

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA VAHVUUDESTA
ANTOREITISTÄ, HAKIJASTA JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Belgia	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Italia	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Luxemburg	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Portugali	Sanofi-Synthelabo Produtos Farmacêuticos, S.A. PRT Empreendimento Lagoas Park – Edifício 7 – 2º e 3º Porto Salvo PT – 2740 – 244 Portugal	Agreal	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

LIITE II

EMEA:N ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA MYYNTILUVAN PERUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VERALIPRIDIA SISÄLTÄVIÄ LÄÄKEVALMISTEITA (katso liite I)

Veralipridi on bentsamidi-neurolepti, joka on tarkoitettu menopausiin liittyvien vasomotoristen oireiden hoitoon. Sille annettiin alun perin myyntilupa vuonna 1979 ja nyt se on hyväksytty EU:n alueella Belgiassa, Ranskassa, Italiassa, Luxemburgissa ja Portugalissa nimillä Agreal ja Agradil.

Kesäkuuhun 2005 asti veralipridi oli hyväksytty myös Espanjassa. Veralipridistä ilmoitettujen hermostoon liittyvien vakavien haittavaikutusten vuoksi Espanjan kansallinen toimivaltainen viranomaisena katsoi, että siitä saatava hyöty ei ole merkittävämpi kuin sen mahdolliset riskit. Tämän vuoksi Espanja peruutti veralipridin myyntiluvan 27. kesäkuuta 2005. Myös joissakin muissa EU-maissa, joissa tuote on hyväksytty, ryhdyttiin sääntelytoimenpiteisiin. Veralipridin tuotetietoja rajoitettiin tarkoituksena vähentää potilaille aiheutuvien haittavaikutusten riskiä.

Tämän vuoksi Euroopan komissio käynnisti 7. syyskuuta 2006 lausuntopyyntömenettelyn ja pyysi lääkevalmistekomiteaa (CHMP) antamaan lausunnon siitä, tulisiko veralipridiä sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat säilyttää, muuttaa niitä, keskeyttää ne vai peruuttaa ne kaikkialla Euroopan unionissa, kun nämä turvallisuusriskit ja niiden vaikutus veralipridin hyöty-riskisuhteeseen on arvioitu.

Tehokkuus

Tässä arvioinnissa CHMP tarkasteli kaikkia veralipridin turvallisuudesta ja tehokkuudesta saatavilla olevia tietoja. Tietoja saatiin pääasiassa 11 tutkimuksesta, joihin osallistui noin 600 naista. Näissä tutkimuksissa veralipridiä verrattiin lumelääkkeeseen. Lisäksi kahdessa tutkimuksessa, johon osallistui noin 100 naista, veralipridiä verrattiin konjugoituihin estrogeeneihin. CHMP tarkasteli myös muita pieniä tutkimuksia.

Toimitettujen tietojen perusteella veralipridillä näyttää olevan vaikutusta vaihdevuosiin liittyvien vasomotoristen oireiden hoidossa. Hyöty arvioitiin vähäiseksi, joskaan vaikutuksen suuruutta ei voitu arvioida tarkasti saatavilla olevien tutkimusten puutteellisten menetelmien vuoksi (esimerkiksi useimmissa tapauksissa alkutilanteen arvoja ei ilmoitettu, jolloin havaitun parannuksen riittävä arvioiminen oli mahdotonta; vaikutuksen suuruuden tilastollista ja kliinistä merkitystä ei voitu arvioida tarkasti, sillä tilastosuunnitelma ei ollut selkeä tai sellaista ei ollut tehty; tulokset esiteltiin puutteellisesti).

Lisäksi tutkimusten kesto oli liian lyhyt, jotta vaikutuksen pysyvyys olisi voitu arvioida asianmukaisesti. Vain vähän tietoja on saatavilla kolmea kuukautta pidemmältä ajalta ja lähinnä vain tutkimuksista, joissa ei tehty vertailua.

CHMP katsoi, että toimitetut tiedot osoittivat veralipridillä olevan vain vähäinen vaikutus vaihdevuosiin liittyvien vasomotoristen oireiden hoidossa. Lisäksi vaikutuksen suuruutta ei voitu arvioida tarkasti metodologisten puutteiden vuoksi, ja tutkimusten kesto oli liian lyhyt, jotta tehon säilyminen olisi voitu arvioida asianmukaisesti.

