserung ausschloss; weder die statistische noch die klinische Signifikanz der Wirksamkeit konnte genau quantifiziert werden, da der Plan für die statistische Analyse nicht klar oder nicht vorhanden war; die Präsentation der Ergebnisse war unzureichend.

Darüber hinaus war die Dauer der Studien zu kurz für eine ordnungsgemäße Bewertung der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit. Es sind nur wenige Daten über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten verfügbar, hauptsächlich in nicht vergleichenden Studien.

Der CHMP kam zu dem Schluss, dass die vorgelegten Daten nur eine begrenzte Wirkung von Veraliprid in der Behandlung vasomotorischer Symptome im Zusammenhang mit der Menopause belegten. Darüber hinaus kann aufgrund methodologischer Mängel das Ausmaß der Wirksamkeit nicht genau quantifiziert werden, und die Dauer der Studien war zu kurz für eine ordnungsgemäße Bewertung der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit.

Sicherheit

Die Markteinführung des Arzneimittels fand bereits vor 27 Jahren statt, was ein langer Zeitraum für die Überwachung des Sicherheitsprofils ist.

Unerwünschte Ereignisse neurologischer Art sind extrapyramidale Symptome. Hier wurden insbesondere Spätdyskinesien als Folge der Anwendung von Veraliprid berichtet. Diese sind Besorgnis erregend aufgrund ihres potenziellen Schweregrades und ihrer Irreversibilität. Zu beachten ist, dass Spätdyskinesien nicht vorhersagbar sind und auch noch nach Absetzen der Behandlung erstmals auftreten können.

Psychiatrische unerwünschte Ereignisse sind hauptsächlich depressive Zustände. Auch von Angstzuständen im Zusammenhang mit der Anwendung von Veraliprid wurde berichtet. Die meisten traten nach einer dreimonatigen Behandlung auf. Es muss darauf hingewiesen werden, dass bei der Beurteilung der Kausalitätsbewertung von Veraliprid bei psychiatrischen Ereignissen die Rolle des Arzneimittels nicht immer sicher ist.

Um psychiatrische unerwünschte Ereignisse, extrapyramidale Symptome und Spätdyskinesien zu vermeiden, schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) vor, die Anwendungsdauer von Veraliprid auf maximal 3 Monate zu begrenzen. Es wurden jedoch auch innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate bereits Fälle von Spätdyskinesie beobachtet. Die vorgeschlagene engmaschige Kontrolle einschließlich neurologischer Untersuchung nach jedem 20-tägigen Behandlungszyklus könnte diese Risiken verringern, stellt jedoch eine erhebliche Belastung für Patientin und Arzt dar.

Von den anderen unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit der Blockierung des Dopaminrezeptors gibt insbesondere die Hyperprolaktinämie Anlass zu Bedenken. Die Behandlung mit Veraliprid ist kontraindiziert bei Patientinnen mit prolaktinabhängigen Tumoren wie Prolaktinomen der Hypophyse und Brustkrebs. Die Auswirkungen einer Hyperprolaktinämie auf Frauen mit Brustkrebs in der Vorgeschichte sind jedoch nicht geklärt. Die vorgeschlagene Kurzzeitbehandlung von 20 Tagen, gefolgt von einer 10-tägigen behandlungsfreien Periode, kann diese Wirkung auf den Prolaktinspiegel mildern. Es ist aber unbekannt, ob diese Maßnahme irgendeine Auswirkung auf das Muster der unerwünschten Ereignisse hat.

Außerdem ist die Verlängerung des QT-Intervalls eine bekannte Wirkung der Stoffgruppe der Dopaminantagonisten. Dass in der Datenbank keine Fälle vermerkt sind, die auf QT-Verlängerung hindeuten, lässt nicht darauf schließen, dass diese Wirkung unter Veraliprid nicht auftritt. Es wurden keine Studien durchgeführt, in denen bewertet worden wäre, ob Veraliprid eine Wirkung auf das QT-Intervall hat.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Angesichts der verfügbaren klinischen Daten kam der CHMP zu dem Schluss, dass die Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Veraliprid in der Behandlung von Hitzewallungen im Zusammenhang mit der Menopause, insbesondere die neurologischen Reaktionen (Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Parkinson-Syndrom) und die psychiatrischen Reaktionen (Depression, Angst, Entzugserscheinungen) die begrenzten Vorteile überwiegen.

