

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DU
MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Belgique	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Gélule	Voie orale
France	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Gélule	Voie orale
Italie	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Gélule	Voie orale
Luxembourg	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Sanofi-Synthelabo Produtos Farmacêuticos, S.A. PRT Empreendimento Lagoas Park – Edifício 7 – 2º e 3º Porto Salvo PT – 2740 – 244 Portugal	Agreal	100 mg	Gélule	Voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE RETRAIT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DU VÉRALIPRIDE (voir annexe I)

Le véralipride est un neuroleptique benzamide indiqué dans le traitement des symptômes vasomoteurs associés à la ménopause. Il a été autorisé pour la première fois en 1979 et est actuellement autorisé dans l'UE, en Belgique, en France, en Italie, au Luxembourg et au Portugal sous les noms de Agreal et Agradil.

Jusqu'en juin 2005, le véralipride était autorisé en Espagne. Suite à des rapports faisant état d'effets indésirables graves affectant le système nerveux, l'autorité espagnole compétente a conclu que ses bénéfices n'étaient pas supérieurs aux risques qu'il comportait. L'Espagne a, par conséquent, retiré l'autorisation de mise sur le marché du véralipride le 27 juin 2005. Des mesures réglementaires ont également été prises dans certains autres États membres de l'UE dans lesquels ce produit est autorisé et les indications des médicaments contenant du véralipride ont été restreintes dans le but de réduire le risque d'effets indésirables chez les patientes.

De ce fait, la Commission européenne a déclenché une procédure de saisine le 7 septembre 2006 et a demandé au CHMP de rendre un avis sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant du véralipride dans toute l'Union européenne, après avoir procédé à une évaluation des risques potentiels et de leur impact sur le rapport bénéfice/risque du véralipride.

Efficacité

Au cours de cette analyse, le CHMP a évalué toutes les informations disponibles sur la tolérance et l'efficacité du véralipride. Celles-ci comprenaient notamment 11 études portant sur environ 600 femmes et au cours desquelles le véralipride était comparé à un placebo, et deux études menées chez environ 100 femmes et dans lesquelles le produit était comparé à des œstrogènes conjugués. Le CHMP a également analysé d'autres études de moindre ampleur.

Selon les données soumises, il semblerait que le véralipride ait un effet dans le traitement des symptômes vasomoteurs associés à la ménopause. Le bénéfice pourrait être qualifié de limité; cependant, l'ampleur de l'effet ne peut être quantifiée avec précision en raison des défauts méthodologiques des études disponibles (par exemple, dans la plupart des cas, les valeurs de référence n'étaient pas indiquées, empêchant ainsi une évaluation adéquate de l'amélioration obtenue; ni l'importance statistique, ni la portée clinique de ces effets n'a pu être quantifiée précisément car le plan d'analyse statistique n'était pas clair ou était absent; la présentation des résultats était par ailleurs médiocre).

De plus, la durée des essais était trop réduite pour permettre une évaluation appropriée de la conservation de l'efficacité. Peu de données étaient disponibles au-delà de 3 mois, notamment dans les études non comparatives.

Le CHMP a conclu que les données soumises ne montraient qu'un effet limité du véralipride dans le traitement des symptômes vasomoteurs associés à la ménopause. En outre, l'importance de l'effet ne peut être quantifiée précisément en raison des manquements méthodologiques et de la durée trop réduite des essais pour permettre une évaluation appropriée de la conservation de l'efficacité.

Tolérance

Les 27 années suivant l'autorisation de mise sur le marché constituent une longue période de surveillance du profil de tolérance.

Des effets neurologiques indésirables appelés symptômes extrapyramidaux et notamment des dyskinésies tardives ont été signalés sous véralipride et sont la source d'une réelle inquiétude en raison de leur gravité possible et de leur irréversibilité. On a remarqué que les dyskinésies tardives ne sont pas prévisibles et qu'elles peuvent survenir même après l'arrêt du traitement.

Des effets psychiatriques indésirables principalement appelés états dépressifs et anxieux ont également été signalés sous véralipride. La plupart d'entre eux sont apparus au-delà de 3 mois de traitement. Il convient de noter que, lors de cette analyse de l'évaluation de la responsabilité du véralipride en matière d'événements psychiatriques, le rôle de celui-ci n'est pas toujours très clair.

Afin d'éviter les effets indésirables, les symptômes extrapyramidaux et les dyskinésies tardives, le titulaire de l'AMM a proposé une durée maximale autorisée de 3 mois de traitement par véralipride. Cependant, des cas de dyskinésie tardive ont également été signalés dans les 3 premiers mois de traitement. La proposition d'un suivi étroit incluant un examen neurologique à la fin de chaque cycle de traitement de 20 jours pourrait réduire ces risques mais il s'agit-là d'une mesure très contraignante, tant pour la patiente que pour le médecin.

