

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE,
ZPŮSOB PODÁNÍ, DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Belgie	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Itálie	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Lucembursko	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Portugalsko	Sanofi-Synthelabo Produtos Farmacêuticos, S.A. PRT Empreendimento Lagoas Park – Edifício 7 – 2º e 3º Porto Salvo PT – 2740 – 244 Portugal	Agreal	100 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ STAŽENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÝ PŘEHLED VĚDECKÉHO HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, KTERÉ OBSAHUJÍ VERALIPRID (viz příloha I)

Veraliprid je lék ze skupiny benzamidových neuroleptik určený k léčbě vazomotorických příznaků spojených s menopauzou. Poprvé byl zaregistrován v roce 1979 a v současné době je v rámci EU registrován v Belgii, Francii, Itálii, Lucembursku a Portugalsku pod názvy Agreal a Agradil.

Až do června 2005 byl veraliprid registrován také ve Španělsku. Na základě zpráv o závažných vedlejších účincích, které postihovaly nervový systém, příslušný vnitrostátní orgán Španělska dospěl k závěru, že přínosy tohoto přípravku nepřevyšují jeho potenciální rizika. Španělsko tedy dne 27. června 2005 stáhlo rozhodnutí o registraci přípravku veraliprid. V některých dalších členských státech EU, v nichž je přípravek registrován, byla rovněž přijata regulační opatření s omezením informací o přípravku veraliprid s cílem snížit riziko výskytu vedlejších účinků u pacientů.

V důsledku toho dne 7. září 2006 Evropská komise zahájila posuzovací řízení a požádala Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP), aby vyhodnotil uvedená bezpečnostní rizika a jejich dopad na poměr přínosu a rizik přípravku veraliprid a aby na základě tohoto hodnocení vydal stanovisko, zda rozhodnutí o registraci přípravků obsahujících veraliprid má být v Evropské unii ponecháno, změněno, pozastaveno či staženo.

Účinnost

V tomto posudku výbor CHMP vyhodnotil všechny dostupné informace týkající se bezpečnosti a účinnosti přípravku veraliprid. Hodnocení se zaměřilo zejména na 11 studií, do nichž bylo zapojeno přibližně 600 žen a ve kterých byl přípravek veraliprid srovnáván s placebem, a dále dvě studie, do nichž bylo zapojeno přibližně 100 žen a ve kterých byl přípravek srovnáván s konjugovanými estrogeny. Výbor CHMP vzal v úvahu také další studie menšího rozsahu.

Na základě předložených údajů se zdá, že přípravek veraliprid je účinný při léčbě vazomotorických příznaků spojených s menopauzou. Jeho přínos lze charakterizovat jako omezený, avšak rozsah účinku nelze přesně kvantifikovat z důvodu metodických nedostatků dostupných studií (např. ve většině případů nebyly uvedeny hodnoty při zahájení studie, což znemožňuje adekvátní posouzení pozorovaného zlepšení; nelze také přesně kvantifikovat statistickou a klinickou významnost rozsahu účinku, jelikož statistický plán byl nejasný, případně zcela chybný, a prezentace výsledků byla nedostatečná).

Délka trvání studií byla navíc příliš krátká na to, aby bylo možné náležitě vyhodnotit dobu trvání účinku. O léčbě delší než tři měsíce je k dispozici jen velmi malé množství údajů, které navíc ve většině případů pochází z nekomparativních studií.

Výbor CHMP došel k závěru, že předložená data prokazují pouze omezený účinek přípravku veraliprid při léčbě vazomotorických příznaků spojených s menopauzou. Rozsah účinku navíc nelze přesně kvantifikovat z důvodu metodických nedostatků a příliš krátké doby trvání studií, což znemožňuje náležité vyhodnocení doby trvání účinku.

Bezpečnost

Období po udělení rozhodnutí o registraci o délce 27 let umožnilo dlouhodobý dohled nad bezpečnostním profilem přípravku.

V souvislosti s užíváním přípravku veraliprid byly hlášeny neurologické nežádoucí účinky ze skupiny extrapyramidových příznaků a zejména tarditivní dyskineze, což vzhledem k jejich potenciální závažnosti a ireverzibilitě vzbuzuje reálné obavy. Je třeba poznamenat, že rozvoj tarditivní dyskineze nelze předvídat a může k němu dojít i po ukončení léčby.

V souvislosti s užíváním přípravku veraliprid byly rovněž hlášeny nežádoucí účinky psychiatrického charakteru, zejména depresivní a anxiózní stavy. Většina z nich se objevila po třech a více měsících léčby. Je třeba poznamenat, že při posuzování kauzálního vztahu mezi užíváním přípravku veraliprid a psychiatrickými příhodami není úloha přípravku veraliprid vždy zcela jasná.

V zájmu předcházení rozvoje nežádoucích účinků psychiatrického charakteru, extrapyramidových příznaků a tarditivní dyskineze držitel rozhodnutí o registraci navrhl, aby maximální povolená délka léčby přípravkem veraliprid byla tři měsíce. Případy výskytu tarditivní dyskineze však byly hlášeny rovněž v průběhu prvních třech měsíců léčby. Navrhované pečlivé sledování včetně neurologického vyšetření po ukončení každého dvacetidenního léčebného cyklu by tato rizika mohlo snížit, představuje však značnou zátěž pro pacienta i lékaře.

