

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMAS, VAISTŲ FORMA, STIPRUMAS, VARTOJIMO BŪDAS,
REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

Valstybė narė	Registravimo liudijimo turėtojas	Sugalvotas pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Vartojimo būdas
Belgija	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Italija	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Liuksemburgas	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Portugalija	Sanofi-Synthelabo Produtos Farmacêuticos, S.A. PRT Empreendimento Lagoas Park – Edifício 7 – 2º e 3º Porto Salvo PT – 2740 – 244 Portugal	Agreal	100 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną

II PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR RINKODAROS TEISĖS PANAIKINIMO PAGRINDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS

VAISTŲ, KURIŲ SUDĖTYJE YRA VERALIPRIDO, BENDRA MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA (žr. I priedą)

Veralipridas – tai benzamido neuroleptinis vaistas, skirtas su menopauze susijusiems vazomotoriniams sutrikimams gydyti. Pirmą kartą vaistas buvo patvirtintas 1979 m. Šiuo metu vaistas patvirtintas šiose ES valstybėse narėse: Belgijoje, Prancūzijoje, Italijoje, Liuksemburge ir Portugalijoje. Jam suteikti pavadinimai – „Agreal“ ir „Agradil“.

Iki 2005 m. birželio mėn. veralipridas buvo patvirtintas Ispanijoje. Atsižvelgdama į pranešimus apie rimtą šalutinį poveikį nervų sistemai, Ispanijos nacionalinė kompetentinga institucija nusprendė, kad vaisto nauda mažesnė už galimą jo pavojų. Dėl to 2005 m. birželio 27 d. Ispanija panaikino veraliprido rinkodaros teisę. Atitinkamų teisinių priemonių imtasi ir kai kuriose kitose ES valstybėse narėse, kur vaistas patvirtintas o veraliprido pakuotės lapelyje nurodyta daugiau vartojimo apribojimų, siekiant sumažinti pavojų, galintį kilti pacientams dėl šalutinio poveikio.

Dėl šių priežasčių 2006 m. rugsėjo 7 d. Europos Komisija pareikalavo pradėti kreipimosi procedūrą ir paprašė CHMP pateikti savo nuomonę, t.y., nurodyti, ar, atsižvelgiant į duomenų apie pavojų saugumui vertinimo rezultatus ir jų įtaką veraliprido naudos ir pavojaus santykio vertinimui, reikėtų visoje Europos Sąjungoje pratęsti, pakeisti, sustabdyti ar panaikinti vaistų, kurių sudėtyje yra veraliprido, rinkodaros teisės galiojimą.

Veiksmingumas

Per pakartotinį svarstymą CHMP išnagrinėjo visą turimą informaciją apie veraliprido saugumą ir veiksmingumą – buvo išnagrinėti 11 tyrimų, kuriuose dalyvavo 600 moterų ir kurių metu veralipridas buvo lyginamas su placebo, taip pat dviejų tyrimų, kuriuose dalyvavo apie 100 moterų ir kurių metu veralipridas buvo lyginamas su konjuguotais estrogenais, rezultatai. CHMP taip pat įvertino kitų nedidelių tyrimų rezultatus.

Remiantis pateiktais duomenimis, galima daryti išvadą, kad veralipridas yra veiksmingas su menopauze susijusiems vazomotoriniams sutrikimams gydyti. Vaisto naudą galima būtų laikyti ribota, nors dėl atliktų tyrimų metodikos trūkumų neįmanoma tiksliai įvertinti poveikio (pvz., daugeliu atvejų nebuvo nurodyti pradiniai rodikliai, t.y., nebuvo įmanoma tinkamai įvertinti būklės gerėjimo; nei statistiniu, nei klinikiu požiūriu nebuvo įmanoma tiksliai nustatyti šio poveikio apimtys, nes statistinis planas buvo neaiškus arba jo visai nebuvo; rezultatų ataskaitos buvo prastos kokybės).

Be to, tyrimai buvo per trumpi, kad būtų galima tinkamai įvertinti veiksmingumo pastovumą. Tik nedidelė dalis duomenų apima daugiau nei 3 mėnesius trukusius (daugiausia nelyginamuosius) tyrimus. CHMP nusprendė, kad pateikti duomenys rodo ribotą veraliprido veiksmingumą gydant su menopauze susijusius vazomotorinius sutrikimus. Be to, dėl atliktų tyrimų metodikos trūkumų neįmanoma tiksliai įvertinti poveikio apimtys; tyrimai buvo per trumpi, kad būtų galima tinkamai įvertinti veiksmingumo pastovumą.

