

ANNESS I

**LISTA TA' L-ISMIJIET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWA TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, ID-DETENTURI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

Stat Membru	Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq	Isem Ivvintat	Qawwa	Ghamla Farmaċewtika	Mnjen jinghata
Il-Belġju	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Kapsula, iebsa	Użu orali
Franza	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Kapsula, iebsa	Użu orali
L-Italja	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Kapsula, iebsa	Użu orali
Il-Lussemburgu	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Kapsula, iebsa	Użu orali
Il-Portugall	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, iebsa	Użu orali

ANNESS II

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-IRTIRAR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ IPPREŻENTATI MILL-EMEA

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU TOTALI TA' L-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' PRODOTTI MEDICINALI LI FIHOM VERALIPRIDE (ara l-Anness I)

Veralipride hija medikina benzamide newrolettika indikata fit-trattament ta' sintomi vażomotorili assoċjati mal-menopawsa. Giet approvata għall-ewwel darba fl-1979 u bhalissa hija awtorizzata fl-UE fil-Belġju, Franza, l-Italja, il-Lussemburgu u l-Portugall taht l-ismijiet Agreal u Agradil.

Sa Ġunju 2005, veralipride kienet awtorizzata fi Spanja. Wara rapporti ta' reazzjonijiet sekondarji serji li affettwaw is-sistema nervuża, l-Awtorità Nazzjonali Kompetenti Spanjola ikkonkudiet li l-benefiċċji tal-medikina ma kinux akbar mir-riskji potenzjali tagħha. Għaldaqstant, Spanja irtirat l-awtorizzazzjoni tat-tqegħid fis-suq ta' veralipride fis-27 ta' Ġunju 2005. Ittiehdu wkoll azzjonijiet regolatorji f'xi Stati Membri ta' l-UE oħra fejn il-prodott huwa awtorizzat u t-tagħrif fuq il-prodott ta' veralipride kien limitat bil-għan li jitnaqqas ir-riskju ta' pazjenti li jiżviluppaw effetti sekondarji.

Konsegwentement, fis-7 ta' Settembru 2006, il-Kummissjoni Ewropea tat bidu għal proċedura ta' referenza u talbet lis-CHMP biex jagħti l-opinjoni tiegħu fuq jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti li fihom veralipride għandhomx jinżammu, jiġu emendati, sospizi jew irtirati madwar l-Unjoni Ewropea wara li tkun saret il-valutazzjoni ta' dawn ir-riskji fuq is-sigurtà u l-impatt tagħhom fuq il-valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju ta' veralipride.

Effikaċja

F'din ir-reviżjoni, is-CHMP ivvaluta t-tagħrif kollu disponibbli fuq is-sigurtà u l-effikaċja ta' veralipride. Dan kien jinkludi 11-il studju li involvew madwar 600 mara, li fihom veralipride tqabbel ma' placebo, u żewġ studji fuq madwar 100 mara fejn tqabbel ma' estrogeni ikkongugati. Is-CHMP studja wkoll studji żgħar oħra.

Fuq il-bażi tat-tagħrif ipprezentat, jidher li hemm effett għal veralipride fit-trattament ta' sintomi vażomotorili assoċjati mal-menopawsa. Il-benefiċċju jista' jkun ikkwalfikat bħala wiehed limitat, madankollu id-daqs ta' l-effett ma jistax jiġi ikkwantifikat b'mod preċiż minhabba defiċjenzi metodoloġiċi ta' studji disponibbli (eż. fil-parti l-kbira tal-kazijiet, valuri fil-linja bażi ma kinux iddikjarati, u b'hekk ma setgħetx issir valutazzjoni adegwata tat-titjib osservat; la s-sinjifikat statistiku u lanqas dak kliniku tad-daqs ta' dan l-effett ma seta' jiġi ikkwantifikat b'mod preċiż, minhabba li l-pjan statistiku ma kienx ċar jew kien assenti; il-preżentazzjoni tar-riżultati kienet dgħajfa).

Barra minn hekk, it-tul ta' żmien tal-provi kien qasir wisq għal valutazzjoni adegwata tal-manteniment ta' l-effikaċja. Ftit tagħrif huwa disponibbli 'l hinn minn 3 xhur, l-aktar fi studji mhux komparattivi.

Is-CHMP ikkonkluda li t-tagħrif sottomess wera biss effett limitat ta' veralipride fit-trattament ta' sintomi vażomotorili assoċjati mal-menopawsa. Barra minn hekk, id-daqs ta' l-effett ma jistax jiġi ikkwantifikat b'mod preċiż minhabba d-difetti metodoloġiċi u t-tul tal-provi li kien qasir wisq sabiex jippermetti valutazzjoni adegwata tal-manteniment ta' l-effikaċja.