Pokud jde o ostatní nežádoucí účinky související s bloádou dopaminových receptorů, obavy vzbuzuje především hyperprolaktinémie. Léčba přípravkem veraliprid je kontraindikována u pacientů s prolaktin-dependentními nádory, jako je například prolaktinom hypofýzy a karcinom prsu. Není však objasněn efekt hyperprolaktinémie u žen, které mají v anamnéze karcinom prsu. Navrhovaná přerušovaná léčba trvající 20 dní, po níž následuje desetidenní přestávka bez léčby, může snížit uvedený vliv na hladinu prolaktinu, není však známo, zda toto opatření může nějakým způsobem ovlivnit výskyt nežádoucích účinků.

A konečně, prodloužení QT intervalu je účinek způsobovaný antagonisty dopaminu. Fakt, že databáze neobsahuje případy s podezřením na prodloužení QT intervalu neopravňuje učinit závěr, že tento účinek se u přípravku veraliprid nevyskytuje. Nebyly provedeny žádné studie s cílem posoudit, zda přípravek veraliprid ovlivňuje QT interval.

Poměr přínosu a rizik

Po zohlednění dostupných klinických údajů výbor CHMP dospěl k závěru, že rizika spojená s užíváním přípravku veraliprid při léčbě návalů horka spojených s menopauzou, zejména neurologické reakce (dyskineze, extrapyramidové poruchy, Parkinsonův syndrom) a psychiatrické reakce (deprese, úzkost, abstinenní syndrom) převyšují omezené přínosy přípravku.

V souvislosti s užíváním přípravku veraliprid byly hlášeny případy nepředvídatelné a potenciálně ireverzibilní tarditivní dyskineze, jakož i ranné extrapyramidové příznaky, deprese, úzkost a abstinenní reakce, přičemž všechna tato rizika společně s rizikem hyperprolaktinémie a rizikem prodloužení QT intervalu, jakožto rizikem spojeným s třídou daného léčivého přípravku, jsou považována za znepokojivá.

Výbor CHMP vzal v potaz návrhy držitele rozhodnutí o registraci, z nichž některé již byly v některých zemích zavedeny s cílem tato rizika omezit. Jedná se například o:

- omezení trvání léčby na tři měsíce v kombinaci s vyšetřením jednou měsíčně s cílem omezit výskyt psychiatrických a neurologických nežádoucích účinků. Tarditivní dyskineze se však přesto může vyskytnout během prvních tří měsíců léčby.

- zavedení kontraindikací u pacientů s Parkinsonovou nemocí, nebo v kombinaci s dalšími neuroleptiky a dopaminergními agonisty.

- zavedení upozornění týkajících se účinků léčivých přípravků z třídy neuroleptik (maligní neuroleptický syndrom, prodloužení QT intervalu, tarditivní dyskineze) a abstinenních příznaků jako je úzkost a depresivní syndrom.

- doporučení lékařského sledování prsou a přerušovaného užívání přípravku (léčba trvající 20 dní, poté následuje desetidenní přestávka bez léčby) s cílem snížit riziko hyperprolaktinémie a zvýšit bezpečnost, pokud jde o zdravotní stav prsou (ačkoli není známo, zda toto opatření může nějakým způsobem ovlivnit výskyt nežádoucích účinků souvisejících s hyperprolaktinemií, jako je zvětšení

prsou, galaktorea a riziko u pacientů s prolaktin-dependentními nádory, jako je například prolaktinom hypofýzy a karcinom prsu).

Celkově je omezení užívání přípravku veraliprid na tři měsíce v kombinaci s lékařským neurologickým vyšetřením a vyšetřením prsou jednou měsíčně považováno za nedostatečné, pokud jde o snížení rizika všech nežádoucích účinků hlášených v souvislosti s užíváním přípravku veraliprid a adekvátní léčbu vazomotorických příznaků spojených s menopauzou.

Některé z těchto nežádoucích účinků se navíc mohou objevit nejen v průběhu léčby, ale také po jejím ukončení, přičemž není možné předvídat, kterým ženám toto riziko hrozí.

Výbor CHMP proto dne 19. července 2007 dospěl k závěru, že poměr přínosu a rizik léčivých přípravků obsahujících veraliprid není za běžných podmínek používání příznivý. Proto výbor CHMP doporučil v celé Evropě stáhnout všechna rozhodnutí o registraci léčivých přípravků, které obsahují veraliprid.

ZDŮVODNĚNÍ STAŽENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vzhledem k tomu, že

- výbor vzal v potaz řízení podle článku 31 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, týkající se léčivých přípravků obsahujících veraliprid,
- výbor usoudil, že léčivé přípravky obsahující veraliprid prokázaly pouze omezenou účinnost při léčbě návalů horka spojených s menopauzou,
- výbor vzal na vědomí, že v souvislosti s užíváním přípravku veraliprid byly hlášeny neurologické reakce (dyskinéze, extrapyramidové poruchy, parkinsonský syndrom) a psychiatrické reakce (deprese, úzkost, abstinenční syndrom) včetně tarditivní dyskineze, která může být potenciálně ireverzibilní. Navíc přichází v úvahu také hyperprolaktinémie a riziko prodloužení QT intervalu,
- výbor dospěl k závěru, že vzhledem k dostupným údajům rizika související s užíváním přípravku veraliprid při léčbě návalů horka spojených s menopauzou převyšují jeho omezené přínosy. Výbor navíc usoudil, že navrhované aktivity, které mají za cíl minimalizovat rizika, nejsou schopné tato rizika snížit na přijatelnou úroveň ani neumožňují předvídat, kterým ženám riziko hrozí,
- výbor v důsledku toho dospěl k závěru, že poměr přínosu a rizik léčivých přípravků obsahujících veraliprid není za běžných podmínek používání příznivý.

Výbor CHMP doporučil stažení rozhodnutí o registraci léčivých přípravků, které obsahují veraliprid, uvedených v příloze I.