Parmi les autres effets indésirables liés au blocage du récepteur de la dopamine, l'hyperprolactinémie suscite notamment des inquiétudes. Le traitement par véralipride est contre-indiqué chez les patientes présentant des tumeurs prolactine-dépendantes telles qu'un prolactinome hypophysaire ou un cancer du sein. Toutefois, l'effet de l'hyperprolactinémie chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein n'est toujours pas élucidé. Le traitement intermittent de 20 jours proposé, suivi d'une période de non-traitement de 10 jours, peut diminuer cet effet sur le niveau de prolactine, mais on ne sait pas si cette mesure a un quelconque effet sur le schéma des effets indésirables.

Enfin, l'allongement du segment QT est un effet de la classe des antagonistes de la dopamine. L'absence de cas d'allongement du segment QT suggestif dans la base de données ne suffit pas à conclure que cet effet ne survient pas sous véralipride. Aucune étude n'a été effectuée afin d'évaluer si le véralipride a un effet sur le segment QT.

Bénéfice/risque

Au vu des données cliniques disponibles, le CHMP a conclu que les risques associés à l'utilisation du véralipride dans le traitement des bouffées de chaleur liées à la ménopause, principalement les réactions neurologiques (dyskinésie, troubles extrapyramidaux, syndrome de Parkinson) et réactions psychiatriques (dépression, anxiété, syndrome de sevrage) sont supérieurs aux bénéfices limités.

Des cas de dyskinésies tardives non prévisibles et potentiellement irréversibles, ainsi que des symptômes extrapyramidaux précoces, une dépression, de l'anxiété et des réactions de retrait ont été signalés lors du traitement par véralipride; ces risques ainsi que le risque d'hyperprolactinémie, et le risque d'effet de classe sur l'allongement du segment QT constituent des sources d'inquiétude.

Le CHMP a pris bonne note des propositions du titulaire de l'AMM dont certaines ont d'ores et déjà été mises en œuvre dans certains pays, dans le but de limiter certains risques, à savoir:

- Limitation de la durée du traitement à 3 mois, associée à un examen mensuel afin de réduire les effets psychiatriques et neurologiques indésirables. Toutefois, une dyskinésie tardive peut se produire au cours des 3 premiers mois de traitement.

- Introduction des contre-indications chez les patientes atteintes de la maladie de Parkinson, ou en association avec d'autres neuroleptiques et agonistes dopaminergiques.

-Introduction d'avertissements concernant les effets de la classe des neuroleptiques (syndrome malin des neuroleptiques, allongement du segment QT, dyskinésie tardive) et symptômes de sevrage tels que l'anxiété et le syndrome dépressif.

-Recommandations de suivi médical des seins et traitement intermittent (20 jours suivis d'une période de 10 jours sans traitement) afin de réduire le risque d'hyperprolactinémie, dans le but d'améliorer la tolérance au niveau du sein (cependant, on ne sait pas si cette mesure a un quelconque effet sur le schéma des effets indésirables observé liés à l'hyperprolactinémie comme l'agrandissement mammaire, la galactorrhée et le risque pour les patientes présentant des tumeurs prolactine-dépendantes, telles que le prolactinome hypophysaire et le cancer du sein).

Globalement, la restriction visant à limiter l'utilisation du véralipride à 3 mois en association avec des examens neurologiques mensuels et un suivi médical des seins n'est pas considérée comme adéquate en matière de limitation du risque de tous les effets indésirables signalés sous véralipride et visant à traiter de manière appropriée les symptômes vasomoteurs associés à la ménopause.

En outre, certains de ces effets indésirables peuvent survenir non seulement pendant le traitement mais également après l'arrêt de celui-ci et il est également impossible de prédire quelles femmes peuvent être à risque.

Le CHMP a donc conclu le 19 juillet 2007 que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du véralipride n'était pas positif dans des conditions normales d'utilisation. Par conséquent, le CHMP a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du véralipride dans toute l'Europe.

MOTIFS DU RETRAIT DE L'AMM

Considérant que:

- Le CHMP a examiné la demande de saisine effectuée conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle qu'amendée, pour les médicaments contenant du véralipride;
- Le CHMP a estimé que les médicaments contenant du véralipride n'avaient montré qu'une efficacité limitée en matière de traitement des bouffées de chaleur associées à la ménopause;
- Le CHMP a estimé que les réactions neurologiques (dyskinésie, troubles extrapyramidaux, syndrome de Parkinson) et psychiatriques (dépression, anxiété, syndrome de retrait) signalées sous véralipride, y compris les dyskinésies tardives qui peuvent être irréversibles, de même que l'hyperprolactinémie et le risque d'allongement du segment QT, constituent des sources d'inquiétude;
- Le CHMP a conclu, au vu des données disponibles, que les risques liés à l'utilisation du véralipride dans le traitement des bouffées de chaleur associées à la ménopause sont supérieurs aux bénéfices limités. De plus, il a considéré que les activités proposées afin de réduire les risques ne permettaient pas de les réduire à un niveau acceptable ou de prévoir quelles femmes pouvaient être à risque;
- Le CHMP a, par conséquent, conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du véralipride n'était pas positif dans des conditions normales d'utilisation.

Le CHMP a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du véralipride mentionnés en annexe I.