

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA,
CALEA DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTULUI, DEȚINĂTORULI AUTORIZAȚIEI
DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

Statul Membru	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Numele inventat	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
Belgia	Sanofi-Synthelabo S.A. Avenue de la Métrologie 5 1130 Bruxelles Belgium	Agreal	100 mg	Capsulă	Orală
Franța	Sanofi-Aventis France 1-13 Boulevard Anatole France 75014 Paris France	Agreal	100 mg	Capsulă	Orală
Italia	Sanofi-Synthelabo S.P.A. via Messina, 38 20154 Milano Italy	Agradil	100 mg	Capsulă	Orală
Luxemburg	Sanofi-Synthelabo, Twin Squares, Navona Building, Culliganlaan 1c B-1831 Diegem Belgium	Agreal	100 mg	Capsulă	Orală
Portugalia	Sanofi-Synthelabo Produtos Farmacêuticos, S.A. PRT Empreendimento Lagoas Park – Edifício 7 – 2º e 3º Porto Salvo PT – 2740 – 244 Portugal	Agreal	100 mg	Capsulă	Orală

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU SUSPENDAREA AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ PREZENTATE DE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU PRODUSELE MEDICAMENTOASE CARE CONȚIN VERALIPRIDE (a se vedea anexa I)

Veralipride este un medicament din clasa benzamidelor neuroleptice indicat în tratamentul simptomelor vasomotorii asociate menopauzei. A fost autorizat pentru prima dată în 1979 și este în prezent autorizat în UE în Belgia, Franța, Italia, Luxemburg și Portugalia sub denumirile Agreal și Agradil.

Până în iunie 2005, veralipride era autorizat și în Spania. În urma unor raportări privind reacții adverse grave care afectează sistemul nervos, autoritatea competentă națională din Spania a concluzionat că beneficiile medicamentului nu compensează potențialele riscuri ale acestuia. Prin urmare, Spania a retras autorizația de introducere pe piață pentru veralipride la data de 27 iunie 2005. Au fost întreprinse acțiuni de reglementare și în alte câteva state membre ale UE în care produsul este autorizat, iar informațiile despre produs au fost limitate cu scopul de a reduce riscul dezvoltării de reacții adverse la pacienți.

Ca urmare, Comisia Europeană a declanșat o procedură de consultare la data de 7 septembrie 2006 și a cerut Comitetului pentru Produse Medicamentoase de Uz Uman (CHMP) să își exprime opinia dacă autorizația de introducere pe piață pentru produsele ce conțin veralipride trebuie menținută, schimbată, suspendată sau retrasă pe teritoriul Uniunii Europene ca urmare a evaluării acestor riscuri privind siguranța produsului, a impactului lor asupra balanței beneficiu/risc în cazul medicamentului veralipride.

Eficacitate

Prin această revizuire, CHMP a evaluat toate informațiile disponibile privind siguranța și eficacitatea veralipride. Evaluarea a inclus 11 studii care au implicat 600 de femei și în cadrul cărora veralipride a fost comparat cu placebo, precum și două studii pe aproximativ 100 de femei în cadrul cărora veralipride a fost comparat cu estrogeni conjugați. CHMP a examinat și alte studii de mai mică anvergură.

Pe baza datelor prezentate, veralipride pare să aibă un efect în tratamentul simptomelor vasomotorii asociate menopauzei. Beneficiile pot fi calificate drept limitate, totuși dimensiunea efectului nu poate fi estimată în mod corespunzător datorită deficiențelor de ordin metodologic prezentate de studiile disponibile (de exemplu, în majoritatea cazurilor, valorile standard nu au fost indicate, împiedicând astfel o evaluare adecvată a îmbunătățirii observate; nu au putut fi cuantificate cu precizie nici semnificația statistică, nici cea clinică a dimensiunii efectului, deoarece planul statistic nu era clar sau era absent; prezentarea rezultatelor era necorespunzătoare).

În plus, durata testelor a fost prea mică pentru a permite o evaluare adecvată a menținerii eficacității. Pentru perioade mai mari de 3 luni sunt disponibile puține date, în special în cadrul studiilor comparative.

CHMP a concluzionat că datele prezentate au arătat numai un efect limitat exercitat de veralipride în tratamentul simptomelor vasomotorii asociate menopauzei. În plus, dimensiunea efectului nu poate fi estimată în mod corespunzător datorită deficiențelor de ordin metodologic, iar durata testelor a fost prea mică pentru a permite o evaluare adecvată a menținerii eficacității.

Siguranță

Intervalul de 27 de ani care a trecut de la autorizare oferă o perioadă lungă de supraveghere a profilului privind siguranța produsului.

În cadrul tratamentului cu veralipride au fost raportate evenimente neurologice adverse care se referă la simptome extrapiramidale și în special dischinezie tardivă. Acestea reprezintă un motiv real de îngrijorare datorită gravității și ireversibilității potențiale. Trebuie precizat faptul că dischineziile tardive nu sunt predictibile și pot apărea chiar și ulterior întreruperii tratamentului.