Fälle nicht vorhersagbarer und potenziell irreversibler Spätdyskinesie sowie frühe extrapyramidale Symptome, Depressionen, Angstzustände und Entzugserscheinungen wurden bei der Behandlung mit Veraliprid beobachtet; diese Risiken geben ebenso wie das bestehende Risiko einer Hyperprolaktinämie und das stoffgruppentypische Risiko eines verlängerten QT-Intervalls Anlass zur Besorgnis.

Der CHMP nahm die Vorschläge des MAH zur Kenntnis, von denen einige bereits in einigen Ländern umgesetzt worden waren, um die Risiken zu mindern:

- Beschränkung der Behandlungsdauer auf 3 Monate in Kombination mit monatlicher Untersuchung, um die psychiatrischen und neurologischen unerwünschten Ereignisse zu minimieren. Spätdyskinesien können jedoch auch innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate auftreten.

-Einführung der Kontraindikation bei Patientinnen mit Parkinson-Krankheit oder in Kombination mit anderen Neuroleptika und Dopamin-Agonisten.

-Einführung von Warnhinweisen über stoffgruppentypische Wirkungen von Neuroleptika (Malignes Neuroleptika-Syndrom, QT-Verlängerung, Spätdyskinesie) und Entzugserscheinungen wie Angstzustände und depressives Syndrom.

-Empfehlungen einer medizinischen Brustüberwachung und eines unterbrochenen Behandlungsschemas (20 Tage, gefolgt von 10-tägiger behandlungsfreier Zeit) zur Minderung des Risikos einer Hyperprolaktinämie, mit dem Ziel einer verbesserten Brustsicherheit (es ist jedoch nicht bekannt, ob diese Maßnahme einen Einfluss auf das beobachtete Muster unerwünschter Ereignisse hinsichtlich Hyperprolaktinämie wie Brustwachstum, Galaktorrhoe und dem Risiko für Patientinnen mit prolaktinabhängigen Tumoren wie Prolaktinom der Hypophyse und Brustkrebs hat).

Insgesamt wird die Begrenzung der Anwendung von Veraliprid auf drei Monate in Kombination mit monatlichen neurologischen Untersuchungen und Brustüberwachung nicht für ausreichend erachtet, um das Risiko aller von Veraliprid bekannten unerwünschten Wirkungen einzudämmen und die vasomotorischen Symptome in Zusammenhang mit der Menopause ausreichend zu behandeln.

Darüber hinaus können einige dieser unerwünschten Wirkungen nicht nur während der Behandlung auftreten, sondern auch nach deren Beendigung. Außerdem ist es unmöglich vorherzusagen, welche Frauen dem Risiko besonders stark ausgesetzt sind.

Der CHMP gelangte daher am 19. Juli 2007 zu dem Schluss, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Arzneimitteln, die Veraliprid enthalten, unter normalen Anwendungsbedingungen nicht positiv ist. Aus diesem Grund empfahl der CHMP die Rücknahme aller Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Arzneimittel, die Veraliprid enthalten, in ganz Europa.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE RÜCKNAHME DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der geänderten Richtlinie 2001/83/EG für Arzneimittel, die Veraliprid enthalten.
- Der Ausschuss ist der Ansicht, dass Arzneimittel, die Veraliprid enthalten, bei der Behandlung von Hitzewallungen im Zusammenhang mit der Menopause nur begrenzte Wirksamkeit zeigten.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Tatsache, dass neurologische Reaktionen (Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Parkinson-Syndrom) und psychiatrische Reaktionen (Depressionen, Angstzustände, Entzugserscheinungen) bei der Anwendung von Veraliprid beobachtet wurden, darunter auch Spätdyskinesien, die potenziell irreversibel sind. Auch Hyperprolaktinämie und das Risiko verlängerter QT-Intervalle geben Anlass zur Besorgnis.
- Der Ausschuss kam angesichts der verfügbaren Daten zu dem Schluss, dass die mit der Anwendung von Veraliprid gegen Hitzewallungen im Zusammenhang mit der Menopause verbundenen Risiken die begrenzten Vorteile überwiegen. Außerdem gab der Ausschuss zu bedenken, dass die vorgeschlagenen Aktivitäten zur Risikominderung die Risiken nicht auf ein annehmbares Maß begrenzen konnten und auch nicht vorhersagen konnten, welche Frauen einem besonderen Risiko ausgesetzt sind.
- Der Ausschuss gelangte daher zu dem Schluss, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Arzneimitteln, die Veraliprid enthalten, unter normalen Anwendungsbedingungen nicht positiv ist.

hat der CHMP die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I aufgeführten Arzneimittel, die Veraliprid enthalten, empfohlen.