Saugumas

27 metų laikotarpis po registracijos yra pakankamai ilgas vaisto saugumo ypatybėms nustatyti.

Tiriant veralipridą buvo nustatytas poveikis nervų sistemai, susijęs su ekstrapiramidiniais sutrikimais, visų pirma su vėlyvąja diskinezija, kurie kelia didelį susirūpinimą dėl didelės jų rizikos ir negrįžtamų pasekmių. Reikia pastebėti, kad neįmanoma numatyti vėlyvųjų diskinezijų atsiradimo, jos gali pasireikšti net ir nutraukus gydymą.

Tiriant veralipridą taip pat nustatytas poveikis psichikai, dažniausiai susijęs su depresine arba neramumo būkle. Daugelis šių reiškinių nustatyti pabaigus 3 mėnesių gydymo laikotarpį. Reikėtų pažymėti, kad vertinant su veraliprido vartojimu susijusių psichiką veikiančių reiškinių priežastinį ryšį ne visuomet aiškus veraliprido vaidmuo.

Siekdamas išvengti poveikio psichikai, t.y., ekstrapiramidinių sutrikimų ir vėlyvosios diskinezijos, rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė nustatyti 3 mėnesių gydymo veralipridu laikotarpį. Tačiau vėlyvosios diskinezijos atvejai buvo nustatyti ir per pirmus 3 gydymo mėnesius. Pasiūlymas kas 20 gydymo dienų atlikti stebėjimus, įskaitant nervų sistemos tyrimą, galėtų sumažinti pavojų, tačiau būtų didelė našta ligoniui ir gydytojui.

Kelia susirūpinimą ir kiti šalutiniai reiškiniai, susiję su dopamino receptorių blokavimu, visų pirma su hiperprolaktinemija. Gydymas veralipridu kontraindikuotinas pacientėms, turinčioms nuo prolaktino priklausančių auglių, pvz., posmegeninės liaukos prolaktinomą ir krūties vėžį. Vis dėlto nėra išaiškintas hiperprolaktinemijos poveikis moterims, sirgusioms krūties vėžiu. Pasiūlytas nenutrūkstamas 20 dienų gydymas su tolesne 10 dienų pertrauka gali sušvelninti vaisto poveikį prolaktino lygiui, tačiau nėra žinoma, ar ši priemonė neturės poveikio įprastiems šalutiniams reiškiniams.

Be to, QT intervalo pailgėjimas – dopamino antagonistų vaistų klasei būdingas šalutinis reiškinys. Tai, kad tyrimų duomenų bazėje nėra duomenų apie QT intervalo pailgėjimą, nėra pakankama prielaida išvadai, kad šis reiškinys nepasireiškia gydant veralipridu. Tyrimų, ar veralipridas turi įtakos QT, atlikta nebuvo.

Naudos ir pavojaus santykis

Remdamasis turimais klinikiniais duomenimis, CHMP nusprendė, kad veraliprido keliama rizika, skiriant jį su menopauze susijusiems paraudimams su karščio pojūčiu gydyti, kylanti visų pirma dėl nervų sistemą veikiančių šalutinių reiškinų (diskinezija, ekstrapiramidiniai sutrikimai, Parkinsono sindromas) ir dėl psichiką veikiančių šalutinių reiškinų (depresija, nerimas, abstinencijos sindromas), yra didesnė už vaisto naudą.

Gydymo veralipridu metu nustatyta nuspėjamų ir galbūt negrįžtamo poveikio vėlyvosios diskinezijos atvejų, taip pat pasireiškė ekstrapiramidinių sutrikimų, depresija, nerimas ir abstinencijos sindromas. Šie šalutiniai reiškiniai kartu su hiperprolaktinemija ir atitinkamai vaistų klasei būdingu QT intervalo pailgėjimu kelia susirūpinimą.

