

LISA I

RAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMI, TUGEVUSE, MANUSTAMISVIISI, MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Ravimi väljamõeldud nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Belgia	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Itaalia	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Luksemburg	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
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	Kõvakapsel	Suukaudne

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING MÜÜGILOA TAGASIVÕTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

VERALIPRIIDI SISALDAVATE RAVIMITE TEADUSLIKU HINNANGU ÜLDKOKKUVÕTE (vt I lisa)

Veralipriid on bensamiidi derivaatide hulka kuuluv neuroleptikum, mis on näidustatud menopausiga seotud vasomotoorsete sümptomite raviks. Sellele anti müügiluba algselt 1979. aastal ning praegu on ravimil nime Agreal ja Agradil all Euroopa Liidus müügiluba Belgias, Itaalias, Luksemburgis, Portugalis ja Prantsusmaal.

Hispaanias oli veralipriidil müügiluba kuni 2005. aasta juunini. Pärast närvisüsteemi kahjustavate raskete kõrvalnähtude esinemist leidis Hispaania pädev asutus, et ravimi kasulikkus ei ole suurem kui sellega seotud võimalikud riskid. Seepärast võeti Hispaanias 27. juunil 2005 veralipriidi müügiluba tagasi. Regulaatiivseid meetmeid võeti ka mitmes teises Euroopa Liidu liikmesriigis, kus ravimile on antud müügiluba, ning veralipriidi ravimiteabesse lisati piirangud, et vähendada patsientidel kõrvalnähtude tekkimise riski.

Selle tulemusena esitas Euroopa Komisjon 7. septembril 2006 esildise, milles palus inimeste tervise kasutatavate ravimite komiteel esitada oma seisukoha küsimuses, kas veralipriidi sisalduvate ravimite müügiload tuleks Euroopa Liidus säilitada, peatada või tagasi võtta või tuleks neis teha muudatusi pärast seda, kui on hinnatud nende ohutusega seotud riske ning nende mõju veralipriidi kasulikkuse ja riski suhtele.

Efektiivsus

Inimeste tervise kasutatavate ravimite komitee hindas esildise läbivaatamisel kogu veralipriidi ohutuse ja efektiivsuse kohta kättesaadavat teavet. See hõlmas põhiliselt 11 uuringut, milles osales ligikaudu 600 naist ja milles võrreldi veralipriidi kasutamist platseeboga, ning kaht uuringut, milles osales ligikaudu 100 naist ja milles võrreldi ravimit konjugeeritud östrogeenidega. Inimeste tervise kasutatavate ravimite komitee vaatas ka teiste, väiksemate uuringute tulemusi.

Esitatud andmete põhjal näib, et veralipriid avaldab toimet menopausiga seotud vasomotoorsete sümptomite ravis. Ravimi kasulikkust võis lugeda piiratuks, kuid puuduste tõttu kättesaadavate uuringute metoodikas ei olnud toime suurust võimalik täpselt mõõta (nt enamikul juhtudel ei olnud märgitud väärtusi ravi algul, mis välistab täheldatud paranemise piisava hindamise; mõju suuruse statistilist ega kliinilist olulisust ei saanud täpselt mõõta, sest statistiline plaan oli ebaselge või puudus; tulemused olid halvasti esitatud).

Peale selle kestsid uuringud liiga lühikest aega, et oleks olnud võimalik nõuetekohaselt hinnata efektiivsuse püsimist. Rohkem kui 3-kuuliste ajavahemike kohta on vähe andmeid ning need pärinevad enamasti mittevõrdlevatest uuringutest.

Inimeste tervise kasutatavate ravimite komitee jõudis otsusele, et esitatud andmete järgi oli veralipriid menopausiga seotud vasomotoorsete sümptomite raviks väheefektiivne. Peale selle ei ole toime suurust metoodikapuuduste tõttu võimalik täpselt hinnata ning uuringud kestsid liiga lühikest aega, et oleks olnud võimalik nõuetekohaselt hinnata efektiivsuse püsimist.

Ohutus

27 aasta pikkune turustusjärgne aeg võimaldab ohutusprofiili jälgida pika aja vältel.

Veralipriidi kasutamisel on esinenud neuroloogilisi kõrvalnähte, mis viitasid ekstrapüramidaalsetele sümptomitele, eelkõige tardiivdüskineesiatele, mis tekitab potentsiaalse raskuse ja pöördumatuse tõttu suurt ettevaatust. Tardiivdüskineesiaid ei saa prognoosida ning need võivad tekkida ka alles pärast ravi lõppu.

Veralipriidi kasutamisel on esinenud ka psühhiaatrilisi kõrvalnähte, mis on põhiliselt viidanud depressiooni- ja ärevusseisunditele. Need on enamasti tekkinud pärast rohkem kui 3 kuud kestnud ravi. Samas ei ole psühhiaatriliste nähtude veralipriidi põhjuslikkuse hindamisel olnud veralipriidi roll alati selge.

Psühhiaatriliste kõrvalnähtude, ekstrapüramidaalsete sümptomite ja tardiivdüskineesia ennetamiseks tegi müügiloa hoidja ettepaneku piirata veralipriidiravi suurimat lubatud kestust 3 kuuni. Tardiivdüskineesiat on esinenud aga ka 3 esimesel ravikuul. Ettepanek patsienti hoolikalt jälgida koos neuroloogilise läbivaatusega pärast iga 20-päevast ravitsükli võib neid riske vähendada, kuid tähendab nii patsiendile kui ka arstile märkimisväärset lisakoormust.

