

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА/И ФОРМА/И, КОЛИЧЕСТВО НА
АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА,
ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ/ТЕ ПРОДУКТ/И, ПРИТЕЖАТЕЛ/И
НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

Страна-членка	Притежател на разрешението за употреба	Търговско име	Количество на активното вещество в дозова единица, в%, за даден обем или маса	Лекарствена форма	Път на въвеждане
Белгия	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Италия	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Люксембург	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Португалия	Sanofi-Synthelabo Produtos Farmacêuticos, S.A. PRT Empreendimento Lagoas Park – Edifício 7 – 2º e 3º Porto Salvo PT – 2740 – 244 Portugal	Agreal	100 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ОТНЕМАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА, СЪДЪРЖАЩИ ВЕРАЛИПРИД (Вж. Приложение I)

Вералиприд е бензамиден невролептик, показан при лечението на вазомоторни симптоми, свързани с менопаузата. През 1979 г. е разрешен за употреба за първи път и понастоящем е разрешен за употреба в ЕС в Белгия, Франция, Италия, Люксембург и Португалия под наименованията Agreal и Agradil.

Вералиприд е разрешен за употреба в Испания до месец юни 2005 г. След съобщения за сериозни нежелани реакции, засягащи нервната система, националният компетентен орган на Испания заключава, че ползите от него не превишават потенциалните рискове. Затова на 27 юни 2005 г. Испания отнема разрешението за употреба на вералиприд. Предприети са регулаторни действия и в някои други държави-членки на ЕС, в които продуктът е разрешен за употреба, като са наложени ограничения върху информацията за продукта с цел намаляване на риска от нежелани реакции при пациентките.

Впоследствие, на 7 септември 2006 г. Европейската комисия започва процедура на отнасяне и иска от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) да даде своето становище дали разрешенията за употреба на съдържащите вералиприд продукти трябва да бъдат запазени, изменени, временно преустановени или отнети в рамките на Европейския съюз след оценката на тези рискове за безопасността и тяхното въздействие върху оценката на съотношението полза-риск за вералиприд.

Ефикасност

При този преглед CHMP оценява цялата налична информация относно безопасността и ефикасността на вералиприд. Тя включва главно 11 проучвания, обхващащи около 600 жени, при които вералиприд е сравняван с плацебо, и две проучвания при около 100 жени, при които той е сравняван с конюгирани естрогени. CHMP разглежда и други по-малки проучвания.

Въз основа на предоставените данни изглежда, че вералиприд има ефект при лечението на вазомоторни симптоми, свързани с менопаузата. Ползата може да се окаже като ограничена, въпреки че величината на ефекта не може да бъде точно определена количествено поради методологични недостатъци на наличните проучвания (например в повечето случаи не са посочени стойностите в изходния момент, което пречи на адекватната оценка на наблюдаваното подобрене; не може да бъде точно определена количествено нито статистическата, нито клиничната значимост на величината на този ефект, тъй като статистическият план е неясен или липсва; представянето на резултатите не е достатъчно добро).

В допълнение продължителността на изпитванията е твърде кратка, за да позволи правилна оценка на поддържането на ефикасността. Налице са недостатъчни данни за периоди по-дълги от 3 месеца, предимно от несравнителни проучвания.

CHMP заключава, че предоставените данни показват само ограничен ефект от вералиприд при лечението на вазомоторни симптоми, свързани с менопаузата. В допълнение, поради методологични слабости, величината на ефекта не може да бъде точно определена количествено и продължителността на изпитванията е твърде кратка, за да позволи правилна оценка на поддържането на ефикасността.

Безопасност

27-годишният период след пускането на пазара предлага дълъг период за наблюдение на профила на безопасността.

Неврологичните нежелани реакции се отнасят към екстрапирамидните симптоми, и по-специално при употребата на вералиприд са съобщени тардивни дискинезии, които будят истинска тревога поради своята потенциална сериозност и необратимост. Трябва да се

отбележи, че тардивните дискинезии не могат да бъдат предвидени и могат да се развият дори след прекратяване на лечението.

При употребата на вералиприд са съобщени също така психиатрични нежелани събития, отнасящи се главно към състояния на депресия и тревожност. Повечето от тях се проявяват след лечение, по-дълго от 3 месеца. Трябва да се отбележи, че при оценката на причинната връзка между вералиприд и психиатричните явления ролята на вералиприд не винаги е ясна.

За да се избегнат психиатрични нежелани събития, екстрапирамидни симптоми и тардивна дискинезия, ПРУ предлага максимално допустима продължителност от 3 месеца при лечение с вералиприд. Случаи на тардивна дискинезия обаче се съобщават и в рамките на първите 3 месеца от лечението. Предложението за стриктно наблюдение, включително неврологичен преглед след всеки 20-дневен цикъл на лечение, може да намали тези рискове, но представлява мярка, която значително затруднява както пациентката, така и лекаря.

