

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET
GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET
IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
België	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Italië	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Luxemburg	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
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	Capsule, hard	Oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE INTREKKING VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN OPGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEMENE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN DIE VERALIPRIDE BEVATTEN (zie bijlage I)

Veralipride is een benzamide-neurolepticum dat geïndiceerd is voor de behandeling van aan de menopauze gerelateerde vasomotorische verschijnselen. Veralipride is in 1979 voor het eerst goedgekeurd en momenteel is het middel in de EU onder de namen Agreal en Agradil geregistreerd in België, Frankrijk, Italië, Luxemburg en Portugal.

In Spanje was veralipride tot juni 2005 goedgekeurd. Na meldingen van ernstige bijwerkingen met betrekking tot het zenuwstelsel concludeerde de Spaanse nationale bevoegde instantie dat de voordelen van veralipride niet opwogen tegen de potentiële risico's ervan. Spanje heeft daarom op 27 juni 2005 de vergunning voor het in de handel brengen van veralipride ingetrokken. Ook in enkele andere EU-lidstaten waar het geneesmiddel is goedgekeurd, werden regulerende maatregelen genomen en werd de productinformatie van veralipride beperkt om het risico van het ontstaan van bijwerkingen bij patiënten te verlagen.

Dientengevolge zette de Europese Commissie op 7 september 2006 een verwijzingsprocedure in gang; de Commissie verzocht het CHMP om advies over de vraag of de handelsvergunningen voor veralipridebevattende geneesmiddelen binnen de Europese Unie moesten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken na de beoordeling van deze veiligheidsrisico's en hun invloed op de baten/risicoverhouding van veralipride.

Werkzaamheid

Bij deze beoordeling heeft het CHMP alle beschikbare informatie over de veiligheid en werkzaamheid van veralipride meegewogen. Deze was voornamelijk afkomstig van 11 onderzoeken waaraan ca. 600 vrouwen deelnamen en waarin veralipride werd vergeleken met placebo, en van twee onderzoeken met ca. 100 vrouwen waarin het middel werd vergeleken met geconjugeerde oestrogenen. Het CHMP beoordeelde ook andere kleine onderzoeken.

Op grond van de overgelegde gegevens lijkt veralipride een effect te hebben bij de behandeling van aan de menopauze gerelateerde vasomotorische verschijnselen. Dit voordeel zou als beperkt kunnen worden aangemerkt, hoewel de omvang van het effect niet nauwkeurig kan worden gemeten als gevolg van methodologische tekortkomingen van de beschikbare onderzoeken (zo werden in de meeste gevallen de baselinewaarden niet vermeld, wat een adequate beoordeling van de waargenomen verbetering uitsluit; ook de statistische en klinische significantie van de omvang van dit effect konden niet nauwkeurig worden gemeten, aangezien de statistische opzet niet duidelijk was of ontbrak; bovendien waren de resultaten slecht gepresenteerd).

Daarnaast was de duur van de onderzoeken te kort om goed te kunnen beoordelen of de werkzaamheid aanhield. Er zijn weinig gegevens beschikbaar voor periodes langer dan 3 maanden, voornamelijk in niet-comparatieve onderzoeken.

Het CHMP concludeerde dat de overgelegde gegevens slechts een beperkt effect van veralipride lieten zien bij de behandeling van aan de menopauze gerelateerde vasomotorische verschijnselen. Daarnaast kan de omvang van het effect niet nauwkeurig worden gemeten vanwege methodologische tekortkomingen en was de duur van de onderzoeken te kort om te kunnen beoordelen of de werkzaamheid aanhield.

Veiligheid

Het tijdsbestek van 27 jaar sinds het in de handel brengen biedt een lange periode voor surveillance van het veiligheidsprofiel.

Neurologische ongewenste voorvallen duiden op extrapiramidale verschijnselen; met veralipride zijn met name tardieve dyskinesieën gemeld en deze vormen een duidelijke reden tot zorg vanwege hun potentiële ernst en onomkeerbaarheid. Hierbij moet worden opgemerkt dat tardieve dyskinesieën niet voorspelbaar zijn en zelfs nog na stopzetting van de behandeling kunnen ontstaan.

Psychiatrische ongewenste voorvallen, voornamelijk depressieve stoornissen en angststoornissen, zijn eveneens met veralipride gemeld. De meeste hiervan deden zich na meer dan 3 maanden behandeling voor. Hierbij moet worden opgemerkt dat bij de evaluatie van de causaliteitsbeoordeling van veralipride ten aanzien van de psychiatrische gebeurtenissen, de rol van veralipride niet altijd duidelijk is.

Om psychiatrische ongewenste voorvallen, extrapiramidale verschijnselen en tardieve dyskinesie te voorkomen stelde de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een maximale behandelingsduur met veralipride van 3 maanden voor. Gevallen van tardieve dyskinesie zijn echter ook binnen de eerste 3 maanden van de behandeling gemeld. Het voorstel van zorgvuldige monitoring, waaronder neurologisch onderzoek na elke behandelingscyclus van 20 dagen, zou deze risico's kunnen verlagen, maar is een maatregel die voor zowel patiënt als arts een aanzienlijke belasting vormt.

