

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEI
DOSAGGI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELL’
AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Belgio	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Capsula rigida	Uso orale
Italia	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Capsula rigida	Uso orale
Lussemburgo	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Capsula rigida	Uso orale
Portogallo	Sanofi-Synthelabo Produtos Farmacêuticos, S.A. PRT Empreendimento Lagoas Park – Edificio 7 – 2º e 3º Porto Salvo PT – 2740 – 244 Portugal	Agreal	100 mg	Capsula rigida	Uso orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PER IL RITIRO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO PRESENTATI DALL'EMEA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI PRODOTTI MEDICINALI CONTENENTI VERALIPRIDE (vedi allegato I)

La veralipride è un neurolettico della categoria delle benzamidi indicato nel trattamento dei sintomi vasomotori associati alla menopausa. Autorizzato per la prima volta nel 1979, attualmente risulta autorizzato con le denominazioni Agreal e Agradil nei seguenti Stati dell'UE: Belgio, Francia, Italia, Lussemburgo e Portogallo.

La veralipride era autorizzata in Spagna fino al giugno 2005. A seguito di segnalazioni di gravi effetti indesiderati sul sistema nervoso, le competenti autorità spagnole hanno concluso che i benefici del prodotto non prevalevano sui potenziali rischi ad esso associati; pertanto il 27 giugno 2005 la Spagna ha revocato l'autorizzazione all'immissione in commercio per la veralipride. Misure regolamentari sono state adottate anche in alcuni altri Stati membri dell'UE nei quali il prodotto è autorizzato e le informazioni sulla veralipride sono state modificate in senso limitativo al fine di ridurre il rischio di effetti indesiderati nei pazienti.

Di conseguenza, il 7 settembre 2006 la Commissione europea ha avviato una procedura di deferimento chiedendo al CHMP di esprimere un parere sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare le autorizzazioni all'immissione in commercio in tutta l'Unione europea per i prodotti contenenti veralipride, dopo averne valutato i rischi per la sicurezza e il loro impatto sulla valutazione rischi/benefici della veralipride.

Efficacia

Nel corso di tale riesame il CHMP ha valutato tutte le informazioni disponibili sulla sicurezza e l'efficacia della veralipride, vale a dire, in sostanza, 11 studi contro placebo su un totale di circa 600 donne e due studi su un totale di circa 100 donne in cui la veralipride è stata confrontata con estrogeni coniugati. Il CHMP ha inoltre esaminato altri studi minori.

In base ai dati presentati, la veralipride risulta avere un qualche effetto nel trattamento dei sintomi vasomotori associati alla menopausa. Il beneficio ottenuto è risultato qualificabile come limitato, tuttavia non è stato possibile quantificare in modo accurato la portata degli effetti a causa delle carenze metodologiche esibite dagli studi disponibili (ad esempio, nella maggior parte dei casi, non erano stati indicati i valori al basale, con conseguente impossibilità di un'adeguata valutazione del miglioramento osservato; non è stato possibile quantificare con precisione il significato statistico né clinico di tale effetto, dato che il piano statistico non era chiaro o mancava del tutto; la presentazione dei risultati era carente).

Inoltre la durata degli studi era troppo breve per consentire un'adeguata valutazione del mantenimento dell'efficacia. I dati disponibili dopo i 3 mesi sono limitati e provengono per lo più da studi non comparativi.

Il CHMP ha concluso che i dati presentati hanno mostrato solo un effetto limitato della veralipride nel trattamento dei sintomi vasomotori associati alla menopausa. Inoltre, la portata degli effetti non è quantificabile con precisione a causa delle carenze metodologiche e la durata eccessivamente limitata degli studi non ha consentito una valutazione appropriata del mantenimento dell'efficacia.

Sicurezza

Dato che il prodotto è rimasto in commercio per 27 anni, è stato possibile controllarne il profilo di sicurezza per un periodo prolungato.

In associazione alla veralipride sono stati segnalati eventi avversi a livello neurologico collegati a sintomi extrapiramidali e in particolare a discinesie tardive che costituiscono un motivo reale di preoccupazione dato il loro carattere potenzialmente serio e irreversibile. Va osservato che le discinesie tardive non sono prevedibili e possono insorgere anche dopo l'interruzione del trattamento. In associazione alla veralipride sono stati segnalati anche eventi avversi a livello psichiatrico, per lo più collegati a stati depressivi e ansiosi, che nella maggior parte dei casi si sono manifestati ad oltre 3 mesi dal trattamento. Va osservato che, nella valutazione del nesso causale tra veralipride ed eventi psichiatrici, il ruolo della veralipride non risulta sempre chiaro.

Al fine di evitare eventi avversi a livello psichiatrico, sintomi extrapiramidali e discinesie tardive, il titolare dell'AIC ha proposto di limitare a 3 mesi la durata massima consentita per il trattamento con veralipride. Tuttavia sono stati segnalati casi di discinesie tardive anche durante i primi 3 mesi di trattamento. La proposta di un monitoraggio stretto comprendente esami neurologici al termine di ogni ciclo di trattamento di 20 giorni potrebbe ridurre tali rischi ma costituisce una misura notevolmente onerosa sia per il paziente sia per il medico.

Per quanto riguarda gli altri eventi avversi collegati all'inibizione del recettore della dopamina, l'iperprolattinemia desta particolare preoccupazione. Il trattamento con veralipride è controindicato nelle pazienti con tumori prolattino-dipendenti, come prolattinoma ipofisario e carcinoma mammario.

