

Priedas

**Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas
nesuteikti rinkodaros leidimo**

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas nesuteikti rinkodaros leidimo

Qsiva mokslinio vertinimo bendroji santrauka

- Kokybės klausimai

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) laikėsi nuomonės, jog bendra šio vaistinio preparato kokybė yra priimtina. Jokių neišspręstų klausimų dėl veikliųjų medžiagų kokybės nebuvo, tačiau liko keli ne itin svarbūs klausimai, susiję su užbaigto vaistinio preparato kokybe: nepatvirtinti pasiūlytos apimties dydžio serijos gamybos procesai, todėl didžiausia serija, kurią būtų galima gaminti, negalėtų viršyti bandomųjų serijų apimties. Užbaigto preparato specifikacija turėjo būti peržiūrėta remiantis serijos duomenų vertinimo rezultatais ir antro kiekvienos vaistinės medžiagos tapatybės patikrinimo metodu. Reikėjo atlikti papildomus fentermino ir topiramato rutuliukų, kurie saugomi nesupakuoti, stabilumo tyrimus, kad būtų galima patvirtinti, jog vaisto tinkamumo laiką galima pradėti skaičiuoti nuo kapsulių užpildymo laiko. Pareiškėjas buvo informuotas apie šiuos nerimą keliančius klausimus procedūros metu, tačiau niekada jų išsamiai neaptarė.

- Veiksmingumo klausimai

Užbaigus 28 ir 56 savaitių trukmės gydymą Qsiva 7,5/46 mg ir 15/92 mg, buvo nustatytas kliniškai svarbus pacientų kūno svorio sumažėjimas, o didžiausias poveikis pasireiškė po maždaug 36–40 gydymo savaičių. Palyginti su anksčiau patvirtintais vaistais svoriui mažinti, vartojant Qsiva pacientai neteko daugiau svorio. Tirtuose populiacijos pogrupiuose šis poveikis buvo panašus, tačiau patirties gydant vyresnio amžiaus žmones bei širdies ir kraujagyslių sistemos (ŠKS) ligomis sergančius pacientus sukaupta labai nedaug.

- Saugumo klausimai

Žinomi šie fentermino sukeliami nepageidaujami reiškiniai: širdies palpitacija, tachikardija, kraujo spaudimo padidėjimas, psichozė, poveikis centrinei nervų sistemai (CNS) ir virškinimo traktui, o vartojant topiramatą gali pasireikšti parestezija, skonio pojūčio pakitimai, akių sutrikimai, taip pat psichikos ir pažintinės funkcijos sutrikimai. Daugelis iš šių nepageidaujamų reiškinių buvo užregistruoti ir keturių pagrindinių III fazės tyrimų ir dviejų papildomų II fazės tyrimų metu vartojant fiksuotą fentermino ir topiramato dozių derinį – vaistą Qsiva. Nustatytas nuo vaisto dozės priklausomas depresijos, nerimo, nemigos, parestezijos ir pažintinės funkcijos sutrikimų paplitimo padidėjimas: depresija (vidutinės vaisto dozės grupėje pasireiškė 3,8 % pacientų, didžiausios dozės grupėje – 7,7 %, o placebo grupėje – 3,4 % pacientų), nerimas (atitinkamai 4,8 ir 7,9 %, o placebo grupėje – 2,6 % pacientų), nemiga (atitinkamai 6,8 ir 10,8 %, o placebo grupėje – 5,7 % pacientų), parestezija (atitinkamai 11,8 ir 17,3 %, o placebo grupėje – 1,2 % pacientų), kognityvinės funkcijos sutrikimai (atitinkamai 5 ir 7,6 %, o placebo grupėje – 1,5 % pacientų; daugiausia gebėjimo sutelkti dėmesį sutrikimai, sutrikusi atmintis ir kalbos sutrikimai). Ilgalaikio šio preparato vartojimo sukeltų nepageidaujamų psichikos reiškinių ir jų pasekmių dažnis didelėje populiacijoje bei poveikis pažintinei funkcijai nežinomi.