Muudest dopamiini retseptori blokeerimisega seotud kõrvalnähtudest tekitab erilist ettevaatust hüperprolaktineemia. Veralipriidiravi on vastunäidustatud patsientidele, kellel on prolaktiinsõltuv kasvaja, näiteks hüpofüüsi prolaktinoom või rinnavähk. Samas on selgitamata hüperprolaktineemia mõju naistele, kellel on olnud rinnavähk. Kavandatud 20-päevane ravi vaheldumisi 10-päevaste ravita perioodidega võib seda toimet prolaktiinitasemele vähendada, kuid selle meetme võimalik mõju kõrvalnähtude tekkimisele ei ole teada.

QT-intervalli pikendamine on dopamiini antagonistide klassile iseloomulik toime. QT-intervalli pikenemisele viitavate juhtumite puudumisest andmebaasis ei piisa järelduse tegemiseks, et veralipriidil see toime puudub. Veralipriidi võimaliku toime kohta QT-intervallile uuringuid ei tehtud.

Kasulikkuse ja riski suhe

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee jõudis kättesaadavaid kliinilisi andmeid arvesse võttes otsusele, et veralipriidi kasutamisega menopausiga seotud kuumahoogude raviks kaasnevad riskid, põhiliselt neuroloogilised (düskineesia, ekstrapüramidaalne häire, Parkinsoni sündroom) ja psühhiaatrilised reaktsioonid (depressioon, ärevus, võõrutussündroom) on ravimi vähesest kasulikkusest kaalukamad.

Veralipriidiga ravimisel on esinenud prognoosimatuid ja potentsiaalselt pöördumatuid tardiivdüskineesia juhtumeid, samuti varajasi ekstrapüramidaalseid sümptomeid, depressiooni, ärevust ja võõrutusreaktsioone; need riskid koos hüperprolaktineemia riskiga ja kogu ravimiklassiga seotud QT-intervalli pikenemise riskiga on tekitavad ettevaatust.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja ettepanekud, millest mõni oli mõnes riigis nimetatud riskide vähendamiseks juba rakendatud, näiteks:

–ravi kestuse lühendamine 3 kuule koos läbivaatusega üks kord kuus psühhiaatriliste ja neuroloogiliste kõrvalnähtude piiramiseks. Tardiivdüskineesia võib siiski esineda ka 3 esimesel ravikuul;

–vastunäidustuste kehtestamine Parkinsoni tõvega patsientidele või kasutamiseks koos teiste neuroleptikumide või dopamiinergiliste agonistidega;

–hoiatuste lisamine neuroleptikumide klassi kõrvalnähtude (pahaloomuline neuroleptiline sündroom, QT-intervalli pikenemine, tardiivdüskineesia) ja võõrutussümptomite, nt ärevuse ja depressiooni sündroomi kohta;

–soovitused jälgida hüperprolaktineemia riski vähendamiseks rindade seisundit ja kasutada vahelduvat raviskeemi (20 päeva, millele järgneb 10-päevane ravita periood), et parandada rindade ohutust (kuigi ei ole teada, kas see meede mõjutab hüperprolaktineemiaga seotud kõrvalnähtude, nt rindade suurenemise või galaktorröa riski ning riski prolaktiinsõltuva kasvajaga, nt hüpofüüsi prolaktinoomi ja rinnavähiga patsientidele).

Kokkuvõttes leiti, et veralipriidi kasutamise piiramisest 3 kuuni koos igakuiste neuroloogiliste läbivaatustega ja rindade seisundi jälgimisega ei piisa kõikide veralipriidi kasutamisel esinenud kõrvalnähtude riski vähendamiseks ja menopausiga seotud vasomotoorsete sümptomite piisavaks raviks.

Mõni neist kõrvalnähtudest võib pealegi tekkida mitte ainult ravi ajal, vaid ka pärast ravi lõppu, ning ei ole ka võimalik prognoosida, millistel naistel võib see risk esineda.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee jõudis 19. juulil 2007 seepärast otsusele, et veralipriidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole tavapärastes kasutamistingimustes positiivne. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee soovitas kõikjal Euroopas kõikide veralipriidi sisaldavate ravimite müügiload tagasi võtta.

MÜÜGILOA TAGASIVÕTMISE PÕHJENDUSED

Arvestades, et:

- inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee vaatas läbi muudetud direktiivi nr 2001/83/EÜ artikli 31 kohaselt esitatud esildise veralipriidi sisaldavate ravimite kohta (vt I lisa);
- komitee jõudis otsusele, et esitatud andmete kohaselt olid veralipriidi sisaldavad ravimid menopausiga seotud kuumahoogude raviks väheefektiivsed;
- komitee leidis, et veralipriidi kasutamisel on esinenud neuroloogilisi (düskineesia, ekstrapüramidaalne häire, Parkinsoni sündroom) ja psühhiaatrilisi reaktsioone (depressioon, ärevus, võõrutussündroom), sealhulgas potentsiaalselt pöördumatut tardiivdüskineesiat. Peale selle tekitavad ettevaatust ka hüperprolaktineemia ja QT-intervalli pikenemine;
- komitee jõudis kättesaadavaid andmeid arvesse võttes otsusele, et veralipriidi kasutamisega menopausiga seotud kuumahoogude raviks kaasnevad riskid ületavad ravimi vähese kasulikkuse. Peale selle leidis komitee, et riskide minimeerimiseks kavandatud meetmetega ei ole võimalik vähendada riske vastuvõetava tasemeni ega prognoosida, millised naised võivad olla ohustatud;
- komitee jõudis seepärast otsusele, et veralipriidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole tavapärastes kasutamistingimustes positiivne,

soovitas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee I lisas viidatud veralipriidi sisaldavate ravimite müügiload tagasi võtta.