Tuttavia l'effetto dell'iperprolattinemia nelle donne con storia di carcinoma mammario non viene chiarito. La proposta di sospendere il trattamento ogni 20 giorni con una pausa di 10 giorni può attenuare tali effetti sul livello della prolattina, tuttavia non è noto se tale misura abbia effetti sull'andamento degli eventi avversi.

Infine, uno degli effetti della classe degli antagonisti della dopamina è il prolungamento del tratto QT. L'assenza in archivio di casi che suggeriscano un prolungamento del tratto QT non è sufficiente per concludere che la veralipride non possa avere tale effetto. Non sono stati condotti studi per valutare se la veralipride abbia effetti sul tratto QT.

Rapporto rischi/benefici

In considerazione di tutti i dati clinici disponibili, il CHMP ha concluso che i rischi associati all'uso della veralipride nel trattamento delle vampate di calore associate alla menopausa, costituiti principalmente da reazioni a livello neurologico (discinesia, disturbi extrapiramidali, sindrome di Parkinson) e psichiatrico (depressione, ansia, sindrome da astinenza) prevalgono sui limitati benefici.

Casi non prevedibili e potenzialmente irreversibili di discinesia tardiva nonché di insorgenza precoce di sintomi extrapiramidali, depressione, ansia e reazioni da astinenza sono stati segnalati in associazione al trattamento con veralipride; tali rischi unitamente al rischio di iperprolattinemia nonché il rischio di un effetto di classe che porta al prolungamento del tratto QT costituiscono motivo di preoccupazione.

Il CHMP ha preso atto delle proposte del titolare dell'AIC, alcune delle quali erano già state introdotte in alcuni paesi con l'obiettivo di limitare i rischi indicati. Tra queste:

- La limitazione a 3 mesi della durata del trattamento e l'introduzione di un esame mensile, con l'obiettivo di limitare gli eventi avversi di carattere psichiatrico e neurologico. Va tuttavia osservato che la discinesia tardiva può comunque insorgere entro i primi 3 mesi di trattamento.

- Introduzione delle controindicazioni per i pazienti affetti dal morbo di Parkinson o per l'uso in associazione ad altri neurolettici e agonisti dopaminergici.

- Introduzione di avvertenze in merito agli effetti propri della classe dei farmaci neurolettici (sindrome neurolettica maligna, prolungamento del tratto QT, discinesia tardiva) e ai sintomi da astinenza come ansia e sindrome depressiva.

-Raccomandazioni per un monitoraggio senologico e l'adozione di un programma terapeutico intervallato (20 giorni di terapia seguiti da una sospensione di 10 giorni) per ridurre il rischio di iperprolattinemia, con l'obiettivo di ridurre i rischi senologici (anche se non è noto se tale misura abbia alcun effetto sull'andamento osservato degli eventi avversi correlati all'iperprolattinemia come aumento del seno, galattorrea e rischio per le pazienti con tumori prolattino-dipendenti come prolattinoma ipofisario e carcinoma mammario).

Complessivamente la limitazione a 3 mesi dell'uso della veralipride associata all'esecuzione di esami neurologici mensili e ad un monitoraggio senologico non è ritenuta sufficiente per limitare il rischio di tutti gli eventi avversi segnalati e correlati alla veralipride e per trattare in modo adeguato i sintomi vasomotori associati alla menopausa.

Inoltre alcuni di tali effetti collaterali possono insorgere non solo durante il trattamento ma anche dopo la sua interruzione e inoltre non è possibile individuare preventivamente le pazienti che potrebbero essere a rischio.

Pertanto il 19 luglio 2007 il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei prodotti medicinali contenenti veralipride non è positivo nelle normali condizioni d'impiego e ha raccomandato il ritiro, su tutto il territorio europeo, di tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio per i prodotti medicinali contenenti veralipride.

MOTIVI PER IL RITIRO DELL'AIC

Considerato che:

- il Comitato ha preso in considerazione il deferimento presentato ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, e successivamente modificata, per i prodotti medicinali contenenti veralipride;
- il Comitato ha ritenuto che i prodotti medicinali contenenti veralipride abbiano mostrato solo un'efficacia limitata nel trattamento delle vampate di calore associate alla menopausa;
- il Comitato ha ritenuto che in associazione alla veralipride siano state segnalate reazioni a livello neurologico (discinesia, disturbi extrapiramidali, sindrome di Parkinson) e psichiatrico (depressione, ansia, sindrome da astinenza) tra cui discinesia tardiva a carattere potenzialmente irreversibile. Costituiscono ulteriori motivi di preoccupazione l'iperprolattinemia e il rischio di prolungamento del tratto QT;
- il Comitato ha concluso che, in considerazione dei dati disponibili, i rischi associati all'uso della veralipride per il trattamento delle vampate di calore associate alla menopausa prevalgono sui limitati benefici. Inoltre, il Comitato ha ritenuto che le iniziative proposte per il contenimento dei rischi non fossero tali da limitarli ad un livello accettabile o da consentire di individuare preventivamente le pazienti eventualmente a rischio;
- pertanto il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei prodotti medicinali contenenti veralipride non è positivo nelle normali condizioni d'impiego.

Il CHMP ha raccomandato il ritiro delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate per i prodotti medicinali contenenti veralipride indicati nell'allegato I.