

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bélgica	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Cápsula	Via oral
França	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Cápsula	Via oral
Itália	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Cápsula	Via oral
Luxemburgo	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Cápsula	Via oral
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	Cápsula	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A REVOGAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE MEDICAMENTOS CONTENDO VERALIPRIDA (ver Anexo I)

A veraliprida é um medicamento neuroléptico pertencente à classe das benzamidas e está indicada no tratamento dos sintomas vasomotores associados à menopausa. Foi autorizada pela primeira vez em 1979 e está actualmente autorizada na UE na Bélgica, França, Itália, Luxemburgo e Portugal, com os nomes comerciais Agreal e Agradil.

Até Junho de 2005, a veraliprida estava autorizada em Espanha. No seguimento de notificações de efeitos secundários graves afectando o sistema nervoso, a Autoridade Nacional Competente de Espanha concluiu que os seus benefícios não eram superiores aos possíveis riscos. Por isso, Espanha retirou a Autorização de Introdução no Mercado para a veraliprida em 27 de Junho de 2005. Foram também tomadas outras acções do tipo regulamentar nalguns outros Estados-Membros onde este medicamento está autorizado e introduzidas restrições na informação sobre o medicamento veraliprida com o objectivo de reduzir o risco de os doentes desenvolverem efeitos secundários.

Consequentemente, a Comissão Europeia desencadeou um processo de consulta em 7 de Setembro de 2006 e solicitou um parecer do CHMP sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos contendo veraliprida deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas na União Europeia no seguimento da avaliação destes riscos de segurança e do seu impacto na relação benefício/risco da veraliprida.

Eficácia

Nesta revisão, o CHMP avaliou toda a informação disponível sobre a segurança e a eficácia da veraliprida. Isto incluiu essencialmente 11 estudos que envolveram cerca de 600 mulheres, em que a veraliprida foi comparada a um placebo e dois estudos efectuados em cerca de 100 mulheres em que este medicamento foi comparado a estrogénios conjugados. O CHMP analisou igualmente outros estudos de menor dimensão.

Com base nos dados submetidos, a veraliprida parece possuir um efeito no tratamento dos sintomas vasomotores associados à menopausa. Os benefícios poderiam ser qualificados como limitados, no entanto, a dimensão do efeito não pode ser quantificada com exactidão devido a deficiências metodológicas existentes nos estudos disponíveis (por exemplo, na maioria dos casos, os valores iniciais não foram referidos, impossibilitando uma avaliação adequada das melhorias observadas; não se conseguiu quantificar com precisão nem o significado estatístico nem o significado clínico da dimensão dos efeitos do medicamento, uma vez que o plano estatístico não era claro ou era inexistente; a apresentação dos resultados era deficiente).

Além disso, a duração dos ensaios foi demasiado curta para permitir uma avaliação adequada da manutenção da eficácia. Existem poucos dados disponíveis relativamente a períodos de tratamento superiores a 3 meses e a maioria é proveniente de estudos não comparativos.

O CHMP concluiu que os dados submetidos revelam apenas um efeito limitado da veraliprida no tratamento dos sintomas vasomotores associados à menopausa. Além disso, a dimensão do efeito não pode ser quantificada com exactidão devido a limitações metodológicas e a duração dos ensaios foi demasiado curta para permitir uma avaliação adequada da manutenção da eficácia.

Segurança

O período de pós-comercialização de 27 anos constitui um longo período de vigilância do perfil de segurança.

Foram comunicados eventos adversos do foro neurológico, referidos como sintomas extrapiramidais, associados à utilização da veraliprida, particularmente discinesias tardias, que representam uma preocupação real devido à sua possível gravidade e irreversibilidade. De salientar que a discinesia tardia não é previsível e pode desenvolver-se mesmo após a interrupção do tratamento.

Foram igualmente comunicados eventos adversos do foro psiquiátrico, associados à utilização da veraliprida, referidos principalmente como estados depressivos e de ansiedade, tendo a maioria ocorrido em períodos de tratamento superiores a 3 meses. De salientar que na avaliação da causalidade entre a utilização da veraliprida e os eventos do foro psiquiátrico, o papel da veraliprida nem sempre foi claro.

De modo a evitar os eventos adversos do foro psiquiátrico, os sintomas extrapiramidais e a discinesia tardia, o titular da AIM propôs uma duração máxima de 3 meses para o tratamento com veraliprida.

No entanto, foram igualmente comunicados casos de discinesia tardia durante os primeiros 3 meses de tratamento. A proposta de uma vigilância rigorosa, incluindo a realização de exames neurológicos após cada ciclo de 20 dias de tratamento poderá reduzir esses riscos, mas é uma medida que representa um fardo considerável, tanto para o doente como para o médico.

No que respeita aos outros eventos adversos relacionados com o bloqueio dos receptores da dopamina, a principal preocupação diz respeito à hiperprolactinemia. O tratamento com veraliprida está contra-indicado nos doentes com tumores dependentes de prolactina, tais como o prolactinoma da hipófise e o cancro da mama. No entanto, o efeito da hiperprolactinemia em mulheres com história de cancro da mama não está esclarecido. O tratamento intermitente proposto de 20 dias, seguidos de 10 dias sem tratamento, pode atenuar este efeito nos níveis de prolactina, mas desconhece-se se esta medida apresenta algum efeito no padrão de eventos adversos.