Turvallisuus

27 vuoden markkinoilletulon jälkeinen jakso on pitkä jakso turvallisuusprofiilin seurantaan.

Neurologiset haittavaikutukset liittyivät ekstrapyramidaalisiin oireisiin ja erityisesti tardiivista dyskinesiaa on ilmoitettu veralipridin käytön yhteydessä. Nämä oireet ovat todellinen huolenaihe niiden mahdollisen vakavuuden ja peruuttamattomuuden vuoksi. On huomattava, että tardiiviset dyskinesiat eivät ole ennustettavissa ja voivat kehittyä myös hoidon lopettamisen jälkeen.

Psykiatrisia haittavaikutuksia, pääasiassa masennus- ja ahdistustiloja, on myös ilmoitettu veralipridin käytön yhteydessä. Useimmat näistä ilmenivät yli kolmen kuukauden hoidon jälkeen. On syytä ottaa huomioon, että veralipridin syy-yhteyttä psykiatrisiin tapahtumiin arvioitaessa veralipridin rooli ei aina ole selvä.

Myyntiluvan haltija ehdotti, että veralipridi-hoidon enimmäispituudeksi määrätään kolme kuukautta, jotta psykiatriset haittavaikutukset, ekstrapyramidaaliset oireet ja tardiivinen dyskinesia voidaan välttää. Tardiivisen dyskinesian tapauksia on kuitenkin ilmoitettu myös kolmen ensimmäisen hoitokuukauden ajalta. Ehdotus tarkasta valvonnasta ja neurologisista tutkimuksista jokaisen 20 päivän hoitajakson jälkeen saattaisi vähentää näitä riskejä, mutta tämä menetelmä on huomattava rasite sekä potilaalle että lääkärielle.

Muiden dopamiinireseptorin salpaamiseen liittyvien haittavaikutusten joukossa erityisesti hyperprolaktinemia on huolestuttava. Veralipridihoito on vasta-aiheinen potilailla, joilla on prolaktiiniin liittyviä kasvaimia, kuten aivolisäkkeen prolaktinooma tai rintasyöpä. Hyperprolaktinemian vaikutus naisilla, joilla on ollut rintasyöpä, ei kuitenkaan ole selvä. Ehdotettu jaksoittainen 20 päivän hoito, jota seuraa 10 päivän jakso, jolloin hoitoa ei anneta, saattaa lieventää tätä vaikutusta prolaktiinin määrään, mutta ei tiedetä, vaikuttaako tämä toimenpide haittavaikutusten esiintyvyyteen.

QT-pidentymä on dopamiiniantagonistien lääkeluokkaan liittyvä vaikutus. QT-pidentymään viittaavien tapauksien puuttuminen tietokannasta ei ole riittävä peruste sen johtopäätöksen tekemiseksi, että tätä vaikutusta ei esiintyisi veralipridin käytön yhteydessä. Tutkimuksia, joissa veralipridin QT-vaikutus arvioidaan, ei ole tehty.

Hyöty-riskisuhde

Lääkevalmistekomitea katsoi saatavilla olevien kliinisten tietojen perusteella, että riskit (pääasiassa neurologiset reaktiot, kuten dyskinesia, ekstrapyramidaalinen oireyhtymä ja Parkinsonin oireyhtymä sekä psykiatriset reaktiot kuten masennus, ahdistus ja vieroitusoireet), joita liittyy veralipridin käyttöön vaihdevuosien kuumien aaltojen hoidossa, ovat merkittävämpiä kuin lääkevalmisteesta saatava vähäinen hyöty.

Veralipridihoidon yhteydessä on ilmoitettu ennustamattomista ja mahdollisesti peruuttamattomista tardiivisen dyskinesian tapauksista sekä aikaisista ekstrapyramidaalisista oireista, masennuksesta, ahdistuksesta ja vieroitusoireista. Näiden riskien sekä hyperprolaktinemian riskin ja lääkeluokan QT-pidentymään liittyvän vaikutuksen riskin katsotaan olevan huolestuttavia.

