

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKA FORMA, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKU, SPÔSOB PODÁVANIA, DRŽITELIA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V
ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Množstvo aktívnej látky	Farmaceutická forma	Spôsob podávania
Belgicko	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Taliansko	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Luxembursko	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
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 kapsula	Perorálne použitie

PRÍLOHA II

ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE STIAHNUTIA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA LIEKOV OBSAHUJÚCICH VERALIPRID (pozri prílohu I)

Veraliprid je benzamidový neuroleptický liek indikovaný na liečbu vazomotorických symptómov spojených s menopauzou. Prvý raz bol schválený v roku 1979 a v súčasnosti je v rámci EÚ schválený v Belgicku, Francúzsku, Taliansku, Luxembursku a Portugalsku pod názvami Agreal a Agradil.

Až do júna 2005 bol veraliprid schválený v Španielsku. Príslušný španielsky vnútroštátny úrad na základe hlásení o závažných vedľajších účinkoch ovplyvňujúcich nervový systém dospel k záveru, že prínos lieku nevyvážil jeho potenciálne riziká. Španielsko preto 27. júna 2005 stiahlo povolenie na uvedenie veralipridu na trh. Regulačné kroky sa uskutočnili aj v niektorých ďalších členských štátoch EÚ, v ktorých je produkt schválený a informácia o veralipride bola upravená s cieľom znížiť riziko výskytu vedľajších účinkov v prípade pacientiek.

Európska komisia v dôsledku toho začala 7. septembra 2006 konanie a požiadala výbor CHMP, aby vydal stanovisko, či sa majú v Európskej únii povolenia na uvedenie lieku na trh pre produkty obsahujúce veraliprid zachovať, zmeniť, dočasne pozastaviť alebo stiahnuť na základe vyhodnotenia týchto rizík a ich vplyvu na hodnotenie prínosu/rizika veralipridu.

Účinnosť

Výbor CHMP v tomto prehľade vyhodnotil všetky dostupné informácie o bezpečnosti a účinnosti veralipridu. Ide predovšetkým o 11 štúdií, ktoré sa uskutočnili v prípade približne 600 žien, v ktorých sa veraliprid porovnával s placebom, a o dve štúdie, ktoré sa uskutočnili v prípade približne 100 žien, v ktorých sa porovnával s konjugovanými estrogénmi. Výbor CHMP preskúmal aj ďalšie malé štúdie.

Na základe predložených údajov sa zdá, že veraliprid je účinný pri liečbe vazomotorických symptómov spojených s menopauzou. Prínos by sa mohol označiť ako obmedzený, avšak intenzita účinku sa nedá presne kvantifikovať v dôsledku metodologických nedostatkov dostupných štúdií (napr. vo väčšine prípadov neboli uvedené východiskové hodnoty, čo zabránilo náležite vyhodnotiť pozorované zlepšenia; nemohol sa presne kvantifikovať štatistický ani klinický význam intenzity tohto účinku, pretože štatistický plán nebol jasný alebo chýbal; prezentácia výsledkov bola slabá).

Skúšky trvali navyše príliš krátko na to, aby sa mohlo náležite vyhodnotiť udržanie účinnosti. Je dostupných málo údajov po 3 mesiacoch, väčšinou z nekomparatívnych štúdií.

Výbor CHMP dospel k záveru, že predložené údaje dokázali len obmedzený účinok veralipridu pri liečbe vazomotorických symptómov spojených s menopauzou. Intenzita účinku sa navyše nedá presne kvantifikovať v dôsledku metodologických nedostatkov a skúšky trvali príliš krátko na to, aby sa mohlo náležite vyhodnotiť udržanie účinnosti.

Bezpečnosť

Dvadsaťsedem rokov po uvedení produktu na trh je dosť dlhé obdobie na sledovanie profilu bezpečnosti.

Pri používaní veralipridu boli hlásené neurologické nežiaduce udalosti vzťahujúce sa na extrapyramidálne symptómy, a najmä neskorá dyskinéza, ktoré predstavujú skutočný problém vzhľadom na svoju potenciálnu závažnosť a ireverzibilitu. Treba poznamenať, že neskorá dyskinéza je nepredvídateľná a môže vzniknúť dokonca aj po prerušení liečby.

Psychiatrické nežiaduce udalosti, ktoré sa vzťahovali najmä na depresívne a úzkostné stavy, boli hlásené aj pri použití veralipridu. Väčšina z nich sa vyskytla po 3 mesiacoch liečby. Treba poznamenať, že pri hodnotení kauzality veralipridu pri psychiatrických udalostiach nie je úloha veralipridu vždy jasná.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh s cieľom zabrániť psychiatrickým nežiaducim udalostiam, extrapyramidálnym symptómom a neskorej dyskinéze navrhol, aby liečba veralipridom trvala maximálne 3 mesiace. Avšak prípady neskorej dyskinézy boli hlásené aj v prvých 3 mesiacoch liečby.

Návrh dôkladného monitorovania vrátane neurologického vyšetrenia po každých 20 dňoch liečebného cyklu by mohol znížiť tieto riziká, avšak pre pacienta i pre lekára by to predstavovalo značné bremeno.

Pokiaľ ide o ďalšie nežiaduce udalosti spojené s blokádou dopamínového receptora, problémom je najmä hyperprolaktinémia. Liečba veralipridom je kontraindikovaná v prípade pacientiek s tumormi závislými od prolaktínu, ako je napríklad prolaktinóm hypofýzy a karcinóm prsníka. Avšak vplyv hyperprolaktinémie v prípade žien s anamnézou karcinómu prsníka nie je objasnený. Navrhnutá prerušovaná liečba v trvaní 20 dní, po ktorých nasleduje desaťdňová prestávka, môže zmierniť tento účinok na hladinu prolaktínu, ale nie je známe, či toto opatrenie bude mať nejaký vplyv na vzorec nežiaducich udalostí.

