

I. PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA, STIPRUMS,
LIETOŠANAS VEIDS, UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKSI DALĪBVALSTĪS**

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Piešķirtais	Stiprums	Zāļu forma	Lietošanas veids
Beļģija	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Cietās kapsulas	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Cietās kapsulas	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Itālija	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Cietās kapsulas	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Cietās kapsulas	perorālai/iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Sanofi-Synthelabo Produtos Farmacêuticos, S.A. PRT Empreendimento Lagoas Park – Edifício 7 – 2º e 3º Porto Salvo PT – 2740 – 244 Portugal	Agreal	100 mg	Cietās kapsulas	perorālai/iekšķīgai lietošanai

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ATSAUKŠANAI, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

VERALIPRĪDU SATUROŠU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ IZVĒRTĒJUMA KOPSAVILKUMS

(sk. I Pielikumu)

Veraliprīds ir benzamīdu grupas neiroleptisks līdzeklis, kas ir indicēts menopauzei raksturīgu vazomotoru reakciju ārstēšanai. Veraliprīdu pirmo reizi reģistrēja 1979. gadā un šobrīd tas ir atļauts dažās ES valstīs: Beļģijā, Francijā, Itālijā, Luksemburgā un Portugālē, kur tas ir pieejams ar nosaukumiem *Agreal* vai *Agradil*.

Līdz 2005. gada jūnijam veraliprīds bija atļauts Spānijā. Saņēmusi ziņojumus par smagām šī preparāta lietošanas blakusparādībām, kas izpaužas kā nervu sistēmas darbības traucējumi, Spānijas atbildīgā amatpersona secināja, ka zāļu lietošanas ieguvumi neattaisno lietošanas potenciālo risku. Tādēļ Spānija 2005. gada 27. jūlijā atsauca veraliprīda reģistrācijas apliecību. Dažādi tiesību akti tika pieņemti arī citās ES valstīs, kurās šis preparāts bija reģistrēts, un informācija par veraliprīdu tika ierobežota, lai samazinātu tā lietošanas radīto blakusparādību risku.

Līdz ar to Eiropas Savienība 2006. gada 7. septembrī uzsāka pārskatīšanas procedūru un lūdza Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP) izvērtēt drošības risku, kā arī to ietekmi uz ieguvumu/riska attiecību un izlemt, vai veraliprīdu saturošu produktu reģistrācijas apliecības ir jāatstāj spēkā, jāizmaina, jāaptur vai jāatsauc.

Iedarbīgums

Šajā pārskatā CHMP izvērtēja visu pieejamo informāciju par veraliprīda nekaitīgumu un iedarbīgumu. Tika veikti galvenokārt 11 pētījumi, kuros tika iesaistītas apmēram 600 sievietes un kuros veraliprīds tika salīdzināts ar placebo, kā arī divi pētījumi, kuros tika iesaistītas apmēram 100 sievietes un kuros veraliprīds tika salīdzināts ar konjugētajiem estrogēniem. Turklāt CHMP analizēja arī citus mazāk apjomīgus pētījumus.

Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, ir secināms, ka veraliprīds spēj ārstēt menopauzei raksturīgos vazomotoros simptomus. Ieguvums tika atzīts par ierobežotu, tomēr zāļu iedarbības spēku nav iespējams precīzi noteikt, jo komitejas rīcībā esošo pētījumu metodoloģija bija nepilnīga (piemēram, lielākajā daļā gadījumu netika noteikti izejas līmeņi, līdz ar to neļaujot adekvāti novērtēt novēroto uzlabojumu; nebija iespējams precīzi noteikt nedz iedarbības spēka klīnisko, nedz statistisko nozīmību, jo statistikas plāns bija neskaidrs vai arī tā nebija vispār; rezultātu izklāsts bija slikti izstrādāts).

Turklāt izmēģinājumiem atvēlētais laiks bija pārāk īss, lai ļautu pietiekami rūpīgi izvērtēt to, cik stabils ir zāļu iedarbīgums. Datu par zāļu iedarbību, tās lietojot ilgāk nekā 3 mēnešus, ir maz, un lielākā daļa no tiem ir iegūti nesalīdzinošos pētījumos.

CHMP atzina, ka saskaņā ar iesniegtajiem datiem, veraliprīda ietekme uz menopauzei raksturīgajiem vazomotorajiem simptomiem ir ierobežota. Turklāt iedarbības spēku nav iespējams precīzi noteikt metodoloģijas trūkumu dēļ, un izmēģinājumu laiks bija pārāk īss, lai būtu iespējams novērtēt, cik stabils ir zāļu iedarbīgums ilgākā laika posmā.