Net als geldt voor de andere ongewenste voorvallen gerelateerd aan blokkering van de dopaminereceptor, vormt met name hyperprolactinemie een punt van zorg. Behandeling met veralipride is gecontra-indiceerd bij patiënten met voor prolactine-afhankelijke tumoren als prolactinoom (hypofyseadenoom) en borstkanker. Maar het effect van hyperprolactinemie bij vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker is niet opgehelderd. De voorgestelde intermitterende behandeling van 20 dagen, gevolgd door een periode van 10 dagen zonder behandeling, kan dit effect op de prolactinespiegel matigen, maar het is niet bekend of deze maatregel enig effect heeft op het patroon van ongewenste voorvallen.

Ten slotte is QT-verlenging een klasseneffect van dopamineantagonisten. Het ontbreken van gevallen van suggestieve QT-verlenging in de databank is niet voldoende om te concluderen dat dit effect zich met veralipride niet voordoet. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar een eventueel effect van veralipride op QT.

Baten/risico

In het licht van de beschikbare klinische gegevens concludeerde het CHMP dat de risico's waarmee het gebruik van veralipride gepaard gaat bij de behandeling van aan de menopauze gerelateerde opvliegers, voornamelijk de neurologische reacties (dyskinesie, extrapiramidale aandoening, parkinsonsyndroom) en psychiatrische reacties (depressie, angstgevoelens, onthoudingssyndroom), de beperkte voordelen tenietdoen.

Bij behandeling met veralipride zijn gevallen van onvoorspelbare en potentieel irreversibele tardieve dyskinesie gemeld, evenals vroegtijdig optredende extrapiramidale verschijnselen, depressie, angstgevoelens en onthoudingsreacties; in combinatie met het risico van hyperprolactinemie en het mogelijke klasse-effect op QT-verlenging worden deze risico's als een punt van zorg beschouwd.

Het CHMP heeft nota genomen van de voorstellen van de vergunninghouder om te proberen deze risico's te beperken; sommige van deze voorstellen waren al in enkele landen ingevoerd, zoals:

-beperking van de behandelingsduur tot 3 maanden in combinatie met maandelijks onderzoek teneinde de psychiatrische en neurologische ongewenste voorvallen te beperken. Tardieve dyskinesie kan zich echter nog steeds binnen de eerste 3 maanden behandeling voordoen;

-toevoeging van de contra-indicaties met betrekking tot patiënten met de ziekte van Parkinson, of in combinatie met andere neuroleptica en dopaminerge agonisten;

-toevoeging van waarschuwingen inzake klasse-effecten van neuroleptica (neuroleptisch maligne syndroom, QT-verlenging, tardieve dyskinesie) en onthoudingsverschijnselen als angstgevoelens en depressief syndroom;

- aanbevelingen voor medisch borstonderzoek en voor intermitterende behandeling (20 dagen gevolgd door een periode van 10 dagen zonder behandeling) voor verlaging van het risico van hyperprolactinemie, gericht op verbetering van de veiligheid voor de borsten (het is echter onbekend of deze maatregel enig effect heeft op het waargenomen patroon van ongewenste voorvallen gerelateerd aan hyperprolactinemie als borstvergroting, galactorroe en op het risico voor patiënten met voor prolactine-afhankelijke tumoren als prolactinoom en borstkanker).

In het algemeen wordt de restrictie om het gebruik van veralipride tot 3 maanden te beperken in combinatie met maandelijks door een arts uitgevoerde neurologische onderzoeken en borstonderzoek niet als afdoende beschouwd om het risico van alle met veralipride gemelde bijwerkingen te beperken en de aan de menopauze gerelateerde vasomotorische verschijnselen afdoende te behandelen.

Daarnaast kan een aantal van deze bijwerkingen niet alleen tijdens behandeling optreden, maar ook nadat de behandeling is gestaakt en bovendien kan onmogelijk worden voorspeld welke vrouwen een risico lopen.

Daarom concludeerde het CHMP op 19 juli 2007 dat de baten/risicoverhouding van veralipridebevattende geneesmiddelen onder normale gebruiksomstandigheden niet positief is. Het CHMP heeft dan ook geadviseerd alle handelsvergunningen voor geneesmiddelen die veralipride bevatten, binnen Europa in te trekken.

REDENEN VOOR DE INTREKKING VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Overwegende dat:

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, voor veralipridebevattende geneesmiddelen heeft bestudeerd;
- het CHMP van oordeel was dat geneesmiddelen die veralipride bevatten, slechts een beperkte werkzaamheid bij de behandeling van aan de menopauze gerelateerde opvliegers hebben laten zien;
- het CHMP heeft meegewogen dat met veralipride neurologische reacties (dyskinesie, extrapiramidale aandoening, parkinsonsyndroom) en psychiatrische reacties (depressie, angstgevoelens, onthoudingssyndroom) zijn gemeld – waaronder ook potentieel irreversibele tardieve dyskinesie – waarbij hyperprolactinemie en het risico van QT-verlenging tevens punten van zorg zijn;
- het CHMP concludeerde dat, in het licht van de beschikbare gegevens, de risico's waarmee het gebruik van veralipride gepaard gaat bij de behandeling van aan de menopauze gerelateerde opvliegers, de beperkte voordelen tenietdoen. Daarnaast was het CHMP van oordeel dat de voorgestelde maatregelen om het risico te minimaliseren, de risico's niet tot een aanvaardbaar niveau konden verlagen of konden voorspellen welke vrouwen een risico lopen;
- het CHMP daarom tot de conclusie is gekomen dat de baten/risicoverhouding van veralipridebevattende geneesmiddelen onder normale gebruiksomstandigheden niet positief is,

heeft het CHMP dan ook geadviseerd de handelsvergunningen van geneesmiddelen die veralipride bevatten genoemd in bijlage I in te trekken.