

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTÓW LECZNICZYCH,
DROGA PODANIA, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Belgia	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Włochy	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Luksemburg	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Portugalia	Sanofi-Synthelabo Produtos Farmacêuticos, S.A. PRT Empreendimento Lagoas Park – Edifício 7 – 2º e 3º Porto Salvo PT – 2740 – 244 Portugal	Agreal	100 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WYCOFANIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE NAUKOWEJ OCENY PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH WERALIPRID (zob. Aneks I)

Weraliprid jest benzamidowym lekiem neuroleptycznym wskazanym w leczeniu objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą. Został on dopuszczony do obrotu po raz pierwszy w 1979 r., a obecnie jest zarejestrowany w UE w Belgii, Francji, Włoszech, Luksemburgu i Portugalii pod nazwami Agreal i Agradil.

Do czerwca 2005 r. weraliprid był zarejestrowany w Hiszpanii. Po zgłoszeniach poważnych działań niepożądanych dotyczących układu nerwowego właściwy hiszpański organ krajowy uznał, że korzyści związane z jego stosowaniem nie przewyższają potencjalnych zagrożeń. W związku z tym Hiszpania wycofała pozwolenie na dopuszczenie weralipridu do obrotu w dniu 27 czerwca 2005 r. Działania regulacyjne podjęto także w kilku innych państwach członkowskich UE, gdzie produkt jest dopuszczony do obrotu, a informacje o produkcie weraliprid zostały ograniczone w celu zredukowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów.

W związku z tym Komisja Europejska rozpoczęła procedurę arbitrażu w dniu 7 września 2006 r. i zwróciła się do CHMP o wydanie opinii, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów zawierających weraliprid należy utrzymać, zmienić, zawiesić lub wycofać w Unii Europejskiej po ocenie tych zagrożeń dla bezpieczeństwa oraz ich wpływu na ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla weralipridu.

Skuteczność

W tej ocenie CHMP uwzględnił wszystkie dostępne informacje na temat bezpieczeństwa i skuteczności weralipridu. Ocena objęła głównie 11 badań z udziałem około 600 kobiet, w których weraliprid porównywano z placebo, jak również dwa badania z udziałem około 100 kobiet, w których porównywano go ze sprzężonymi estrogenami. CHMP ocenił także inne, mniejsze badania.

Na podstawie przedstawionych danych wydaje się, że weraliprid wykazuje działanie w leczeniu objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą. Korzyści można określić jako ograniczone, jednak skali działania nie można dokładnie określić ilościowo z powodu niedociągnięć metodologicznych dostępnych badań (np. w większości przypadków nie podano wartości wyjściowych, co uniemożliwiło odpowiednią ocenę zaobserwowanej poprawy; nie można też było dokładnie określić ilościowo znaczenia statystycznego ani klinicznego tej skali działania, gdyż plan statystyczny nie był jasny lub nie został opracowany; prezentacja wyników była słabej jakości).

Ponadto czas trwania badań był zbyt krótki, aby umożliwić odpowiednią ocenę utrzymania skuteczności. Niewiele jest dostępnych danych dotyczących okresu dłuższego niż 3 miesiące, głównie w badaniach nieporównawczych.

CHMP uznał, że przedstawione dane wykazują jedynie ograniczone działanie weralipridu w leczeniu objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą. Ponadto nie można było dokładnie określić ilościowo skali działania ze względu na ograniczenia metodologiczne, a czas trwania badań był zbyt krótki, aby umożliwić odpowiednią ocenę utrzymania skuteczności.

Bezpieczeństwo

Okres 27 lat po rejestracji stanowi długi okres oceny profilu bezpieczeństwa.

Po zastosowaniu weralipridu opisywano neurologiczne działania niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi, a w szczególności dyskinezy późne, co stanowi rzeczywisty problem ze względu na ich potencjalne nasilenie i nieodwracalny charakter. Należy zauważyć, że dyskinezy późne nie są przewidywalne i mogą rozwijać się nawet po przerwaniu leczenia.

Po zastosowaniu weralipridu opisywano także psychiatryczne zdarzenia niepożądane, głównie związane z depresją i stanami niepokoju. Większość z nich występowała po ponad 3 miesiącach leczenia. Należy zauważyć, że w ocenie związku przyczynowego zdarzeń psychiatrycznych z weralipridem rola weralipridu nie zawsze jest jasna.

W celu uniknięcia psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych, objawów pozapiramidowych i dyskinezy późnej, podmiot odpowiedzialny zaproponował, aby maksymalny dopuszczalny czas leczenia weralipridem wynosił 3 miesiące. Jednak przypadki dyskinezy późnej opisywano także w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia. Propozycja ścisłego monitorowania, w tym wykonywania badania neurologicznego po każdym 20-dniowym cyklu leczenia, może zredukować te zagrożenia, lecz stanowi działanie będące znacznym obciążeniem zarówno dla pacjenta, jak i dla lekarza.

Podobnie jak w przypadku innych zdarzeń niepożądanych związanych z blokowaniem receptora dopaminowego, szczególny problem stanowi hiperprolaktynemia. Leczenie weralipridem jest przeciwwskazane u pacjentów z nowotworami zależnymi od prolaktyny, takimi jak prolactinoma przysadki i rak piersi. Jednak wpływ hiperprolaktynemii u kobiet z rakiem piersi w wywiadzie nie został wyjaśniony. Proponowane przerywane leczenie trwające 20 dni, po którym następuje 10-dniowy okres bez leczenia, może ograniczać ten wpływ na poziom prolaktyny, choć nie wiadomo, czy działanie to wykazuje jakikolwiek wpływ na schemat występowania zdarzeń niepożądanych.