Nekaitīgums

Pēc zāļu laišanas tirgū ir pagājuši 27 gadi. Šajā laikā iegūta pieredze ļauj analizēt zāļu nekaitīguma profilu ilgākā laika posmā.

Veraliprīda lietotājam tika konstatētas nevēlamas blakusparādības, kas ir klasificējamās kā ekstrapiramidālie simptomi, un arī tardīvā diskinēzija, un tās rada nopietnas bažas, jo šīs blakusparādības var būt smagas un neatgriezeniskas. Tika uzsvērts, ka tardīvā diskinēzija nav prognozējama un var attīstīties arī pēc tam, kad ārstēšana tiek pārtraukta.

Veraliprīda lietotājām tāpat tika konstatētas nevēlamas blakusparādības, kas liecina par nevēlamu ietekmi uz psihi – galvenokārt depresija un uzbudinājums. Lielākajā daļā gadījumu šīs parādības attīstījās pēc trīs ārstēšanas mēnešiem. Jāņem vērā, ka, izvērtējot psihisko traucējumu cēloņus, veraliprīda ietekme ne vienmēr ir skaidra.

Lai izvairītos no nevēlamām psihiskām blakusparādībām, ekstrapiramidālajiem simptomiem un tardīvās diskinēzijas, reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja noteikt, ka veraliprīda terapijas ilgums nedrīkst pārsniegt trīs mēnešus. Tomēr saskaņā ar ziņojumiem tardīvās diskinēzijas gadījumi ir konstatēti arī ārstēšanas pirmo trīs mēnešu laikā. Rūpīgas uzraudzības priekšlikums, kas ietver neiroloģisku izmeklēšanu ik pēc 20 dienu ārstēšanas cikla, varētu samazināt šo risku, taču šāda rīcība apgrūtinātu gan pacientu, gan ārstu.

Analizējot citas dopamīna receptoru blokādes radītās nevēlamās blakusparādības, īpašu uztraukumu rada hiperprolaktinēmija. Veraliprīds ir kontrindicēts pacientēm, kurām ir no prolaktīna atkarīgi audzēji, kā, piemēram, hipofīzes prolaktinoma un krūts vēzis. Tomēr nav skaidrs, kā hiperprolaktinēmija ietekmē to sieviešu stāvokli, kas ir slimojušas vai slimo ar krūts vēzi. Ieteiktā ārstēšana pēc 20 dienu zāļu lietošanas shēmas ar 10 dienu ilgu ārstēšanas pārtraukumu var samazināt zāļu lietošanas ietekmi uz prolaktīna līmeni, taču nav zināms, vai šāda rīcība spēj mainīt nevēlamās blakusparādības attīstību.

Nobeigumā jāmin dopamīna agonistu lietotājām raksturīgā QT intervāla pagarināšanās. Lai gan datu bāzē nav informācijas par pacientēm, kurām, iespējams, zāļu lietošanas rezultātā ir pagarinājies QT intervāls, tas tomēr nav pietiekams iemesls, lai secinātu, ka veraliprīds neizraisa QT intervāla pagarināšanos. Pētījumi par to, vai veraliprīds ietekmē QT intervālu, nav veikti.

Ieguvums/risks

Ņemot vērā tās rīcībā esošos klīniskos datus, CHMP secināja, ka risks, lietojot veraliprīdu, lai ārstētu menopauzei raksturīgos karstuma viļņus, galvenokārt neiroloģiskas reakcijas (diskinēzija, ekstrapiramidāli traucējumi, Parkinsona sindroms) un psihiskas reakcijas (depresija, uzbudinājums, abstinences sindroms), ir lielāks par zāļu lietošanas ierobežotajiem ieguvumiem.

Veraliprīda lietotājām tika konstatēta neprognozējama un, iespējams, neatgriezeniska tardīvā diskinēzija, kā arī agrīni ekstrapiramidāli sindromi, depresija, uzbudinājums un abstinences sindroma izpausmes; šie apdraudējumi, kā arī hiperprolaktinēmijas iespējamības risks un šai medikamentu klasei raksturīgā QT intervāla pagarināšana rada nopietnas bažas.

