

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKA OBLIKA, JAKOST ZDRAVILA, POT UPORABE
ZDRAVILA, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH
ČLANICAH**

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe zdravila
Belgija	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Italija	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Luksemburg	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Portugalska	Sanofi-Synthelabo Produtos Farmacêuticos, S.A. PRT Empreendimento Lagoas Park – Edifício 7 – 2º e 3º Porto Salvo PT – 2740 – 244 Portugal	Agreal	100 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA UMIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO VERALIPRID (glejte Dodatek I)

Veraliprid je benzamidno nevroleptično zdravilo, indicirano za zdravljenje vazomotoričnih simptomov, povezanih z menopavzo. Prvič je bilo odobreno leta 1979 in je trenutno odobreno v EU v Belgiji, Franciji, Italiji, Luksemburgu in na Portugalskem pod imeni Agreal in Agradil.

Do junija 2005 je bil veraliprid odobren v Španiji. Zaradi poročil o resnih neželenih učinkih, ki prizadenejo živčni sistem, je pristojni španski nacionalni organ sklenil, da njegove koristi ne odtehtajo potencialnih tveganj. Španija je iz tega razloga dne 27. junija 2005 umaknila dovoljenje za promet za veraliprid. Zakonski ukrepi so bili sprejeti tudi v nekaterih drugih državah članicah EU, v katerih je izdelek odobren, tako da bile z namenom, da bi zmanjšali tveganje za pojav neželenih učinkov pri bolnikih, informacije o izdelku zaostrene.

Zaradi tega je Evropska komisija 7. septembra 2006 sprožila napotitveni postopek in zaprosila CHMP za mnenje, ali naj se dovoljenje za promet z izdelki, ki vsebujejo veraliprid, ohrani, spremeni, začasno preklice ali umakne po vsej Evropski uniji v skladu z oceno z njimi povezanih tveganj in oceno razmerja med koristmi in tveganji zdravila veraliprid.

Učinkovitost

V tem pregledu je CHMP ovrednotil vse razpoložljive informacije o varnosti in učinkovitosti veraliprida. Te so obsegale predvsem 11 študij, ki so vključevale približno 600 žensk in v katerih so veraliprid primerjali s placebo, ter dve študiji s približno 100 ženskami, v katerih so ga primerjali s konjugiranimi estrogeni. CHMP je obravnaval tudi druge manjše študije.

Na podlagi predloženih podatkov je videti, da ima veraliprid določen učinek pri zdravljenju vazomotoričnih simptomov, povezanih z menopavzo. Njegovo korist je mogoče označiti kot omejeno, vendar pa obsega učinka zaradi metodoloških pomanjkljivosti razpoložljivih študij (v večini primerov npr. izhodiščne vrednosti niso bile navedene, kar onemogoča ustrezno oceno ugotovljenega izboljšanja; ne statističnega ne kliničnega pomena tega obsega učinka ni bilo mogoče točno ovrednotiti, saj statistični načrt ni bil jasan ali ni obstajal; predstavitev rezultatov je bila slaba) ni mogoče točno ovrednotiti.

Poleg tega je bilo trajanje študij prekratko, da bi dopuščalo ustrezno oceno vzdrževanja učinkovitosti. Za obdobje, daljše od 3 mesecev, je na voljo malo podatkov, večinoma iz neprimerjalnih študij.

CHMP je zaključil, da predloženi podatki izkazujejo zgolj omejen učinek veraliprida pri zdravljenju vazomotoričnih simptomov, povezanih z menopavzo. Obsega učinka tudi ni mogoče točno ovrednotiti zaradi metodoloških pomanjkljivosti, trajanje študij pa je bilo prekratko, da bi dopuščalo ustrezno oceno vzdrževanja učinkovitosti.

Varnost

27-letno postmarketinško obdobje predstavlja dolgo obdobje spremljanja varnostnega profila.

Pri uporabi veraliprida so poročali o nevroloških neželenih učinkih, nanašajočih se na ekstrapiramidalne simptome in zlasti tardivne diskinezije, ki predstavljajo realen pomislek zaradi njihove potencialne resnosti in nepovratnosti. Omeniti je treba, da tardivnih diskinezij ni mogoče napovedovati in se utegnejo razviti celo po prekinutvi zdravljenja.

Ravno tako so pri uporabi veraliprida poročali o psihiatričnih neželenih učinkih, nanašajočih se na depresivna in anksiozna stanja. Večina med njimi je nastopila po 3 mesecih zdravljenja. Omeniti je treba, da pri vrednotenju vzročnosti veraliprida v psihiatričnih dogodkih vloga veraliprida ni vedno jasna.

Da bi preprečil psihiatrične neželene učinke, ekstrapiramidalne simptome in tardivno diskinezijo, je imetnik dovoljenja za promet predlagal najdaljše dopustno trajanje zdravljenja z veralipridom 3 mesece. Vendar pa so o primerih tardivne diskinezije poročali tudi v prvih 3 mesecih zdravljenja.

Skrbno spremljanje, vključno z nevrološkim pregledom po vsakem 20-dnevnem ciklu zdravljenja, bi utegnilo zmanjšati ta tveganja, vendar pa predstavlja tak ukrep znatno obremenitev tako za bolnika kot zdravnika.