Що се отнася до останалите нежелани реакции, свързани с блокирането на допаминовия рецептор, има опасения, особено за хиперпролактинемията. Лечението с вералиприд е противопоказано при пациентки с пролактин-зависими тумори, като пролактином на хипофизата и рак на гърдата. Независимо от това, ефектът на хиперпролактинемията при жени с анамнеза за рак на гърдата не е изяснен. Предложеното периодично лечение от 20 дни, последвано от 10 дневен период на почивка, може да смекчи този ефект на ниво пролактин, но не е известно дали тази мярка има някакъв ефект върху проявата на нежеланите събития.

Накрая, удължаването на QT интервала е ефект на класа на допаминовите антагонисти. Отсъствието в базата данни на случаи, указващи удължаване на QT интервала, не е достатъчно, за да се заключи, че този ефект не се проявява при употребата на вералиприд. Не са провеждани проучвания, за да се оцени дали вералиприд има ефект върху QT интервала.

Полза/риск

С оглед на наличните клинични данни СНМР заключава, че рисковете, свързани с употребата на вералиприд при лечение на горещи вълни, свързани с менопаузата, най-вече неврологичните реакции (дискинезия, екстрапирамидни смущения, синдром на Паркинсон) и психиатричните реакции (депресия, тревожност, синдром на прекъсването), превишават ограничените ползи.

При лечението с вералиприд се съобщават случаи на непредвидима и потенциално необратима тардивна дискинезия, както и ранни екстрапирамидни симптоми, депресия, тревожност и абстинентни реакции; тези рискове, взети заедно с риска от хиперпролактинемия и риска от ефекта на лекарствата от този клас за удължаване на QT интервала се считат за основания за опасения.

В стремежа си да ограничи тези рискове СНМР взема под внимание предложенията на ПРУ, част от които вече са въведени в някои държави, като:

- Ограничаване на продължителността на лечението до 3 месеца в комбинация с ежемесечен преглед с цел да бъдат ограничени психиатричните и неврологичните нежелани събития. Въпреки това, тардивна дискинезия може да се прояви и през първите 3 месеца от лечението.

- Въвеждане на противопоказания за употреба при пациентки с болест на Паркинсон или за употреба в комбинация с други невroleптици и допаминергични агонисти.

- Въвеждане на предупреждения относно ефектите, специфични за класа на невroleптиците (злокачествен невroleптичен синдром, удължаване на QT интервала, тардивна дискинезия), и относно абстинентните симптоми, като тревожност и синдрома на депресия.

- Препоръки за медицински контрол на гърдата и схема на периодично лечение (20 дни, последвани от 10-дневен период на почивка), за да се намали рискът от хиперпролактинемия, с

което се цели подобряване на безопасността по отношение на гърдата (не е известно обаче дали тази мярка има някакъв ефект върху наблюдаваната проява на нежеланите реакции, свързани с хиперпролактинемията, като увеличаване на гърдите, галакторея и риск за пациентки с пролактин-зависими тумори, като пролактином на хипофизата и рак на гърдата).

Като цяло ограничаването на употребата на вералиприд до 3 месеца в комбинация с ежемесечни медицински неврологични прегледи и контрол на гърдата не се счита достатъчно за ограничаване на риска от всички съобщени при употребата на вералиприд нежелани реакции и за адекватно лечение на вазомоторните симптоми, свързани с менопаузата.

В допълнение някои от тези нежелани реакции могат да се проявят не само по време на лечението, но и след като то е спряно, като също така е невъзможно да се предвиди кои жени са изложени на риск.

Поради това на 19 юли 2007 г. СНМР заключава, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи вералиприд, не е положително при нормални условия на употреба. Поради това СНМР препоръчва да бъде отнето разрешението за употреба за лекарствените продукти, съдържащи вералиприд.

ОСНОВАНИЯ ЗА ОТНЕМАНЕ НА РУ

Като има предвид, че:

- Комитетът е разгледал отнасянето, направено съгласно член 31 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за лекарствените средства, съдържащи вералиприд;
- Комитетът отчита, че лекарствените продукти, съдържащи вералиприд, показват само ограничена ефикасност при лечението на горещи вълни, свързани с менопаузата;
- Комитетът отчита, че при употребата на вералиприд се съобщават неврологични реакции (дискинезия, екстрапирамидни нарушения, синдром на Паркинсон) и психиатрични реакции (депресия, тревожност, абстинентен синдром), включително тардивна дискинезия, която може да бъде потенциално необратима. В допълнение хиперпролактинемията и рискът от удължаване на QT интервала също представляват основания за опасения;
- С оглед на наличните данни Комитетът заключава, че рисковете, свързани с употребата на вералиприд при лечение на горещи вълни, свързани с менопаузата, превишават ограничените ползи. В допълнение Комитетът отчита, че предложените дейности за намаляване на риска не са в състояние да намалят рисковете до приемливо ниво или да предвидят кои жени са изложени на риск;
- Вследствие на това Комитетът заключава, че съотношението полза/риск за съдържащите вералиприд лекарствени средства не е положително при нормални условия на употреба.

СНМР препоръчва отнемане на разрешенията за употреба за лекарствените продукти, съдържащи вералиприд, упоменати в Приложение I.