Siekdamas apriboti šiuos pavojus, CHMP atsižvelgė į rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymus, kurie jau įdiegti kai kuriose šalyse:

- sutrumpinti gydymo trukmę iki 3 mėnesių ir po kiekvieno gydymo mėnesio atlikti tyrimus, kurių tikslas - apriboti poveikio psichikai ir nervų sistemai pavojų. Vis dėlto vėlyvoji diskinezija gali pasireikšti ir per pirmų 3 mėnesių gydymo laikotarpį;

- į kontraindikacijų sąrašą įtraukti Parkinsono liga sergančius asmenis arba vaisto skyrimą kartu su kitais neuroleptikais ir dopaminerginiais agonistais;

- įtraukti išpėjimus dėl neuroleptinių vaistų klasei būdingų šalutinių reiškinų (piktybinis neuroleptinis sindromas, QT intervalo pailgėjimas, vėlyvoji diskinezija) ir dėl abstinencijos simptomų, pvz., nerimo ir depresijos sindromo;

- rekomenduoti atlikti medicininę krūtų stebėseną ir taikyti gydymą su pertraukomis (nenutrūkstamas 20 dienų gydymas su 10 dienų pertrauka), kad būtų sumažintas hiperprolaktinemijos pavojus ir kuo labiau sumažintas neigiamas vaisto poveikis krūtims (vis dėlto nėra žinoma, ar ši priemonė turi kokios nors įtakos nustatytų su hiperprolaktinemija susijusių šalutinių reiškinų raidai, pvz., krūtų padidėjimui, galaktorėjai, be to, neaišku, ar ji mažina pavojų pacientėms, turinčioms nuo prolaktino priklausančius auglius, pvz., posmegeninės liaukos prolaktinomą ir krūties vėžį).

Apskritai, pasiūlymas sutrumpinti gydymo veralipridu trukmę iki 3 mėnesių ir po kiekvieno gydymo mėnesio atlikti medicininius neurologinius tyrimus, taip pat atlikti krūtų medicininę stebėseną nėra laikomas tinkama priemone visų dėl gydymo veralipridu kylančių šalutinių reiškinų pavojui sumažinti ir visiems su menopauze susijusiems vazomotoriniams sutrikimams tinkamai gydyti.

Be to, kai kurie iš šių šalutinių reiškinių gali pasireikšti ne tik gydymo metu, bet ir jį nutraukus; nėra galimybės numatyti, kurioms moterims kyla pavojus.

Dėl to 2007 m. liepos 19 d. CHMP nusprendė, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vaistų, kurių sudėtyje yra veraliprido, naudos ir pavojaus santykis yra neigiamas. Dėl to CHMP rekomendavo visoje Europoje panaikinti vaistų, kurių sudėtyje yra veraliprido, rinkodaros teises.

RINKODAROS TEISIŲ PANAIKINIMO PAGRINDAS

Kadangi:

- Komitetas apsvaustė pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį perduotą klausimą dėl medicininių preparatų, kurių sudėtyje yra veraliprido;
- Komitetas nusprendė, kad medicininių preparatų, kurių sudėtyje yra veraliprido, veiksmingumas, kai jis skiriamas su menopauze susijusiems paraudimams su karščio pojūčiu gydyti, yra ribotas;
- Komitetas konstatavo, kad dėl gydymo veralipridu pasireiškė nervų sistemą veikiančių šalutinių reiškinių (diskinezija, ekstrapiramidiniai sutrikimai, Parkinsono sindromas) ir psichiką veikiančių šalutinių reiškinių (depresija, nerimas, abstinencijos sindromas), įskaitant vėlyvąją diskineziją, kurios poveikis gali būti negrįžtamas;
- Komitetas, remdamasis turimais duomenimis, nusprendė, kad veraliprido rizika, kai jis skiriamas su menopauze susijusiems paraudimams su karščio pojūčiu gydyti, yra didesnė už ribotą vaisto naudą. Be to, Komitetas nusprendė, kad pasiūlytų rizikos apribojimo priemonių neužtektų, kad pavojus būtų sumažintas iki priimtino lygio arba būtų sudaryta galimybė numatyti, kurioms moterims gali kilti pavojus;
- todėl Komitetas nusprendė, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vaistų, kurių sudėtyje yra veraliprido, naudos ir pavojaus santykis yra neigiamas;

CHMP rekomendavo panaikinti I priede išvardytų vaistų, kurių sudėtyje yra veraliprido, rinkodaros teises.