Por último, o prolongamento do intervalo QT é um efeito da classe dos antagonistas da dopamina. A ausência de casos que sugerem o prolongamento do intervalo QT na base de dados não é suficiente para concluir que este efeito não ocorre com a veraliprida. Não foram efectuados estudos para avaliar se a veraliprida tem algum efeito no intervalo QT.

Benefício/risco

Considerando os dados clínicos disponíveis, o CHMP concluiu que os riscos associados à utilização da veraliprida no tratamento dos afrontamentos associados à menopausa, principalmente as reacções neurológicas (discinesia, perturbações extrapiramidais, síndrome de Parkinson) e as reacções psiquiátricas (depressão, ansiedade, síndrome de privação) ultrapassavam os limitados benefícios.

Foram comunicados casos de discinesia tardia não previsível e potencialmente irreversível, bem como de sintomas extrapiramidais, de depressão, de ansiedade e reacções de privação associados ao tratamento com veraliprida; estes riscos, em conjunto com o risco de hiperprolactinemia e o risco do efeito que esta classe de medicamentos apresenta no prolongamento do intervalo QT, constituem motivo de preocupação.

O CHMP tomou em consideração as propostas do titular da AIM, algumas das quais tinham já sido introduzidas nalguns países, numa tentativa de reduzir estes riscos, tais como:

- Redução do limite de duração do tratamento para 3 meses, em conjunto com a realização de exames mensais, para tentar limitar a incidência de eventos adversos do foro psiquiátrico e neurológico. No entanto a discinesia tardia pode ainda ocorrer nos primeiros 3 meses de tratamento.

- Introdução das contra-indicações relativamente aos doentes com doença de Parkinson, ou quando o medicamento é utilizado em associação com outros neurolépticos e agonistas da dopamina.

-Introdução de advertências relativamente aos efeitos de classe dos medicamentos neurolépticos (síndrome maligna dos neurolépticos, prolongamento do intervalo QT, discinesia tardia) e sintomas de privação, tais como ansiedade e síndrome depressiva.

-Recomendação de vigilância clínica da mama e de introdução de um esquema posológico intermitente (20 dias seguidos de um período de 10 dias sem tratamento) para reduzir o risco de hiperprolactinemia, com o objectivo de aumentar a segurança a nível da mama (no entanto, desconhece-se se esta medida tem algum efeito no padrão observado de eventos adversos relacionados com a hiperprolactinemia, como o aumento do volume mamário, a galactorreia e o risco para os doentes com tumores dependentes da prolactina, tais como o prolactinoma da hipófise e o cancro da mama).

Resumidamente, as restrições no sentido de limitar a utilização de veraliprida até um período máximo de 3 meses, em combinação com exames médicos neurológicos mensais e vigilância da mama não são consideradas adequadas para limitar os riscos de todos os eventos adversos comunicados relativamente à veraliprida e para tratar adequadamente os sintomas vasomotores associados à menopausa.

Além disso, alguns destes efeitos secundários podem ocorrer não só durante o tratamento, mas também após a sua interrupção e é também impossível prever quais as mulheres em risco.

Por conseguinte, em 19 de Julho de 2007, o CHMP concluiu que a perfil benefício/risco dos medicamentos que contêm veraliprida não é favorável nas condições normais de utilização. Recomendou por isso a revogação de todas as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos que contêm veraliprida em toda a Europa.

FUNDAMENTOS PARA A REVOGAÇÃO DAS AIM

Considerando que:

- o CHMP teve em conta a consulta conduzida ao abrigo do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, sobre os medicamentos contendo veraliprida;
- o CHMP considerou que os medicamentos contendo veraliprida demonstraram apenas eficácia limitada no tratamento dos afrontamentos associados à menopausa;
- o CHMP teve em conta que foram comunicadas reacções do foro neurológico (discinesia, perturbações extrapiramidais, síndrome de Parkinson) e psiquiátrico (depressão, ansiedade, síndrome de privação) incluindo discinesia tardia, associadas à veraliprida e que estas reacções poderão ser irreversíveis. Além destas reacções, a hiperprolactinemia e o risco de prolongamento do intervalo QT constituem igualmente preocupações;
- o CHMP concluiu, com base nos dados disponíveis, que os riscos associados à utilização da veraliprida no tratamento dos afrontamentos associados à menopausa são superiores aos limitados benefícios deste tratamento. Além disso, o CHMP considerou que as actividades propostas no sentido de minimizar os riscos não os conseguem reduzir a um nível aceitável ou prever quais as mulheres em risco;
- consequentemente, o CHMP concluiu que o perfil benefício/risco dos medicamentos contendo veraliprida não é favorável nas condições normais de utilização.

O CHMP recomendou a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos contendo veraliprida mencionados no Anexo I.