Sigurtà

Il-perijodu ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' 27 sena joffri perijodu twil ta' sorveljanza tal-profil ta' sigurtà.

Episodji newroloġiċi avversi li saret referenza għalihom bħala sintomi ekstrapiramidali u b'mod partikolari diżkajnijżi tardivi ġew irrapportati ma' veralipride u dawn jirrapprezentaw tħassib veru minhabba s-serjetà potenzjali u l-irreversibilità tagħhom. Gie innotat li diżkajnijżi tardivi ma jistgħux jitbassru minn qabel u saħansitra jistgħu jiżviluppaw wara li t-trattament ikun ġie imwaqqaf.

Reazzjonijiet psikjatriċi avversi prinċipalment b'referenza għal stati depressivi u ta' ansjetà ġew ukoll irrapportati b'veralipride. Bosta minnhom sehhew wara t-3 xhur ta' trattament. Għandu jkun innotat li fl-evalwazzjoni tal-valutazzjoni tal-kawżalità fl-episodji psikjatriċi, ir-rwol ta' veralipride m'huwiex dejjem ċar.

Sabiex ikunu evitati episodji psikjatriċi avversi, sintomi ekstrapiramidali u diskajnijżji tardivi, il-MAH ippropona tul ta' żmien ta' trattament massimu permess ta' 3 xhur. Madankollu, każijiet ta' diskajnijżja tardiva ġew irrapportati ukoll fi żmien l-ewwel 3 xhur tat-trattament. Il-proposta ta' sorveljanza mill-qrib inkluż eżaminazzjoni newroloġika wara kull ċiklu ta' trattament ta' 20 jum tista' tnaqqas dawn ir-riskji, iżda hija miżura ta' piż konsiderevoli kemm għall-pazjent kif ukoll għat-tabib. Bhar-reazzjonijiet avversi ohra relatati ma' l-imblokkar tar-riċettur ta' dopamine, l-iperprolaktinimja hija ta' thassib speċjali. Trattament b'veralipride huwa kontra-indikat f'pazjenti b'tumuri dipendenti fuq il-prolaktin bħalma huma prolaktinoma tal-glandola pitwitarja u l-kanċer tas-sider. Iżda l-effett ta' l-iperprolaktinimja f'nisa bi storja ta' kanċer tas-sider mhijiex ċara biżżejjed. It-trattament intermittenti propost ta' 20 jum, segwit minn perijodu ta' 10 ijiem ta' mingħajr trattament, jista' jtaffi dan l-effett fuq il-livell ta' prolaktin, iżda mhuwiex magħruf jekk din il-miżura għandhiex xi effett fuq il-forma ta' episodju avvers.

Fl-ahharnett, wiehed mill-effetti tal-klassi ta' l-antagonisti tad-dopamine huwa l-prolungament tal-QT. In-nuqqas ta' każijiet ta' prolungament tal-QT sugġestiv fid-database m'huwiex suffiċjenti biex wiehed jikkonkludi li dan l-effett ma jsehhx b'veralipride. Ma sar l-ebda studju biex jevalwa jekk veralipride għandux effett fuq il-QT.

Benefiċċju/riskju

Minhabba t-tagħrif kliniku disponibbli, il-CHMP ikkonkluda li r-riskji assoċjati ma' l-użu ta' veralipride fit-trattament ta' fwawar assoċjati mal-menopawza, b'mod partikolari r-reazzjonijiet newroloġiċi (diżkajnijżja, disturb ekstrapiramidali, is-sindromu ta' Parkinson) u reazzjonijiet psikjatriċi (dipressjoni, ansjetà, sindromu ta' irtirar) jegħlbu l-benefiċċji limitati.

Każijiet ta' diżkajnijżja tardiva mhux prevedibbli u potenzjalment irriversibbli, kif ukoll sintomi ekstrapiramidali bikrija, dipressjoni, ansjetà u reazzjonijiet ta' irtirar ġew irrapportati bi trattament b'veralipride; dawn ir-riskji flimkien mar-riskju ta' l-iperprolaktinimja, u r-riskju ta' l-effett tal-klassi fuq il-prolungament tal-QT huma ikkunsidrati ta' thassib.