Predĺženie intervalu QT je napokon účinkom typickým pre triedu antagonistov dopamínu. Keďže v databáze chýbajú podnetné prípady predĺženia intervalu QT, nedá sa vyvodiť záver, že takýto účinok sa nevyskytuje pri použití veralipridu. Neuskutočnili sa žiadne hodnotiace štúdie o tom, či má veraliprid vplyv na QT.

Prínos/riziko

Výbor CHMP vzhľadom na dostupné klinické údaje dospel k záveru, že riziká spojené s používaním veralipridu pri liečbe návalov spojených s menopauzou, najmä neurologické reakcie (dyskinéza, extrapyramidálna porucha, Parkinsonov syndróm) a psychiatrické reakcie (depresia, úzkosť, abstinenčný syndróm) vyvažujú obmedzený prínos.

Pri liečbe veralipridom boli hlásené prípady nepredvídateľnej a potenciálne ireverzibilnej neskorej dyskinézy, ako aj skoré extrapyramidálne symptómy, depresia, úzkosť a abstinenčné reakcie; tieto riziká spolu s rizikom hyperprolaktinémie a s rizikom predĺženia intervalu QT, čo je typický účinok tejto triedy, sa považujú za problém.

Výbor CHMP vzal do úvahy návrhy držiteľa povolenia na uvedenie na trh, pričom niektoré z nich už boli v niektorých krajinách zavedené v snahe obmedziť tieto riziká, napríklad:

- Obmedzenie trvania liečby na 3 mesiace v kombinácii s vyšetrením raz za mesiac v snahe obmedziť psychiatrické a neurologické nežiaduce udalosti. Neskorá dyskinéza sa však môže vyskytnúť aj v prvých 3 mesiacoch liečby.

- Zavedenie kontraindikácií v prípade pacientiek s Parkinsonovou chorobou alebo kombinácia s ďalšími neuroleptikami a dopamínergickými agonistami.

- Zavedenie upozornení na účinky triedy neuroleptických liekov (neuroleptický malígny syndróm, predĺženie intervalu QT, neskorá dyskinéza) a abstinenčné symptómy, napríklad úzkosť a depresívny syndróm.

- Odporúčania týkajúce sa lekárskeho monitorovania prsníkov a prerušovanej schémy (20 dní liečby, po ktorých nasleduje desaťdňová prestávka) na zníženie rizika hyperprolaktinémie, s cieľom zlepšiť bezpečnosť prsníkov (avšak nie je známe, či toto opatrenie bude mať nejaký účinok na vzorec pozorovaných nežiaducich udalostí spojených s hyperprolaktinemiou, ako je napríklad zväčšenie prsníkov, galaktorea a riziko pre pacientky s tumormi závislými od prolaktínu, ako je napríklad prolaktinóm hypofýzy a karcinóm prsníka).

Obmedzenie používania veralipridu na 3 mesiace v kombinácii s lekárskymi neurologickými vyšetreniami raz za mesiac a monitorovanie prsníkov sa vo všeobecnosti nepovažuje za primerané na obmedzenie rizika všetkých nežiaducich účinkov hlásených pri používaní veralipridu a za adekvátnu liečbu vazomotorických symptómov spojených s menopauzou.

Niektoré z týchto vedľajších účinkov sa navyše môžu vyskytnúť nielen počas liečby, ale aj po jej ukončení a tiež nie je možné predvídať, ktoré ženy môžu mať zvýšené riziko výskytu týchto vedľajších účinkov.

Výbor CHMP preto 19. júla 2007 dospel k záveru, že pomer prínosu/rizika liekov obsahujúcich veraliprid nie je za normálnych podmienok používania pozitívny. Výbor CHMP preto odporučil stiahnuť v celej Európe všetky povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce veraliprid.

ODÔVODNENIE STIAHNUTIA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

Kedže:

- výbor zvážil konanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v platnom znení pre lieky obsahujúce veraliprid,
- výbor usúdil, že lieky obsahujúce veraliprid preukázali len obmedzenú účinnosť pri liečbe návalov spojených s menopauzou,
- výbor vzal do úvahy, že pri používaní veralipridu boli hlásené neurologické reakcie (dyskinéza, extrapyramidálna porucha, Parkinsonov syndróm) a psychiatrické reakcie (depresia, úzkosť, abstinenčný syndróm) vrátane neskorej dyskinézy, ktoré môžu byť potenciálne ireverzibilné; okrem toho tiež existuje problém hyperprolaktinémie a riziko predĺženia intervalu QT,
- výbor vzhľadom na dostupné údaje dospel k záveru, že riziká spojené s používaním veralipridu pri liečbe návalov spojených s menopauzou vyvažujú obmedzený prínos; výbor okrem toho usúdil, že navrhované aktivity na minimalizáciu rizika nemohli znížiť riziká na prijateľnú úroveň ani predvídať, ktoré ženy môžu byť rizikové,
- výbor v dôsledku toho dospel k záveru, že pomer prínosu/rizika liekov obsahujúcich veraliprid za normálnych podmienok používania nie je pozitívny,

výbor CHMP odporučil stiahnuť povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce veraliprid uvedené v prílohe I.