

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΙΣ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Επινοηθείσα ονομασία	Περιεκτικό-τητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Βέλγιο	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Sanofi-Synthelabo Produtos Farmacêuticos, S.A. PRT Empreendimento Lagoas Park – Edifício 7 – 2º e 3º Porto Salvo PT – 2740 – 244 Portugal	Agreal	100 mg	Καψάκιο, σκληρό	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΑΠΟΣΥΡΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΒΕΡΑΛΙΠΡΙΔΗ (Βλ. Παράρτημα Ι)

Η βεραλιπρίδη είναι ένα βενζαμιδικό νευροληπτικό φάρμακο που ενδείκνυται για τη θεραπεία των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση. Αρχικά έλαβε άδεια κυκλοφορίας το 1979 και επί του παρόντος κυκλοφορεί σε χώρες της ΕΕ, όπως το Βέλγιο, η Γαλλία, η Ιταλία, το Λουξεμβούργο και η Πορτογαλία με τις εμπορικές ονομασίες Agreal και Agradil.

Μέχρι τον Ιούνιο του 2005, η βεραλιπρίδη είχε άδεια κυκλοφορίας και στην Ισπανία. Μετά από την αναφορά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που επηρεάζουν το νευρικό σύστημα, η αρμόδια εθνική αρχή της Ισπανίας κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη του φαρμάκου δεν υπερτερούν των δυνητικών κινδύνων που σχετίζονται με αυτό. Ως εκ τούτου, στις 27 Ιουνίου 2005 η Ισπανία απέσυρε την άδεια κυκλοφορίας της βεραλιπρίδης. Σε ορισμένα άλλα κράτη μέλη της ΕΕ, όπου το προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας, υιοθετήθηκαν παράλληλα κανονιστικές πράξεις που απέβλεπαν στον περιορισμό των πληροφοριών για τα προϊόντα που περιέχουν βεραλιπρίδη με σκοπό τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς.

Κατά συνέπεια, στις 7 Σεπτεμβρίου 2006 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εκκίνησε διαδικασία παραπομπής και ζήτησε από την CHMP να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με το κατά πόσο πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που περιέχουν βεραλιπρίδη σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση, μετά την αξιολόγηση των εν λόγω κινδύνων σχετικά με την ασφάλεια και τον αντίκτυπό τους στην αξιολόγηση της σχέσης ωφέλειας-κινδύνου της βεραλιπρίδης.

Αποτελεσματικότητα

Σε αυτήν την εξέταση, η CHMP αξιολόγησε όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της βεραλιπρίδης. Η εν λόγω εξέταση περιελάμβανε κυρίως 11 μελέτες με τη συμμετοχή περίπου 600 γυναικών, στις οποίες η βεραλιπρίδη συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο και δύο μελέτες με τη συμμετοχή περίπου 100 γυναικών όπου το φάρμακο συγκρίθηκε με συζευγμένα οιστρογόνα. Η CHMP εξέτασε επίσης και άλλες μικρότερες μελέτες.

Με βάση τα υποβληθέντα δεδομένα, φαίνεται να υπάρχει επίδραση της βεραλιπρίδης στη θεραπεία των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση. Η ωφέλεια θα μπορούσε να χαρακτηριστεί περιορισμένη, ωστόσο το μέγεθος της επίδρασης δεν μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με ακρίβεια λόγω των μεθοδολογικών ανεπαρειών στις διαθέσιμες μελέτες (όπως για παράδειγμα, στις περισσότερες περιπτώσεις οι τιμές βάσης δεν ορίζονταν, παρεμποδίζοντας την κατάλληλη αξιολόγηση της παρατηρούμενης βελτίωσης, η στατιστική και η κλινική σημασία του μεγέθους αυτής της επίδρασης δεν μπορούσε να ποσοτικοποιηθεί με ακρίβεια καθώς το στατιστικό πρόγραμμα δεν ήταν σαφές ή ήταν ανύπαρκτο και η παρουσίαση των αποτελεσμάτων ήταν ανεπαρκής).

Επιπλέον, η διάρκεια των δοκιμών ήταν πολύ μικρή για να επιτρέψει την κατάλληλη αξιολόγηση της διατήρησης της αποτελεσματικότητας. Ελάχιστα δεδομένα είναι διαθέσιμα πέραν των 3 μηνών, τα περισσότερα από τα οποία προέρχονται από μη συγκριτικές μελέτες.

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα υποβληθέντα στοιχεία κατέδειξαν περιορισμένη μόνο επίδραση της βεραλιπρίδης στη θεραπεία των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση. Επιπλέον, το μέγεθος της επίδρασης δεν μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με ακρίβεια λόγω μεθοδολογικών ανεπαρειών καθώς και της διάρκειας των δοκιμών, η οποία ήταν πολύ μικρή για να επιτρέψει την κατάλληλη αξιολόγηση της διατήρησης της αποτελεσματικότητας.