Il-CHMP ha nota tal-proposti tal-MAH, xi whud minn liema kienu diġà introdotti f'xi pajjiżi, fi sforz biex jillimitaw dawn ir-riskji bħal:

- Restrizzjoni tat-tul ta' żmien tat-trattament għal 3 xhur ikkumbinata ma' eżaminazzjoni ta' kull xahar fi sforz biex jiġu limitati l-episodji psikjatriċi u newroloġiċi avversi. Madankollu, diżkajnijżja tardiva tista' xorta wahda ssehh fi żmien l-ewwel 3 xhur tat-trattament.

- Introduzzjoni tal-kontra-indikazzjonijiet f'pazjenti b'marda tal-Parkinson, jew f'kombinazzjoni ma' newrolettici u agonisti dopaminergici oħrajn.

- Introduzzjoni ta' twissijiet rigward effetti tal-klassi ta' mediċini newrolettici (sindromu newrolettiku malinn, prolungament tal-QT, diżkajnijżja tardiva) u sintomi ta' irtirar bħal ma huwa s-sindromu ta' l-ansjetà u d-dipressjoni.

- Rakkomandazzjonijiet ta' monitoraġġ mediku tas-sider u skeda intermittenti (20 jum segwiti minn perijodu ta' 10 ijiem mingħajr trattament) biex inaqqsu r-riskju ta' iperprolaktinimja, immirati biex itejbu s-sigurtà tas-sider (madankollu, mhux magħruf jekk din il-miżura għandhiex xi effett fuq il-forma ta' episodju avvers osservat relatat ma' l-iperprolaktinimja bħal tkabbir tas-sider, galaktorreja u riskju għal pazjenti b'tumuri dipendenti fuq il-prolaktin bħal ma huma prolaktinoma tal-glandola pitwitarja u kanċer tas-sider).

Kollox ma' kollox, ir-restrizzjoni biex ikun limitat l-użu ta' veralipride għal 3 xhur f'kombinazzjoni ma' eżaminazzjonijiet newroloġiċi mediċi u monitoraġġ tas-sider, m'hijiex meqjusa adegwata biex ikun limitat ir-riskju ta' l-effetti avversi kollha irrapportati b'veralipride u jkunu ttrattati adegwatament is-sintomi vażomotorili assoċjati mal-menopawsa.

Barra minn hekk, xi wħud minn dawn l-effetti sekondarji jistgħu jseħħu mhux biss waqt it-trattament, izda anke wara li jitwaqqaf u huwa impossibbli li tbassar liema nisa jistgħu jkunu f'riskju.

Għaldaqstant, fid-19 ta' Lulju 2007, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ ta' riskju/benefiċċju ta' prodotti mediċinali li fihom veralipride, m'huwiex wieħed pożittiv taht kundizzjonijiet ta' użu normali. Għaldaqstant, is-CHMP irrikkomanda l-irtirar ta' l-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq kollha għal prodotti mediċinali li fihom veralipride f'kull parti ta' l-Ewropa.

RAĠUNIJET GĦALL-IRTIRAR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Billi:

- Il-Kumitat ikkunsidra r-referenza magħmula taht l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata, għal prodotti mediċinali li fihom veralipride;
- Il-Kumitat ikkunsidra li prodotti mediċinali li fihom veralipride urew effikaċja limitata fit-trattament ta' fwawar assoċjati mal-menopawsa;
- Il-Kumitat ikkunsidra li reazzjonijiet newroloġiċi (diżkajnijżja, disturb ekstrapiramidali, is-sindromu ta' Parkinson) u reazzjonijiet psikjatriċi (dipressjoni, ansjetà, sindromu ta' l-irtirar) ġew irrapportati b'veralipride, inklużi diżkajnijżja tardiva li tista' tkun potenzjalment irriversibbli. Barra minn hekk, iperprolaktinimja u r-riskju ta' prolungament tal-QT huma wkoll ta' thassib;
- Minhabba t-tagħrif disponibbli, il-Kumitat ikkonkluda, li r-riskji assoċjati ma' l-użu ta' veralipride fit-trattament ta' fwawar assoċjati mal-menopawsa jegħlbu r-riskji tal-benefiċċji limitati. Barra minn hekk, il-Kumitat ikkunsidra li l-attivitajiet ta' minimizzazzjoni tar-riskju proposti ma setgħux inaqqsu r-riskji għal livell aċċettabbli jew ibassru liema nisa jistgħu jkunu f'riskju;
- Bhala konsegwenza ta' dan, il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ ta' benefiċċju/riskju ta' prodotti mediċinali li fihom veralipride m'huwiex wieħed pożittiv taht kundizzjonijiet normali ta' użu.

Il-CHMP irrikmanda l-irtirar ta' l-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq għal prodotti mediċinali li fihom veralipride li hemm referenza għalihom fl-Anness I.