Gera žinoma, jog fenterminu, kuris yra panašus į amfetaminą, gali būti piktnaudžiaujama. Topiramatas žinomas kaip teratogeninį poveikį turinti medžiaga, kuri sukelia apsigimimus. Vykdamas klinikinių tyrimų programą užregistruota palyginti daug nėštumo atvejų, todėl sunerimta dėl teratogeninio šio preparato poveikio rizikos jį vartojant prasčiau kontroliuojamomis realaus gyvenimo aplinkybėmis. Dėl slopinamojo topiramato poveikio inkstų karboanhidrazei atitinkamai 2,1, 6,4 ir 12,8 % placebo, vidutinės dozės ir didelės dozės grupių pacientams nustatytas bikarbonato kiekio kraujyje sumažėjimas iki mažesnės, nei 21 mEq/L ribos, o tai sukėlė rūpestį dėl tikslinės populiacijos.

Fentermino veikimo mechanizmas kėlė nerimą, nes ši medžiaga turi simpatomimetinių preparatų savybių, t. y. stimuliuoja širdį, ir jo vartojimas siejamas su širdies plakimo dažnio padidėjimu. Atliekant 1 metų trukmės kohortinį tyrimą, Qsiva grupėse širdies sutrikimų (daugiausia palpitacijos ir širdies plakimo pagreitinėjimo atveju) dažnis (vidutinės dozės grupėje – 4,2 %, o didelės dozės – 4,7 %) buvo didesnis, nei placebo grupėje (1,8 %). Vidutinis širdies plakimo dažnio pokytis nuo gydymo pradžios iki 108-os savaitės Qsiva grupėse (atitinkamai 1,3 ir 1,7 dūžio per minutę) taip pat buvo didesnis, nei placebo grupėje (0,4 dūžio per minutę). Atlikus ŠKS reiškinių metaanalizę, nustatyta, jog tirtai populiacijai kyla nedidelė tokių reiškinių rizika. Nors atliekant tyrimus, bendrų padidėjusios ŠKS reiškinių rizikos požymių nenustatyta, padidėjusio širdies plakimo dažnio pasekmės pacientams, kurie anksčiau sirgo arba dabar serga ŠKS liga, nežinomos. Todėl laikytasi nuomonės, jog šiuo metu turimi duomenys apie gydymo Qsiva poveikį ŠKS yra neįtikinami, o ilgalaikis Qsiva saugumas ŠKS nepakankamai įrodytas.

2012 m. spalio 18 d. CHMP patvirtino mokslines išvadas, kad Qsiva negalima patvirtinti pagal šią indikaciją:

„Suaugusiųjų nutukimo gydymas, įskaitant svorio mažinimą ir sumažėjusio svorio palaikymą, vaistą skiriant kaip papildomą priemonę kartu su mažesnio karingumo dieta ir mankšta. Qsiva rekomenduojamas nutukusiems pacientams ($KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) arba nutukusiems pacientams ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), kurie serga su svoriu susijusiomis gretutinėmis ligomis, kaip antai hipertenzija, 2 tipo diabetu arba dislipidemija. Qsiva turėtų skirti gydytojai, turintys nutukimo ir su nutukimu susijusių gretutinių ligų gydymo patirties.“

Kadangi minėto vaistinio preparato saugumas buvo nepakankamai įrodytas, pareiškėjas pateikė išsamiai paaiškindantį pagrindą pakartotinai išnagrinėti atsisakymo suteikti rinkodaros leidimą priežastis.

Pagrindas pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę

Gavęs pareiškėjo prašymą, pakartotinio priimtą nuomonės nagrinėjimo procedūros metu CHMP sušaukė mokslinę patariamąją grupę diabeto ir endokrinologijos klausimais ir pakvietė papildomus ekspertus, prašydamas jų pateikti savo nuomonės dėl CHMP nurodyto pagrindo nesuteikti rinkodaros leidimo, atsižvelgiant į pareiškėjo atsakymą. Kartu su pagrindu pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę pareiškėjas pateikė peržiūrėtus pasiūlymus dėl preparato charakteristikų santraukos ir rizikos valdymo plano (RVP). CHMP prašymu, pasiūlytą RVP įvertino Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC). Raštu ir žodinio paaiškinimo metu pareiškėjas pateikė prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis, teigdamas, kad CHMP, priimdamas šią nuomonę, galbūt neatsižvelgė į visus duomenis, taip pat pateikė papildomas analizes, kuriomis siekė patvirtinti pagal pasiūlytą indikaciją vartojamo Qsiva klinikinį saugumą.