CHMP ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ieteikumus, no kuriem daži jau ir ieviesti atsevišķās valstīs ar mērķi mazināt zāļu lietošanas risku, piemēram:

- ārstēšanas ilgums nedrīkst pārsniegt trīs mēnešus, turklāt katru mēnesi ir jāveic izmeklējumi, lai ierobežotu nevēlamas psihiskās un neiroloģiskās blakusparādības. Tomēr tardīvā diskinēzija var attīstīties terapijas pirmajos trīs mēnešos;

- preparāts ir kontrindicēts sievietēm, kas slimo ar Parkinsona slimību, un to nedrīkst lietot kopā ar citiem neiroleptiskiem līdzekļiem vai dopamīna agonistiem;

- jāievieš brīdinājumi par neiroleptisko līdzekļu iedarbības raksturīgajām izpausmēm (ļaudabīgais neiroleptiskais sindroms, QT intervāla pagarināšanās, tardīvā diskinēzija), kā arī abstinences simptomiem, piemēram, uzbudinājumu un depresijas izpausmēm;

- ieteikumi veikt krūšu izmeklēšanu, kā arī īpaša lietošanas shēma (20 dienas, pēc tam ir desmit dienu ilgs ārstēšanas pārtraukums), lai samazinātu hiperprolaktinēmijas risku. Šie pasākumi ir nepieciešami, lai pēc iespējas novērstu piena dziedzeru slimības (taču nav zināms, vai šāda rīcība jebkādā veidā ietekmēs ar hiperprolaktinēmiju saistīto nevēlamo blakusparādību, piemēram, krūšu palielināšanās un

galaktorejas attīstību, kā arī aizsargās sievietes, kurām ir no prolaktīna atkarīgi audzēji, kā, piemēram, hipofīzes prolaktinoma un krūts vēzis).

Kopumā veraliprīda lietošanas ilguma ierobežošana līdz trīs mēnešiem, un lietošanas laikā reizi mēnesī veiktās neiroloģiskās pārbaudes, kā arī krūšu stāvokļa kontrole tomēr neļaus pēc iespējas samazināt visas ziņojumos minētās ar veraliprīda lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības un adekvāti ārstēt menopauzei raksturīgos vazomotoros simptomus.

Turklāt daļa blakusparādību var attīstīties ne tikai ārstēšanas laikā, bet arī pēc tās beigām, un nav iespējams prognozēt, kuras sievietes ir apdraudētas.

Līdz ar to CHMP 2007. gada 19. jūlijā secināja, ka veraliprīdu saturošu zāļu lietošanas ieguvuma/riska attiecība normālas lietošanas apstākļos nav pozitīva. Tādēļ CHMP ierosināja atsaukt visas Eiropā izsniegtās veraliprīdu saturošu produktu reģistrācijas apliecības.

REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ATSAUKŠANAS PAMATOJUMS

Tā kā:

- komiteja attiecībā uz zālēm, kas satur veraliprīdu, ņēma vērā Direktīvas 2001/83/EK 31. pantā izdarīto atsauci;
- komiteja secināja, ka, ārstējot ar menopauzi saistītos karstuma viļņus, veraliprīdu saturošu zāļu efektivitāte bija ierobežota;
- komiteja atzina, ka ir saņemti ziņojumi par veraliprīda izraisītām neiroloģiskām reakcijām (diskinēziju, ekstrapiramidālajiem traucējumiem, Parkinsona sindromu), kā arī psihiskām reakcijām (depresiju, uzbudinājumu, abstinences sindromu), iekļaujot arī ziņojumus par tardīvās diskinēzijas gadījumiem, kā radītie traucējumi var būt neatgriezeniski. Turklāt bažas rada arī iespējama hiperprolaktinēmijas attīstība un QT intervāla pagarināšanās;
- komiteja secināja, ka, ņemot vērā tās rīcībā esošos datus, risks, ko rada veraliprīda lietošana, lai ārstētu menopauzei raksturīgos karstuma viļņus, ir lielāks par zāļu lietošanas ierobežoto ieguvumu. Turklāt komiteja nolēma, ka ieteiktie pasākumi riska mazināšanai nav pietiekami iedarbīgi un neļauj prognozēt, kuras sievietes var tikt apdraudētas;
- līdz ar to komiteja secināja, ka veraliprīdu saturošu zāļu lietošanas ieguvuma/riska attiecība normālas lietošanas apstākļos nav pozitīva.

CHMP iesaka atsaukt I pielikumā minēto veraliprīdu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.