

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZIS, ALKALMAZÁSI MÓD, FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJI A
TAGÁLLAMOKBAN**

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Törzskönyvezett megnevezés	Dózis	Gyógyszerforma	Alkalmazási mód
Belgium	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Olaszország	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Luxemburg	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Portugália	Sanofi-Synthelabo Produtos Farmacêuticos, S.A. PRT Empreendimento Lagoas Park – Edifício 7 – 2º e 3º Porto Salvo PT – 2740 – 244 Portugal	Agreal	100 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS INDOKLÁSOK AZ EMEA ÁLTAL KIADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY VISSZAVONÁSÁHOZ

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A VERALIPRIDET TARTALMAZÓ GYÓGYSZEREK TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁLTALÁNOS ÖSSZEGZÉSE (lásd I. melléklet)

A veraliprid egy benzamid típusú neuroleptikum, amely a menopauzával összefüggő vazomotoros tünetek kezelésére szolgál. Először 1979-ben törzskönyvezték, jelenleg az Európai Unión belül Belgiumban, Franciaországban, Olaszországban, Luxemburgban és Portugáliában van forgalomban Agreal és Agradil néven.

2005. júniusig a veraliprid Spanyolországban is törzskönyvezték. A súlyos idegrendszeri mellékhatásokról érkezett bejelentéseket követően a spanyol illetékes országos hatóság azt a következtetést vont le, hogy a gyógyszer előnyei nem haladják meg a lehetséges kockázatokat. Spanyolország ezért 2005. június 27.-én visszavonta a veraliprid forgalomba hozatali engedélyét. Néhány más Európai Unió tagállamban, ahol a készítmény szintén forgalomban van, ugyancsak történtek hatósági intézkedések, a veraliprid alkalmazási előírását és betegtájékoztatóját pedig megszigorították azzal a céllal, hogy csökkentsék a mellékhatások kialakulásának kockázatát.

Ennek következtében az Európai Bizottság 2006. szeptember 7.-én elindított egy felülvizsgálati eljárást, és kikérte a CHMP véleményét arra vonatkozóan, hogy a veralipridet tartalmazó készítmények forgalomba hozatali engedélye változatlan formában fenntartható, módosítandó, felfüggesztendő vagy visszavonandó az egész Európai Unióban, a fenti biztonságossági kockázatok értékelése, illetve azoknak a veraliprid kockázat/nyereség arányára gyakorolt hatásának felmérése után.

Hatékonyság

Ennek a felülvizsgálatnak a során a CHMP megvizsgált minden a veraliprid biztonságosságával és hatékonyságával kapcsolatban rendelkezésre álló információt. Ebbe beletartozott elsősorban az a mintegy 600 nő bevonásával elvégzett 11 vizsgálat, amelyekben a veralipridet placebóval összehasonlítva vizsgálták, valamint az a körülbelül 100 nő bevonásával elvégzett két vizsgálat, ahol a készítmény hatását konjugált ösztrogénekkel vetették össze. A CHMP egyéb kisebb vizsgálatokat is áttekintett.

A benyújtott adatok alapján úgy tűnik, hogy a veraliprid hatékony a menopauzával összefüggő vazomotoros tünetek kezelésében. Előnyös hatása korlátozottan minősíthető, bár a hatás mértéke nem számszerűsíthető a rendelkezésre álló vizsgálatok módszertani hiányosságai miatt (pl. az esetek többségénél nem adták meg a kiindulási értékeket, ezzel kizárva a megfigyelt javulás megfelelő értékelését; a hatékonyság mértékének, sem a statisztikai, sem pedig a klinikai szignifikanciája nem volt pontosan megállapítható, mert vagy nem volt egyértelmű a statisztikai terv, vagy egyáltalán nem is volt ilyen; az eredmények ismertetése hiányos volt).

Emellett a vizsgálatok időtartama túl rövid volt a hatás fenntarthatóságának megfelelő megítéléséhez. Mindössze néhány adat áll rendelkezésre a 3 hónapon túli alkalmazásról, főként nem összehasonlító vizsgálatokból.