Pateiktuose dokumentuose pareiškėjas nurodė šias prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis:

Pareiškėjas pabrėžė, jog Qsiva yra labai veiksmingas siekiant sumažinti nutukusių pacientų kūno svorį ir palaikyti sumažėjusį jų svorį, kad jis veikia stipriau, nei visos kitos lig šiol patvirtintos farmakologinės gydymo priemonės, be to, turėtų teigiamai veikti ŠKS, medžiagų apykaitos bei kitus gydymo rodiklius ir įrodyta, kad gerina spaudimą, glikeminę kontrolę, lipidų rodiklius, gyvenimo kokybę, mažina naujai diagnozuojamo 2 tipo diabeto paplitimą ir gerina kitus gydymo rodiklius. Dėl bendrų saugumo charakteristikų, pareiškėjas atkreipė dėmesį, jog Qsiva yra dviejų patvirtintų jau seniai didesnėmis dozėmis vartojamų vaistų derinys, kurio sudedamųjų dalių saugumo charakteristikos gerai žinomos.

Pareiškėjas konkrečiai aptarė keturias pirmines pagrindines priežastis, dėl kurių CHMP rekomendavo nesuteikti Qsiva rinkodaros leidimo:

1. Saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai. Pasak pareiškėjo, vienintelis rūpestį keliantis klausimas dėl galimo padidėjusio pavojaus ŠKS susijęs su nedideliu (1,6 dūžio per minutę), nuo dozės priklausomu širdies plakimo dažnio padidėjimu, nors širdies plakimo dažnis vartojant placebą ir vartojant Qsiva labai skyrėsi tik vartojant didžiausią jo dozę (ne vidutinę dozę), tuo tarpu kraujo spaudimas vartojant abi Qsiva dozes buvo nuosekliai ir gerokai mažesnis. Įvertinus Qsiva tyrimų programos metu taikyto gydymo rezultatus pagal įvairius priimtus sudėtinius kritinius atskaitos taškus (didžiuosius nepageidaujamus kardiovaskulinius reiškinius), lyginant su placebo, rizikos padidėjimo nenustatyta nė pagal vieną iš šių kritinių atskaitos taškų (rizikos santykis $<1,0$). Be to, remdamasis leidiniuose paskelbtais klinikinių tyrimų su kitais ir pagal kitas indikacijas vartojamais simpatomimetiniais vaistais, rezultatais ir anksčiau surinktais duomenimis apie fenterminą, pareiškėjas paminėjo saugumą ŠKS patvirtinančius duomenis.

2. Saugumas psichikai. Nors vartojant didžiausią Qsiva dozę, gauta daugiau pranešimų apie poveikio psichikai ir kognityvinei funkcijai simptomus, dauguma šių reiškinių buvo lengvi, pasireiškė ankstyvame gydymo etape, praėjo savaime arba nustojus vartoti tiriamąjį vaistą. Daugumos užregistruotų su CNS susijusių šalutinių reiškinių dažniai vartojant vidutinę Qsiva dozę ir vartojant placebą buvo panašūs. Svarbu tai, kad Qsiva tyrimų programos metu nepadaugėjo didžiosios depresijos diagnozės (pagal paciento sveikatos klausimyną PHQ-9), gydymo metu pradėto antidepresantų vartojimo arba minčių apie savižudybę (pagal Kolumbijos universiteto minčių apie savižudybę intensyvumo vertinimo klausimyną, angl. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*, C-SSRS) atvejų.

3. Teratogeninio poveikio rizika. Topiramatas siejamas su padidėjusia teratogenezės rizika, tačiau topiramatas buvo patvirtintas prieš 16 metų ir šiuo metu plačiai vartojamas ES pagal migrenos profilaktikos ir epilepsijos indikacijas, pagal kurias skiriamas gydymas didesnėmis šio vaisto dozėmis. Poreikį naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir teratogenezės riziką pareiškėjas aptarė preparato charakteristikų santraukoje ir rizikos valdymo plane, kuriuose pateiktas išsamus sveikatos priežiūros paslaugų teikėjui skirtas kontrolinis sąrašas ir kortelė su šviečiamąja informacija pacientui. Be to, pareiškėjas užsiminė, jog su topiramatu susijęs pavyzdys – tai dar vienas įrodymas, kad šią riziką galima veiksmingai sumažinti pasitelkus preparatų charakteristikų santrauką ir rizikos valdymo planą.