Lääkevalmistekomitea otti huomioon joissakin maissa jo toteutetut myyntiluvan haltijan ehdotukset, joilla pyritään rajoittamaan näitä riskejä. Näitä ehdotuksia olivat esimerkiksi seuraavat:

- Hoidon keston rajoittaminen kolmeen kuukauteen sekä kuukausittaiset tutkimukset, joilla pyritään rajoittamaan psykiatrisia ja neurologisia haittavaikutuksia. Tardiivista dyskinesiaa saattaa kuitenkin esiintyä kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

- Parkinsonin taudin sekä muiden neuroleptien ja dopaminergisten agonistien samanaikaisen käytön lisääminen vasta-aiheisiin.

- Neuroleptisten lääkkeiden lääkeluokkaan liittyviä vaikutuksia (pahanlaatuinen neuroleptisyndrooma, QT-pidentymä, tardiivinen dyskinesia) ja vieroitusoireita, kuten ahdistus- ja masennusoireyhtymää koskevien varoitusten lisääminen tuotetietoihin.

- Suositukset rintojen lääketieteellisestä seurannasta ja jaksottaisesta hoito-ohjelmasta (20 päivää, jota seuraa 10 päivän jakso ilman hoitoa) hyperprolaktinemian riskin vähentämiseksi, jotta turvallisuutta rintojen osalta voidaan parantaa (sitä ei kuitenkaan tiedetä, vaikuttaako tämä toimenpide hyperprolaktinemiaan liittyviin haittavaikutuksiin, kuten rintojen suurentumiseen ja maidonvuotoon).

tai sellaisille potilaille aiheutuvaan riskiin, joilla on prolaktiiniin liittyviä kasvaimia, kuten aivolisäkkeen prolaktinooma tai rintasyöpä).

Veralipridin käytön rajoittamisen kolmeen kuukauteen sekä kuukausittaisten lääketieteellisten neurologisten tutkimusten ja rintojen seurannan ei katsota rajoittavan riittävästi kaikkien veralipridin käytön yhteydessä ilmoitettujen haittavaikutusten riskiä eikä hoitavan vaihdevuosiin liittyviä vasomotorisia oireita riittävästi.

Lisäksi joitakin näistä haittavaikutuksista voi esiintyä paitsi hoidon aikana myös hoidon päättymisen jälkeen, ja on mahdotonta ennustaa, ketkä naiset saattavat kuulua riskiryhmään.

Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea tuli 19. heinäkuuta 2007 siihen tulokseen, että veralipridiä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuista normaaleissa käyttöolosuhteissa. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea suositteli kaikkien veralipridiä sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista kaikkialla Euroopassa.

MYYNTELUVAN PERUUTTAMISEN PERUSTEET

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- lääkevalmistekomitea tarkasti direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 31 artiklan mukaisen käsittelypyynnön, joka koski veralipridiä sisältäviä lääkevalmisteita
- lääkevalmistekomitea katsoi, että veralipridiä sisältävien lääkevalmisteiden teho vaihdevuosiin liittyvien kuumien aaltojen hoidossa oli vain vähäinen
- lääkevalmistekomitea otti huomioon, että veralipridin käytön yhteydessä on ilmoitettu neurologisista reaktioista (dyskinesia, ekstrapyramidaalinen oireyhtymä, Parkinsonin oireyhtymä) ja psykiatrisista reaktioista (masennus, ahdistus, vieroitusoireet), mukaan lukien tardiivinen dyskinesia, joka voi olla peruuttamaton, ja että lisäksi huolenaiheita ovat myös hyperprolaktinemia ja QT-pidentymän riski
- lääkevalmistekomitea katsoi saatavilla olevien tietojen perusteella, että riskit, joita liittyy veralipridin käyttöön vaihdevuosiin liittyvien kuumien aaltojen hoidossa, ovat vähäistä hyötyä suuremmat; lisäksi lääkevalmistekomitea katsoi, että ehdotetuilla riskien minimoinnin toimenpiteillä ei pystytä vähentämään riskejä hyväksyttävälle tasolle tai ennustamaan, ketkä naiset ovat riskiryhmässä, ja
- lääkevalmistekomitea katsoi tämän vuoksi, että veralipridiä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuista normaaleissa käyttöolosuhteissa;

lääkevalmistekomitea suositteli veralipridiä sisältävien lääkevalmisteiden (ks. liite I) myyntilupien peruuttamista.