

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLE OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE
FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringssätt
Belgien	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Italien	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Luxemburg	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning
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	Kapsel, hård	Oral användning

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÅTERKALLANDE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LÄKEMEDEL INNEHÅLLANDE VERALIPRID (se bilaga I)

Veraliprid är ett neuroleptikum med bensamid som är indikerat för behandling av vasomotoriska symptom i samband med menopausen. Det godkändes för första gången 1979 och är för närvarande i EU godkänt i Belgien, Frankrike, Italien, Luxemburg och Portugal under namnen Agreal och Agradil. Fram till juni 2005 var veraliprid godkänt i Spanien. Efter rapporter om allvarliga biverkningar som drabbade nervsystemet drog den spanska nationella behöriga myndigheten slutsatsen att läkemedlets nytta inte uppvägs dess potentiella risker. Spanien återkallade därför godkännandet för försäljning för veraliprid den 27 juni 2005. Lagstiftningsåtgärder vidtogs också i vissa andra EU-medlemsstater där produkten är godkänd, och veraliprids produktinformation begränsades i syfte att minska risken för att patienter skulle drabbas av biverkningar.

Följaktligen utlöste Europeiska kommissionen ett hänskjutningsförfarande den 7 september 2006 och begärde att CHMP skulle yttra sig om huruvida godkännandena för försäljning för produkter innehållande veraliprid skulle upprätthållas, ändras, återkallas tillfälligt eller återkallas i hela Europeiska unionen efter bedömning av dessa säkerhetsrisker och deras inverkan på risk/nyttobedömningen av veraliprid.

Effekt

Vid denna granskning bedömde CHMP all tillgänglig information om veraliprids säkerhet och effekt. Detta innefattade i huvudsak 11 studier på omkring 600 kvinnor där veraliprid jämfördes med placebo och två studier med omkring 100 kvinnor där veraliprid jämfördes med konjugerade östrogener. CHMP tittade också på andra mindre studier.

Baserat på inlämnade data förefaller en effekt av veraliprid föreligga vid behandling av vasomotoriska symptom i samband med menopausen. Nyttan skulle kunna betecknas som begränsad, men effektens omfattning kan inte kvantifieras noggrant på grund av metodologiska brister i tillgängliga studier (i de flesta fall angavs t.ex. inte baslinjevärdena, vilket omöjliggjorde en adekvat bedömning av den observerade förbättringen; varken den statistiska eller den kliniska signifikansen av denna effektstorlek kunde kvantifieras exakt, eftersom den statistiska planen var oklar eller frånvarande; presentationen av resultaten var bristfällig).

Dessutom var dessa prövningars varaktighet alltför kort för att en ordentlig bedömning skulle kunna göras av upprätthållandet av effekten. Få data finns för längre tid än 3 månader, och de flesta som finns härrör inte från jämförelsestudier.

CHMP drog slutsatsen att inlämnade data visade endast begränsad effekt av veraliprid vid behandling av vasomotoriska symptom i samband med menopausen. Dessutom kunde effektstorleken inte kvantifieras noggrant på grund av metodologiska brister, och prövningarnas varaktighet var alltför kort för att en ordentlig bedömning skulle kunna göras av upprätthållandet av effekten.

Säkerhet

Den 27 år långa perioden efter det att läkemedlet släppts ut på marknaden ger en lång period för övervakning av säkerhetsprofilen.

Neurologiska biverkningar hänförde sig till extrapyramidala symptom, särskilt tardiva dyskinesier, som har rapporterats med veraliprid och som utgör grund för allvarliga betänkligheter på grund av den potentiella svårighetsgraden och irreversibiliteten. Det skall påpekas att tardiva dyskinesier inte är förutsägbara och kan utvecklas till och med efter det att behandlingen har avslutats.

Psykiatriska biverkningar hänförde sig till depressiva tillstånd och ångesttillstånd, som också har rapporterats med veraliprid. De flesta av dessa inträffade vid tidpunkter efter 3 månaders behandling. Det skall påpekas att man vid utvärderingen av orsakssambandet mellan veraliprid och de psykiatriska biverkningarna inte alltid kunde tilldela veraliprid en klar roll.

För att undvika psykiatriska biverkningar, extrapyramidala symptom och tardiva dyskinesier föreslog innehavaren av godkännandet för försäljning en maximal tillåten behandlingsduration på 3 månader för veralipridbehandling. Fall av tardiva dyskinesier har dock rapporterats även under de första tre månadernas behandling. Förslaget om noggrann övervakning, inbegripet neurologisk undersökning var tjugonde behandlingsdag, skulle kunna minska riskerna men skulle innebära en avsevärd belastning för såväl patient som läkare.

När det gäller andra biverkningar som rör blockering av dopaminreceptorn ger särskilt hyperprolaktinemi anledning till oro. Veralipridbehandling är kontraindikerad för patienter med prolaktinberoende tumörer, t.ex. prolaktinom i hypofysen och bröstcancer. Effekten av hyperprolaktinemi hos kvinnor med bröstcancer i anamnesen är dock inte klarlagd. Den föreslagna periodiska behandlingen på 20 dagar, följt av en tiodagarsperiod utan behandling, kan mildra denna effekt på prolaktinnivån, men det är okänt huruvida denna åtgärd har någon effekt på mönstret av biverkningar.