4. Vaisto vartojimo ne pagal patvirtintas indikacijas tikimybė. Pareiškėjas pasiūlė parengti išsamią preparato charakteristikų santrauką ir naujausia šviečiamąja informacija pagrįstą rizikos valdymo planą, kurie būtų papildyti išsamiu kontroliniu sąrašu vaistus skiriantiems gydytojams ir kortele su šviečiamąja informacija pacientams, kad juos būtų galima vienodai ir lengvai įgyvendinti visose ES valstybėse narėse. Be to, pasiūlyta sukurti pacientų registrą ir atlikti vaistų vartojimo tyrimą siekiant pakartotinai įvertinti šių priemonių veiksmingumą.

CHMP apsvartė šiuos klausimus:

CHMP išreiškė nuomonę, jog pritariama, kad sveikatos priežiūros srityje su nutukimu sergančių pacientų gydymu susijęs poreikis nėra patenkintas. Įrodyta, kad Qsiva yra labai veiksmingas siekiant sumažinti kūno svorį: vartojant vidutinę ir didelę vaisto dozę, per pirmus metus nuo gydymo pradžios pacientai netenka atitinkamai vidutiniškai 8 ir 10 % savo kūno svorio. Tačiau antraisiais metais pacientų svoris daugiau nebesumažėjo, priešingai – visose grupėse vidutinis svoris padidėjo. Svorio sumažėjimą galima vertinti kaip pakaitinį parametą vertinant naudingą gydymo poveikį ŠKS, o pagal dabartines EMA rekomendacijas dėl vaistinių preparatų svoriui kontroliuoti, prieš patvirtinant vaistinį preparatą, įrodyti, kad jis turi teigiamą poveikį sergamumui ŠKS ligomis ir mirtingumui nuo ŠKS sutrikimų, nebūtina. Tačiau siekiant patvirtinti svorio mažinimui skirtus vaistus, kurių veikimo mechanizmas kenkia širdies plakimo dažniui (kaip antai Qsiva) arba kitiems ŠKS parametrams, gali prireikti papildomų įrodymų, kad šis preparatas nedaro žalingo poveikio ŠKS.

1. Saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai. CHMP iškilo nerimą keliančių metodologinių klausimų dėl duomenų šaltinių kokybės (iš tyrimų iškrito maždaug 40 % pacientų, o tolesnio stebėjimo laikotarpiu – per 10 % pacientų) ir dėl nuo dozės priklausomo širdies plakimo dažnio padidėjimo masto (Qsiva klinikinių

tyrimų programoje širdies plakimo dažnio matavimo duomenys nebuvo naudojami kaip kritinis atskaitos taškas ir nebuvo numatyta jokių standartizuotų metodų, pagal kuriuos būtų galima tiksliai įvertinti širdies plakimo dažnio padidėjimą). Pareiškėjas pateikė didžiųjų kardiovaskulinių reiškinių rizikos Qsiva gydytiems pacientams santykius. Nors iš šių rodiklių nematyti jokio akivaizdaus reiškinių dažnio padidėjimo taikant gydymą Qsiva, šie duomenys yra menkaverčiai, nes tolesnio stebėjimo laikotarpis buvo palyginti trumpas, o bendras reiškinių skaičius nedidelis. Todėl nepakankama Qsiva klinikinių tyrimų programos metu nustatytų ŠKS reiškinių *post hoc* analizės statistinė galia, ir kartu jos patikimumas išlieka vienu pagrindinių nerimą keliančių klausimų, kadangi metus gydant iš viso 1526 prie mažos ŠKS rizikos grupės priskiriamus pacientus, numatomas ŠKS reiškinių dažnis yra labai mažas, todėl nelabai reikšmingas vertinant su ŠKS susijusią riziką. CHMP nuomone, bet koks širdies plakimo dažnio padidėjimas gali būti vertinamas kaip neišspręstas nerimą keliantis klausimas dėl rizikos ŠKS. CHMP laikėsi nuomonės, kad vidutinio širdies plakimo dažnio įverčiai ne visais atvejais yra svarbiausias parametras (palyginti su, pvz., širdies plakimo dažnio padidėjimu aukščiausiam procentiliyje arba padidėjusia pacientų, kurių širdies plakimo dažnis padidėjo > 10 dūžių per minutę, dalimi). Nesant ilgalaikių poveikio ŠKS tyrimų duomenų, simpatomimetinio Qsiva veikimo mechanizmo pasekmės ŠKS, vartojant šį vaistą ilgą laiką, išlieka pagrindinis CHMP nerimą keliantis klausimas. CHMP laikėsi nuomonės, jog remiantis literatūra pareiškėjo pateikta patvirtinamoji informacija apie fentermino saugumą yra menkavertė, nes buvo pateikti tik retrospektyviniai kohortiniai tyrimai, atliekant tyrimus nebuvo suformuota patikima kontrolinė grupė ir pan. Nors didelėje Qsiva dozėje esantis fentermino kiekis yra tik pusė to fentermino kiekio, kurį kaip atskirą vaistą šiuo metu leidžiama vartoti JAV ir JK, atlikus farmakokinetinius tyrimus nustatyta, kad fenterminą papildžius topiramatu, jo ekspozicija padidėja 40 %. Todėl numatyti Qsiva poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai remiantis didesniu fentermino, kuris vartojamas kaip atskiras vaistas, dozių tyrimų duomenimis, negalima.