A CHMP azt a következtetést vont le, hogy az adatok alapján a veraliprid hatékonysága a menopauzával összefüggésben kialakuló vazomotoros tünetek kezelésében korlátozott. Emellett a hatékonyság mértéke nem számszerűsíthető pontosan a vizsgálatok módszertani hiányosságai miatt, illetve a vizsgálatok túlságosan rövidek voltak ahhoz, hogy a hatékonyság fenntarthatósága megfelelően értékelhető legyen.

Biztonságosság

A 27 éves posztmarketing időszak lehetővé teszi a biztonságossági profil hosszú távú felmérését. Extrapiramidális tünetek, különösen tardív dyskinesziák formájában jelentkező neurológiai nemkívánatos események előfordulásáról számoltak be a veralipriddel összefüggésben, amelyek

potenciális súlyossága és maradandó jellege valós problémát jelent. Megjegyzendő, hogy a tardív dyskinesia előre nem jelezhető és a kezelés abbahagyása után is jelentkezhetnek.

Főként depresszió és szorongásos állapotok formájában jelentkező pszichiátriai nemkívánatos események előfordulásáról is beszámoltak a veralipriddel összefüggésben. Ezek többsége 3 hónapnyi kezelés után jelentkezett. Megjegyzendő, hogy annak elemzése során, hogy milyen ok-okozati összefüggés volt a veraliprid és a pszichiátriai események között, a veraliprid szerepe nem volt mindig egyértelműen kimutatható.

A pszichiátriai nemkívánatos események, az extrapiramidális tünetek és a tardív dyskinesia megelőzése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultja a verapridil kezelés maximális időtartamát 3 hónapban korlátozta. Tardív dyskinesias esetek azonban az első 3 hónap alatt is előfordultak. A szoros ellenőrzésre tett javaslat, mely szerint a 20 napos kezelési ciklusonként elvégzett neurológiai vizsgálat csökkenthetné ezeket a kockázatokat, ugyanakkor jelentős terhet ró a betegre és az orvosra egyaránt.

A dopamin-receptorok gátlásával összefüggő egyéb nemkívánatos események, különösen a hyperprolactinaemia is problémát jelentenek. A veraliprid kezelés ellenjavallt prolaktin-dependens tumorok, például hipofízis prolactinoma és emlőrák esetén, ezen kívül a hyperprolactinaemia hatását nem tisztázták olyan nőknél, akiknek kórtörténetében szerepel az emlőrák. A javasolt 20 napos ciklusokban történő kezelés, 10 napos szünetekkel mérsékelheti a prolaktin szintre gyakorolt hatást, de nem ismert, hogy ez az intézkedés milyen hatással van a mellékhatás profilra.

Végezetül a QT-szakasz megnyúlás a dopamin-antagonisták csoportjára jellemző hatás. Az, hogy az adatbázisban nem szerepelnek QT-szakasz megnyúlásos esetek nem elegendő annak igazolására, hogy ez nem fordulhat elő a veralipriddel. Nem végeztek vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy a veraliprid hatással van-e a QT-szakaszra.

Előny/kockázat

A rendelkezésre álló klinikai adatok alapján a CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a menopauza során jelentkező hőhullámok kezelésére alkalmazott veraliprid kockázatai, főként a neurológiai reakciók (dyskinesia, extrapiramidális rendellenesség, Parkinson-szindróma) és a pszichiátriai reakciók (depresszió, szorongás, elvonási tünetegyüttes) meghaladják a korlátozott előnyöket.

A veraliprid kezeléssel összefüggésben előre nem látható és potenciálisan visszafordíthatatlan tardív dyskinesia, korai extrapiramidális tünetek, depresszió, szorongás és elvonási reakciók előfordulásáról számoltak be; ezek a kockázatok a hyperprolactinaemia veszélyével, valamint a csoportra jellemző QT-szakasz megnyúlás kockázatával együtt jelentős problémának tekinthetők.