Wreszcie, wydłużenie odcinka QT stanowi efekt klasy antagonistów dopaminy. Niewystępowanie przypadków sugerujących wydłużenie QT w bazie danych nie jest wystarczające do uznania, że działanie to nie występuje w przypadku weralipridu. Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę, czy weraliprid wykazuje wpływ na QT.

Stosunek korzyści do ryzyka

W świetle dostępnych danych klinicznych CHMP uznał, że ryzyko związane ze stosowaniem weralipridu w leczeniu uderzeń gorąca związanych z menopauzą, głównie reakcje neurologiczne (dyskinezy, zaburzenia pozapiramidowe, zespół Parkinsona) i reakcje psychiatryczne (depresja, niepokój, zespół odstawienia) przewyższa potencjalne korzyści.

Przypadki nieprzewidywalnej i potencjalnie nieodwracalnej dyskinezy późnej, jak również wczesne objawy pozapiramidowe, depresja, niepokój i reakcje odstawienia opisywano po leczeniu weralipridem; te czynniki ryzyka, w połączeniu z hiperprolaktynemią, jak również ryzyko wpływu klasy leków na wydłużenie QT, są uważane za problem.

CHMP zapoznał się z propozycjami podmiotu odpowiedzialnego, z których niektóre zostały już wprowadzone w kilku krajach, w ramach próby ograniczenia tych zagrożeń, takimi jak:

- ograniczenie czasu trwania leczenia do 3 miesięcy, w połączeniu z comiesięcznymi badaniami, w ramach próby ograniczenia psychiatrycznych i neurologicznych zdarzeń niepożądanych. Jednak przypadki dyskinezy późnej mogą także występować w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia;

- wprowadzenie przeciwwskazań dotyczących pacjentów z chorobą Parkinsona lub stosujących inne neuroleptyki i agonistów receptorów dopaminergicznych;

- wprowadzenie ostrzeżeń dotyczących działania klasy leków neuroleptycznych (złośliwy zespół neuroleptyczny, wydłużenie odcinka QT, dyskineza późna) oraz objawy odstawienia, takie jak niepokój i zespół depresyjny;

- zalecenia dotyczące monitorowania medycznego piersi i przerywanego schematu leczenia (20 dni, po których następuje 10-dniowy okres bez leczenia) w celu zredukowania ryzyka hiperprolaktynemii, mające na celu poprawę bezpieczeństwa dotyczącego gruczołów piersiowych (nie wiadomo jednak, czy działanie to ma jakikolwiek wpływ na zaobserwowany schemat zdarzeń niepożądanych

związanych z hiperprolaktynemią, takich jak powiększenie piersi, mlekotok oraz ryzyko dla pacjentów z guzami zależnymi od prolaktyny, takimi jak prolactinoma przysadki i rak piersi).

Ogólnie rzecz biorąc, restrykcje mające na celu ograniczenie stosowania weralipridu do 3 miesięcy w skojarzeniu z comiesięcznym badaniem neurologicznym i monitorowaniem piersi nie są uważane za wystarczające do ograniczenia ryzyka wszystkich zdarzeń niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu weralipridu oraz odpowiedniego leczenia objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą.

Ponadto, niektóre z tych działań niepożądanych mogą występować nie tylko podczas leczenia, lecz także po jego przerwaniu, przy czym nie jest możliwe przewidzenie, które kobiety mogą być narażone na ryzyko.

W związku z tym CHMP uznał w dniu 19 lipca 2007 r., że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających weraliprid nie jest korzystny w normalnych warunkach stosowania.

Dlatego też CHMP zalecił wycofanie wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających weraliprid w Europie.

WARUNKI WYCOFANIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zważywszy, że:

- Komitet przeprowadził postępowanie wyjaśniające dokonane na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w aktualnie obowiązującej wersji w sprawie produktów leczniczych zawierających weraliprid;
- Komitet uznał, że produkty lecznicze zawierające weraliprid wykazują jedynie ograniczoną skuteczność w leczeniu uderzeń gorąca związanych z menopauzą;
- Komitet uznał, że po zastosowaniu weralipridu opisywano reakcje neurologiczne (dyskinezy, zaburzenia pozapiramidowe, zespół Parkinsona) oraz reakcje psychiatryczne (depresja, niepokój, zespół odstawienia), w tym dyskinezy późne, które mogą potencjalnie być nieodwracalne. Ponadto problem stanowi hiperprolaktynemia oraz ryzyko wydłużenia odcinka QT;
- Komitet uznał, że w świetle dostępnych danych zagrożenia związane ze stosowaniem weralipridu w leczeniu uderzeń gorąca związanych z menopauzą przewyższają ograniczone korzyści. Ponadto Komitet uznał, że proponowane działania mające na celu ograniczenie ryzyka nie są w stanie zredukować zagrożeń do akceptowalnego poziomu ani też nie pozwalają przewidzieć, które kobiety mogą być narażone na ryzyko;
- w związku z tym Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających weraliprid nie jest korzystny w normalnych warunkach stosowania.

CHMP zalecił wycofanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających weraliprid wymienionych w Aneksie I.