2. Saugumas psichikai. Qsiva gydytų pacientų grupėje depresijos, nerimo ir sutrikusios pažintinės funkcijos atvejų užregistruota dažniau, nei placebo grupėje. CHMP nusprendė, kad su psichika susijusiems duomenims rinkti pasirinktos atrankos priemonės, kaip antai QPH-9 ir C-SSRS, šiuo atveju buvo netinkamos, nes diagnostinės priemonės yra veiksmingesnės ir būtų galima patikimai nustatyti Qsiva sukeltų psichikos nepageidaujamų reiškinių klinikinę svarbą ir reikšmę. Dėl depresijos iš tyrimo iškritusių pacientų skaičius tarp Qsiva vartojusių pacientų buvo gerokai didesnis, nei placebo grupėje; taigi, atidus pacientų stebėjimas tyrimų metu tikriausiai būtų užkirtęs kelią rimtesniems simptomams. CHMP suabejojo pareiškėjo teiginiu, kad taikant 3 mėnesių tyrimo nutraukimo taisyklę į gydymą nereaguojantiems pacientams, dėl neuropsichiatrinių nepageidaujamų reiškinių iš tyrimo pasitraukusių pacientų skaičius neviršytų iš placebo grupės iškritusių pacientų skaičiaus. Dėl klinikinių tyrimų metu užregistruotų minčių apie savižudybę atvejų tarp Qsiva gydytų pacientų – šiuo klausimu reikėtų atlikti nuolatinis vertinimus. Kitas nerimą keliantis klausimas – pacientų, kuriems dėl gydymo išsivystė vidutinio sunkumo depresija, pašalinimo iš tyrimo galimybė. Apskritai CHMP laikėsi nuomonės, jog gydymo Qsiva centruose privalo būti psichiatrijos ekspertų.

Pakartotinio priimtos nuomonės nagrinėjimo procedūros metu pareiškėjas pateikė dar kartą peržiūrėtą pasiūlymą dėl preparato charakteristikų santraukos, kuriame atsisakyta su didžiausiu nepageidaujamų psichikos ir ŠKS reiškinių atvejų skaičiumi siejamos didžiausios Qsiva dozės. Nors ir pripažindamas, kad iš paraiškos išbraukus didelę vaisto dozę, Qsiva naudos ir rizikos santykis gali būti geresnis, CHMP priėjo prie išvados, kad tokiu atveju su mažesnėmis dozėmis susiję nerimą keliantys klausimai dėl jų nepageidaujamo poveikio psichikai ir ŠKS (žr. ankstesnius punktus) lieka išspręsti. Be to, komitetas atkreipė dėmesį, kad faktinis rekomenduojama vidutine doze gydytų pacientų skaičius buvo labai nedidelis.

3. Teratogeninio poveikio rizika. CHMP sutiko, kad su galimu teratogeniniu Qsiva poveikiu susijusią riziką galima sumažinti įgyvendinus atitinkamas rizikos mažinimo priemones, įskaitant nėštumo prevencijos planą (PPP), kurio principai turėtų derėti su visoje ES 2003 m. suderintu izotretinoino nėštumo

prevencijos planu. Tačiau pripažinta, kad ilgą laiką vartojant šį vaistą, bus sunku išsaugoti PPP veiksmingumą klinikinėje praktikoje.