Ασφάλεια

Η περίοδος διάρκειας 27 ετών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας αποτελεί μια μακρά περίοδο επιτήρησης της εικόνας ασφαλείας.

Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με εξωπυραμιδικά συμπτώματα και ειδικότερα στην όψιμη δυσκινησία έχουν αναφερθεί με τη χρήση της βεραλιπρίδης και αποτελούν ζήτημα ουσιαστικής ανησυχίας λόγω της δυνητικής σοβαρότητας και μη αναστρεψιμότητας που παρουσιάζουν. Αξίζει να σημειωθεί ότι η όψιμη δυσκινησία δεν είναι προβλέψιμη και μπορεί να αναπτυχθεί ακόμη και μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Με τη χρήση της βεραλιπρίδης έχουν επίσης αναφερθεί ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν κυρίως καταστάσεις κατάθλιψης και ανησυχίας. Οι περισσότερες από αυτές εμφανίστηκαν μετά από 3 μήνες θεραπείας. Πρέπει να σημειωθεί ότι στην αξιολόγηση της εκτίμησης της αιτιολογίας της βεραλιπρίδης σε ψυχιατρικά επεισόδια, ο ρόλος της βεραλιπρίδης δεν είναι πάντοτε σαφής.

Προκειμένου να αποφευχθούν οι ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα και η όψιμη δυσκινησία, ο ΚΑΚ πρότεινε ως μέγιστη διάρκεια της θεραπείας με βεραλιπρίδη τους 3 μήνες. Ωστόσο, περιστατικά όψιμης δυσκινησίας έχουν επίσης αναφερθεί εντός των 3 πρώτων μηνών θεραπείας. Η πρόταση για στενή παρακολούθηση, περιλαμβανομένης της νευρολογικής εξέτασης μετά από κάθε κύκλο θεραπείας διάρκειας 20 ημερών ενδέχεται να μειώσει τους εν λόγω κινδύνους, αλλά επιβαρύνει σημαντικά τόσο τον ασθενή όσο και τον ιατρό.

Σε ό,τι αφορά τις λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αναστολή των υποδοχέων ντοπαμίνης, ειδικότερα η υπερπρολακτιναιμία αποτελεί παράγοντα ανησυχίας. Η θεραπεία με βεραλιπρίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με όγκους εξαρτώμενους από τα επίπεδα προλακτίνης, όπως για παράδειγμα το προλακτινωμα της υπόφυσης και ο καρκίνος του μαστού. Ωστόσο, δεν έχει διασαφηνιστεί η επίδραση της υπερπρολακτιναιμίας σε γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του μαστού. Η προτεινόμενη διαλείπουσα θεραπεία διάρκειας 20 ημερών, ακολουθούμενη από 10 ημέρες αποχής από τη θεραπεία, ενδέχεται να μετριάσει την εν λόγω επίδραση στα επίπεδα προλακτίνης, αλλά δεν είναι γνωστό εάν το μέτρο αυτό έχει κάποια επίδραση στο προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τέλος, η παράταση του διαστήματος QT αποτελεί χαρακτηριστική επίδραση της κατηγορίας των ανταγωνιστών ντοπαμίνης. Η απουσία περιστατικών επιμήκυνσης του διαστήματος QT στη βάση δεδομένων δεν επαρκεί για να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η βεραλιπρίδη δεν έχει κάποια επίδραση σε αυτό. Καμία μελέτη δεν διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της επίδρασης της βεραλιπρίδης στο διάστημα QT.

Σχέση ωφέλειας-κινδύνου

Λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων κλινικών δεδομένων, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη χρήση της βεραλιπρίδης στη θεραπεία των εξάψεων κατά την εμμηνόπαυση, κυρίως οι νευρολογικές αντιδράσεις (δυσκινησία, εξωπυραμιδική διαταραχή, σύνδρομο Πάρκισον) και οι ψυχιατρικές αντιδράσεις (κατάθλιψη, ανησυχία, σύνδρομο στέρησης) υπερτερούν της περιορισμένης ωφέλειάς του.

Με τη θεραπεία βεραλιπρίδης έχουν αναφερθεί περιστατικά μη προβλεπόμενης και δυνητικά μη αναστρέψιμης όψιμης δυσκινησίας, καθώς και πρώιμων εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, κατάθλιψης, ανησυχίας και στερητικών αντιδράσεων. Οι εν λόγω κίνδυνοι μαζί με τους κινδύνους υπερπρολακτιναιμίας και τον κίνδυνο επίδρασης της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων στην παράταση του διαστήματος QT θεωρούνται παράγοντες ανησυχίας.