Glede drugih neželenih učinkov, povezanih z blokado dopaminskega receptorja, je glavni pomislek zlasti hiperprolaktinemija. Zdravljenje z veralipridom je kontraindicirano pri bolnikih s tumorji, odvisnimi od prolaktina, kot so prolaktinom hipofize ali rak dojke. Vendar pa učinek hiperprolaktinemije pri ženskah z rakom dojke v anamnezi ni pojasnjen. Predlagano intermitentno zdravljenje, trajajoče 20 dni, ki mu sledi 10 dnevno obdobje nezdravljenja, utegne zmanjšati ta vpliv na raven prolaktina, vendar pa ni znano, ali ima ta ukrep kakršenkoli vpliv na vzorec neželenih učinkov.

Podaljšanje QT je učinek, značilen za cel razred dopaminskih antagonistov. Odsotnost primerov sugestivnega podaljšanja QT v bazi podatkov ne zadošča za sklep, da ta učinek pri veralipridu ne nastopa. Za ovrednotenje, ali veraliprid vpliva na QT, ni bila izvedena nobena študija.

Koristi/tveganja

Z ozirom na razpoložljive klinične podatke je CHMP zaključil, da tveganja, povezana z uporabo veraliprida za zdravljenje navalov vročice, ki so povezani z menopavzo, zlasti nevrološke reakcije (diskinezija, ekstrapiramidalni zaplet, Parkinsonov sindrom) in psihiatrične reakcije (depresija, anksioznost, sindrom odtegnitve) presegajo omejene koristi.

V povezavi z zdravljenjem z veralipridom so poročali o primerih nenapovedljive in potencialno nepovratne tardivne diskinezije, kakor tudi o zgodnjih ekstrapiramidalnih simptomih, depresiji, anksioznosti in sindromu odtegnitve; ta tveganja skupaj s tveganjem za hiperprolaktinemijo ter za podaljšanje QT, ki je značilno za celoten razred teh zdravil, so ocenjena kot zadržek.

CHMP se je seznanil s predlogi imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, med katerimi so bili nekateri v nekaterih državah že uvedeni, da bi tako zmanjšali ta tveganja. Ti predlogi so:

- Omejitev trajanja zdravljenja na 3 mesece v kombinaciji z mesečnimi pregledi, da bi tako omejili psihiatrične in nevrološke neželene učinke. Vendar pa lahko tardivna diskinezija še vedno nastopi v prvih 3 mesecih zdravljenja.

- Vključitev kontraindikacij za bolnike s Parkinsonovo boleznijo ali v kombinaciji z drugimi nevroleptiki in dopaminergičnimi agonisti.

- Vključitev opozorila glede učinkov, značilnih za cel razred nevroleptikov (nevroleptični maligni sindrom, podaljšanje QT, tardivna diskinezija), in simptomov odtegnitve, kot so anksioznost in depresivni sindrom.

- Priporočilo za zdravniške preglede dojk in intermitentno shemo (20 dni zdravljenja, ki mu sledi 10 dnevno obdobje nezdravljenja), da bi tako zmanjšali tveganje za hiperprolaktinemijo, vse z namenom izboljšanja varnosti za zdravje dojk (vendar pa ni znano, ali ima ta ukrep kakšen vpliv na opažen vzorec neželenih učinkov v zvezi z hiperprolaktinemijo kot so povečanje dojk, galaktoreja in tveganje za paciente s tumorji, odvisnimi od prolaktina, kot so prolaktinom hipofize ali rak dojke.

Celostno gledano, omejitev uporabe veraliprida do največ 3 mesece v kombinaciji z mesečnimi zdravniškimi nevrološkimi pregledi in pregledi dojk ni bila ocenjena kot zadostna za omejitev tveganja za pojav vseh neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi veraliprida, in za ustrezno zdravljenje vazomotornih simptomov, povezanih z menopavzo.

Nadalje lahko nekateri izmed teh učinkov nastopijo ne le med zdravljenjem, temveč tudi ko je le-to prekinjeno, poleg tega pa je nemogoče napovedati, katere ženske so ogrožene.

CHMP je zato 19. julija 2007 zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo veraliprid, pri normalnih pogojih uporabe ni pozitivno. Posledično je CHMP predlagal umik vseh dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo veraliprid, po celi Evropi.

PODLAGA ZA UMIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, z vsemi spremembami, za zdravila, ki vsebujejo veraliprid;
- Odbor je bil mnenja, da zdravila, ki vsebujejo veraliprid, izkazujejo le omejeno učinkovitost pri zdravljenju navalov vročice, povezanih z menopavzo;
- Odbor je ugotovil, da so pri uporabi veraliprida poročali o nevroloških reakcijah (diskineziji, ekstrapiramidalnem zapletu, Parkinsonovem sindromu) in psihiatričnih reakcijah (depresiji, anksioznosti, sindromu odtegnitve), vključno s tardivno diskinezijo, ki je potencialno lahko nepovratna. Nadalje predstavljata pomislek tudi hiperprolaktinemija in tveganje za podaljšanje QT;
- Z ozirom na razpoložljive klinične podatke je Odbor zaključil, da tveganja, povezana z uporabo veraliprida pri zdravljenju navalov vročice, ki so povezani z menopavzo, presegajo omejene koristi. Nadalje je Odbor menil, da predlagane aktivnosti za minimaliziranje tveganja ne morejo zmanjšati tveganja na sprejemljivo raven ali napovedati, katere ženske utegnejo biti ogrožene;
- Odbor je posledično zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, vsebujočih veraliprid, pri normalnih pogojih uporabe ni pozitivno.

CHMP je predlagal umik dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo veraliprid, omenjenih v Dodatku I.