4. Vaisto vartojimas ne pagal patvirtintas indikacijas. CHMP laikosi nuomonės, jog yra didelė tikimybė, kad šis vaistas bus vartojamas ne pagal indikacijas, ypač tarp pacientų, turinčių valgymo sutrikimų (pvz., sergančių bulimija, persivalgymo sutrikimu), taip pat tarp psichikos ligonių, vaikų, suaugusiųjų, kurie priskiriami prie didelės ŠKS sutrikimų rizikos grupės, ir vyresnio amžiaus pacientų. Vis dar neaišku, ar pareiškėjo pasiūlytomis priemonėmis pavyktų pakankamai sumažinti šio vaisto vartojimo ne pagal indikacijas tikimybę. Kaip ir pirmiau, CHMP nerimą kėlė pareiškėjo siūlymas palikti Qsiva riboto išrašymo vaistinio preparato statusą (kad jį galėtų išrašyti tik nutukimo ir (arba) su nutukimu susijusių gretutinių ligų gydymo patirties turintys gydytojai), bet nebetaikyti riboto platinimo ir paskirstymo reikalavimų, kadangi tokiu atveju išrašyti vaistą galėtų vis tiek daug asmenų, ne tik specialistai. Komitetas laikėsi nuomonės, jog pasiūlytas pacientų registras yra svarbiausias elementas siekiant surinkti ilgalaikius duomenis apie Qsiva saugumą ir apie rizikos mažinimo priemonių, ypač susijusių su vaisto vartojimu ne pagal patvirtintas indikacijas, veiksmingumą. Kadangi buvo numatyta, jog ši registracija nebus privaloma, komiteto nuomone, registre užsiregistruos nedaug pacientų, todėl neaišku, ar jis padėtų sumažinti vaisto vartojimo ne pagal patvirtintas indikacijas atvejų skaičių.

Taip pat CHMP laikėsi nuomonės, kad leidus Qsiva išrašyti tik klinikose, kur sprendimus skirti vaistus gali paveikti kelių sričių klinikinių specialistų komanda, galinti įvertinti ir fizinę, ir dvasinę pacientų sveikatą bei gydymo Qsiva tinkamumą, rizika sumažėtų, tačiau komitetas suabejojo galimybe įgyvendinti tokią praktiką visose ES valstybėse narėse.

Pagrindas nesuteikti rinkodaros leidimo

Kadangi

1. Ilgalaikio Qsiva saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS) įrodymų nepakanka. Fentermino veikimo mechanizmas kelia nerimą, nes ši medžiaga turi simpatomimetinių preparatų savybių, t. y. stimuliuoja širdį, ir jo vartojimas siejamas su širdies plakimo dažnio padidėjimu. Šis vaistas registruojamas tik trumpalaikiam (mažiau nei trijų mėnesių trukmės) gydymui, o koks jo ilgalaikio vartojimo toksinis poveikis širdžiai, nežinoma. Esami duomenys apie fentermino vartojimą turi didelių trūkumų, todėl jų negalima ekstrapoliuoti siekiant įvertinti Qsiva saugumo charakteristikas. Pritarus pasiūlymui atsisakyti didesnės Qsiva dozės vartojimo, šie nerimą keliantys klausimai nebūtų išspręsti. Šiuo metu turimi duomenys apie gydymo Qsiva poveikį ŠKS tebėra nepakankamai įtikinami;

2. Ilgalaikio Qsiva vartojimo sukeliama nepageidaujamų psichikos reiškinių ir jų pasekmių, ypač tu, kuriuos lemia šio preparato sudėtyje esantis topiramatas, dažnis didelėje populiacijoje nežinomas. Be to, nesant atitinkamų tyrimų, tebėra neaišku, kokį poveikį ilgalaikis gydymas tokiu deriniu turi pažintinei funkcijai;

3. Vykdamas klinikinių tyrimų programą užregistruota palyginti daug nėštumo atvejų, todėl sunerimta dėl teratogeninio šio preparato poveikio rizikos jį vartojant prasčiau kontroliuojamomis realaus gyvenimo aplinkybėmis;

4. Manoma, jog šio preparato vartojimo ne pagal indikacijas tarp pacientų, kurie nepriklauso paraiškoje nurodytoje indikacijoje apibūdintai populiacijai, tikimybė yra didelė. Tebėra neaišku, ar pareiškėjo pasiūlytos atnaujintos rizikos mažinimo priemonės padėtų veiksmingai išvengti tokio vartojimo ne pagal indikacijas.

CHMP nuomone, remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 12 straipsniu, pirmiau minėto vaistinio preparato saugumo įrodymai netinkami ir jų nepakanka.

Todėl CHMP rekomendavo nesuteikti Qsiva rinkodaros leidimo.