Η CHMP έλαβε υπόψη της τις προτάσεις του ΚΑΚ, ορισμένες από τις οποίες είχαν ήδη υιοθετηθεί σε μερικές χώρες, στην προσπάθειά του να περιορίσει τους κινδύνους, όπως:

-Περιορισμός της διάρκειας της θεραπείας σε 3 μήνες σε συνδυασμό με μηνιαία εξέταση, στο πλαίσιο της προσπάθειας περιορισμού των ψυχιατρικών και νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Όμως, η όψιμη δυσκινησία ενδέχεται να εμφανιστεί ακόμη και στους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας.

-Εισαγωγή των αντενδείξεων για ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον ή για τη χορήγηση σε συνδυασμό με άλλους νευροληπτικούς και ντοπαμινεργικούς αγωνιστές.

-Εισαγωγή προειδοποιήσεων σχετικά με την επίδραση συγκεκριμένης κατηγορίας νευροληπτικών φαρμάκων (κακοήθης νευροληπτικό σύνδρομο, παράταση διαστήματος QT, όψιμη δυσκινησία) και συμπτωμάτων στέρησης όπως, για παράδειγμα, το σύνδρομο ανησυχίας και κατάθλιψης.

- Συστάσεις για την ιατρική παρακολούθηση των μαστών και για την υιοθέτηση προγράμματος διαλείπουσας χορήγησης (20 ημέρες ακολουθούμενες από 10 ημέρες διακοπής της θεραπείας) για τη μείωση του κινδύνου υπερπρολακτιναιμίας, με στόχο τη βελτίωση της ασφάλειας για τους μαστούς (ωστόσο, είναι άγνωστο εάν το συγκεκριμένο μέτρο έχει κάποια επίδραση στο προφίλ των παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την υπερπρολακτιναιμία όπως η διόγκωση των μαστών, η γαλακτόρροια και ο κίνδυνος για τους ασθενείς με όγκους εξαρτώμενους από τα επίπεδα προλακτίνης, όπως το προλακτίνωμα της υπόφυσης και ο καρκίνος του μαστού).

Συνολικά, ο περιορισμός για τη μείωση της χρήσης της βεραλιπρίδης σε 3 μήνες σε συνδυασμό με μηνιαίες ιατρικές νευρολογικές εξετάσεις και παρακολούθηση των μαστών δεν θεωρείται επαρκής για τον περιορισμό του κινδύνου όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη βεραλιπρίδη ούτε και την κατάλληλη αντιμετώπιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση.

Επιπλέον, ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν όχι μόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά ακόμη και μετά τη διακοπή αυτής και, ακόμη, είναι σχεδόν αδύνατο να προβλεφθεί ποια γυναίκα ενδέχεται να διατρέχει κίνδυνο.

Ως εκ τούτου, στις 19 Ιουλίου 2007, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση ωφέλειας-κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βεραλιπρίδη δεν είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης. Για το λόγο αυτό, η CHMP εισηγήθηκε την απόσυρση όλων των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βεραλιπρίδη σε ολόκληρη την Ευρώπη.

ΛΟΓΟΙ ΑΠΟΣΥΡΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βεραλιπρίδη.
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βεραλιπρίδη κατέδειξαν περιορισμένη μόνο αποτελεσματικότητα στη θεραπεία των εξάψεων που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση.
- Η επιτροπή έκρινε ότι έχουν αναφερθεί με τη βεραλιπρίδη νευρολογικές αντιδράσεις (δυσκινησία, εξωπυραμιδική διαταραχή, σύνδρομο Πάρκινσον) και ψυχιατρικές αντιδράσεις (κατάθλιψη, ανησυχία, σύνδρομο στέρησης), περιλαμβανομένης της όψιμης δυσκινησίας η οποία ενδέχεται να είναι δυνητικά μη αναστρέψιμη. Επιπλέον, η υπερπρολακτιναιμία και ο κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QT αποτελούν παράγοντες ανησυχίας.
- Η επιτροπή συμπέρανε, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, ότι οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη χρήση της βεραλιπρίδης στη θεραπεία των εξάψεων που συνδέονται με την εμμηνόπαυση υπερτερούν της περιορισμένης ωφέλειάς της. Επιπλέον, η επιτροπή έκρινε ότι οι προτεινόμενες δραστηριότητες ελαχιστοποίησης του κινδύνου δεν είναι δυνατόν να μειώσουν τους κινδύνους σε αποδεκτό επίπεδο ή να προβλέψουν ποιες γυναίκες ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο.
- Κατά συνέπεια, η επιτροπή συμπέρανε ότι η σχέση ωφέλειας-κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βεραλιπρίδη δεν είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης.

Η CHMP εισηγήθηκε την απόσυρση των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βεραλιπρίδη και παρατίθενται στο Παράρτημα I.