A CHMP értesült a forgalomba hozatali engedély jogosultja által készített javaslatokról, amelyek némelyikét egyes országokban már be is vezették, a fenti kockázatok csökkentésére tett erőfeszítések keretében. Ilyenek például:

-A maximális kezelési idő 3 hónapban történő megállapítása, havi kivizsgálás mellett, arra tett erőfeszítésként, hogy csökkentsék a pszichiátriai és neurológiai nemkívánatos események előfordulását. A tardív dyskinesia azonban a kezelés első 3 hónapja alatt is előfordulhat.

-Ellenjavallat bevezetése Parkinson-kóros betegeknél, illetve más neuroleptikumokkal és dopamin-agonistákkal való együttadás tekintetében.

-Figyelmeztetések bevezetése a neuroleptikumok csoportjára jellemző mellékhatásokra (neuroleptikus malignus szindróma, QT-szakasz megnyúlás, tardív dyskinesia), valamint az elvonási tünetekre vonatkozóan, például szorongás és depresszív tünetegyüttes.

-Egészségügyi emlőszűrésre és időszakos kezelésre (20 nap kezelés és 10 nap szünet) vonatkozó ajánlások a hyperprolactinaemia kockázatának csökkentésére, amely az emlő biztonságát hivatott javítani (az azonban nem ismert, hogy ennek az intézkedésnek volt-e bármilyen hatása a megfigyelt, hyperprolactinaemiával összefüggő mellékhatás profilra, például a mell megnagyobbodására, a galactorrhoeára, valamint a prolaktin-dependens tumorban szenvedő, pl. hipofízis prolactinomás és emlőrákos betegeknél felmerülő kockázatokra).

Általában elmondható, hogy az a megkötés, mely szerint a veraliprid kezelés maximum 3 hónapig folytatható, havi neurológiai vizsgálatok és emlőszűrés mellett, nem tekinthető elégségesnek a veralipriddel összefüggésben jelentett valamennyi nemkívánatos esemény kockázatának korlátozásához, illetve a menopauzával összefüggő vazomotoros tünetek megfelelő kezeléséhez.

Emellett e mellékhatások némelyike nemcsak a kezelés alatt, de annak befejezése után is jelentkezhet, és majdnem lehetetlen előre jelezni, hogy melyik páciens van kitéve ennek a kockázatnak.

A CHMP ezért 2007. július 19.-én azt a következtetést vonta le, hogy a veralipridet tartalmazó gyógyszerek előny/kockázat aránya normál alkalmazási feltételek mellett nem pozitív. Ezért a CHMP javasolta valamennyi veralipridet tartalmazó gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének visszavonását egész Európában.

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY VISSZAVONÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mivel:

- A Bizottság mérlegelte a módosított 2001/83/EK rendelet 31. cikke alapján elkészült, veralipridet tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatos beszámolót
- A Bizottság mérlegelte, hogy a veralipridet tartalmazó gyógyszerek korlátozott hatékonyságúnak mutatkoztak a menopauza idején előforduló hőhullámok kezelésében;
- A Bizottság mérlegelte, hogy a veralipriddel összefüggésben neurológiai reakciók (dyskinesia, extrapiramidális rendellenesség, Parkinson-szindróma) és pszichiátriai reakciók (depresszió, szorongás, elvonási tünetegyüttes) előfordulásáról számoltak be, így például tardív dyskinesiaról, amely potenciálisan visszafordíthatatlan. Emellett ugyancsak felmerül problémaként a hyperprolactinaemia és a QT-szakasz megnyúlás kockázata;
- A Bizottság a rendelkezésre álló adatok birtokában arra a következtetésre jutott, hogy a menopauza idején fellépő hőhullámok kezelésére alkalmazott veraliprid kockázatai meghaladják a korlátozott előnyöket. Emellett a Bizottság mérlegelte, hogy a kockázat minimalizálása érdekében javasolt intézkedésekkel a kockázat nem csökkenthető le elfogadható szintre, illetve ezekkel nem határozható meg előre, hogy melyik nő lehet kockázatnak kitéve;
- Ennek következtében a Bizottság úgy döntött, hogy a veralipridet tartalmazó gyógyszerek előny/kockázat aránya normál alkalmazási feltételek mellett nem pozitív.

A CHMP javasolta az I. mellékletben hivatkozott veralipridet tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének visszavonását.