Slutligen är QT-förlängning en klasseffekt av dopaminantagonister. Frånvaron av fall av misstänkta QT-förlängningar i databasen räcker inte för att man skall kunna dra slutsatsen att veraliprid inte har denna effekt. Inga studier har gjorts för att utvärdera huruvida veraliprid påverkar QT-tiden.

Nytta/risk

Mot bakgrund av av tillgängliga kliniska data drog CHMP slutsatsen att de risker som är förbundna med användningen av veraliprid för behandling av vallningar i samband med menopausen, huvudsakligen neurologiska reaktioner (dyskinesi, extrapyramidal störning, Parkinsons syndrom) och psykiatriska reaktioner (depression, ångest, abstinenssymptom), inte uppvägs av den begränsade nyttan.

Fall av såväl oförutsägbar och potentiellt irreversibel tardiv dyskinesi som tidiga extrapyramidala symptom, depression, ångest och abstinensreaktioner har rapporterats i samband med veralipridbehandling. Dessa risker i kombination med risken för hyperprolaktinemi samt klasseffektrisen för QT-förlängning ger upphov till betänkligheter.

CHMP noterade de förslag för att minska dessa risker som hade lämnats av innehavaren av godkännandet för försäljning, varav vissa redan hade införts i vissa länder. Det rörde sig bland annat om:

- Begränsning av behandlingsdurationen till 3 månader i kombination med månatliga undersökningar som ett försök att begränsa de psykiatriska och neurologiska biverkningarna. Tardiv dyskinesi kan dock fortfarande uppträda under de första tre behandlingsmånaderna.
- Införande av kontraindikationer för patienter med Parkinsons sjukdom eller i kombination med andra neuroleptika och med dopaminerga agonister.
- Införande av varningar gällande klasseffekterna av neuroleptika (neuroleptiskt malignt syndrom, QT-förlängning, tardiv dyskinesi) och abstinenssymptom såsom ångest- och depressionssyndrom.
- Rekommendationer om medicinsk övervakning genom bröstundersökning och ett periodiskt behandlingsschema (20 dagar följt av en tiodagarsperiod utan behandling) för att minska risken för hyperprolaktinemi i syfte att förbättra bröstsäkerheten (det är dock okänt om denna åtgärd har någon effekt på mönstret av biverkningar i samband med hyperprolaktinemi, t.ex. bröstförstoring, galaktorré och en risk för patienter med prolaktinberoende tumörer såsom prolaktinom i hypofysen och bröstcancer).

Sammantaget anses begränsningen av användningen av veraliprid till 3 månader i kombination med månatliga neurologiska undersökningar och med bröstundersökningar inte räcka för att begränsa

riskerna för alla de biverkningar som har rapporterats för veraliprid och för en adekvat behandling av de vasomotoriska symtom som är förbundna med menopausen.

Dessutom kan vissa av dessa biverkningar uppträda inte bara under behandling utan även efter det att behandlingen har avslutats, och det är också omöjligt att förutsäga vilka kvinnor som kan vara i riskzonen.

Den 19 juli 2007 drog CHMP därför slutsatsen att risk/nyttobalansen för veralipridinnehållande läkemedel inte är positiv under normala användningsbetingelser. CHMP rekommenderade därför att alla godkännanden för försäljning av veralipridinnehållande läkemedel återkallas i hela Europa.

SKÄL TILL ÅTERKALLANDE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

CHMP har rekommenderat att godkännandena för försäljning av de veralipridinnehållande läkemedel som anges i bilaga I återkallas, av följande skäl:

- Kommittén beaktade den hänskjutning enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade form, som gällde läkemedel innehållande veraliprid.
- Kommittén beaktade att läkemedel innehållande veraliprid endast uppvisar begränsad nytta vid behandling av vallningar i samband med menopausen.
- Kommittén beaktade att neurologiska reaktioner (dyskinesi, extrapyramidal störning, Parkinsons syndrom) och psykiatriska reaktioner (depression, ångest, abstinenssymptom) har rapporterats för veraliprid, inbegripet tardiv dyskinesi som kan vara potentiellt irreversibel. Även hyperprolaktinemi och risken för QT-förlängning ger grund för betänkligheter.
- Kommittén drog utifrån tillgängliga data slutsatsen att de risker som är förbundna med användningen av veraliprid för behandling av vallningar i samband med menopausen inte uppvägs av den begränsade nyttan. Dessutom ansåg kommittén att de föreslagna åtgärderna för riskminimering inte räckte för att minska riskerna till en godtagbar nivå eller göra det möjligt att förutsäga vilka kvinnor som är i riskzonen.

Som en följd av detta drog CHMP slutsatsen att risk/nyttobalansen för veralipridinnehållande läkemedel inte är positiv under normala användningsbetingelser.