În cadrul tratamentului cu veralipride au fost de asemenea raportate evenimente psihiatrice adverse care se referă la stări depresive și de anxietate. Majoritatea acestora au apărut după trecerea a 3 luni de tratament. Trebuie subliniat faptul că în cadrul evaluării privind estimarea cauzalității veralipride în cazul evenimentelor psihiatrice, rolul veralipride nu este întotdeauna clar.

Pentru a evita evenimentele adverse de natură psihiatrică, simptomele extrapiramidale și dischinezia tardivă, titularul autorizației de introducere pe piață a propus o durată maximă admisă de tratament cu veralipride de 3 luni. Totuși, au fost raportate cazuri de dischinezie tardivă și în primele 3 luni de tratament. Propunerea de monitorizare atentă, inclusiv examinarea neurologică după fiecare ciclu de tratament de 20 de zile, poate reduce aceste riscuri, dar este o măsură care implică o povară considerabilă atât pentru pacient, cât și pentru medic.

În ceea ce privește celelalte evenimente adverse legate de blocarea receptorului dopaminei, în special hiperprolactinemia reprezintă un motiv de îngrijorare. Tratamentul cu veralipride este contraindicat la pacienții cu tumori dependente de prolactină, precum prolactinoma glandei hipofize și cancerul de sân. Dar efectul hiperprolactinemiei în cazul femeilor cu istoric de cancer la sân nu este elucidat.

Tratamentul intermitent de 20 de zile propus, urmat de o perioadă de 10 zile fără tratament poate ține sub control acest efect asupra nivelului prolactinei, dar nu se știe dacă măsura menționată are vreun efect asupra tiparului evenimentelor adverse.

În sfârșit, prelungirea intervalului QT este un efect de clasă al antagoniștilor dopaminei. Absența din baza de date a cazurilor de prelungire semnificativă a intervalului QT nu este suficientă pentru a concluziona că efectul nu apare în cazul administrării veralipride. Nu s-a efectuat nici un studiu cu scopul de a evalua dacă veralipride are un efect asupra intervalului QT.

Beneficiu/risc

Pe baza datelor clinice disponibile, CHMP a concluzionat că riscurile asociate utilizării medicamentului veralipride în tratamentul bufeurilor de căldură asociate menopauzei, în special reacțiile neurologice (dischinezia, tulburarea extrapiramidală, sindromul Parkinson) și reacțiile psihiatrice (depresia, anxietatea, sindromul de retragere) depășesc beneficiile limitate ale acestuia.

În cadrul tratamentului cu veralipride s-au raportat cazuri de dischinezie tardivă nepredictibilă și potențial ireversibilă, precum și cazuri timpurii de simptome extrapiramidale, depresie, anxietate și reacții de retragere; aceste riscuri împreună cu riscul de hiperprolactinemie și riscul efectului de clasă asupra prelungirii intervalului QT sunt considerate motive de îngrijorare.

CHMP a luat cunoștință de propunerile MAH, iar unele dintre acestea au fost deja introduse în anumite țări, într-un efort de a limita aceste riscuri:

- Limitarea duratei tratamentului la 3 luni combinată cu examinarea lunară pentru a limita evenimentele adverse de natură psihiatrică și neurologică. Totuși, dischinezia tardivă poate apărea și în primele 3 luni de tratament.

- Introducerea contraindicațiilor la pacienții care suferă de boala Parkinson sau în combinație cu alți antagoniști neuroleptici și dopaminergici.

- Introducerea de avertismente în ceea ce privește efectele de clasă ale medicamentelor neuroleptice (sindromul neuroleptic malign, prelungirea intervalului QT, dischinezia tardivă) și simptomele de retragere, precum sindromul anxietății și al depresiei.

-Recomandările privind monitorizarea medicală la nivelul sânilor și administrarea cu intermitențe (20 de zile urmate de o perioadă de 10 zile fără tratament) pentru a reduce riscul de hiperprolactinemie, au avut drept scop îmbunătățirea siguranței la nivelul sânului (totuși, nu se știe dacă această măsură are vreun efect asupra tiparului privind evenimentele adverse observate în ceea ce privește hiperprolactinemia, precum mărirea sânilor, galactoreea și riscul pentru pacienții cu tumori dependente de prolactină precum prolactinoma glandei pituitare și cancerul de sân.

La nivel global, restricția privind limitarea utilizării medicamentului veralipride la 3 luni în combinație cu examinări neurologice lunare și monitorizarea sânilor nu este considerată suficientă pentru a limita riscul tuturor reacțiilor adverse raportate în cadrul tratamentului cu veralipride și pentru a trata simptomele vasomotorii asociate menopauzei.

În plus, unele reacții adverse pot apărea nu numai în timpul tratamentului, dar și ulterior întreruperii acestuia și este de asemenea imposibil de prezis ce femei pot fi în pericol.

În consecință, CHMP a concluzionat la data de 19 iulie 2007 că balanța beneficiu /risc în cazul produselor medicamentoase care conțin veralipride nu este pozitivă în condiții normale de utilizare.

Prin urmare, CHMP a recomandat retragerea tuturor autorizațiilor de introducere pe piață pentru produsele medicamentoase care conțin veralipride în întreaga Europă.

MOTIVE PENTRU RETRAGEREA AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Întrucât:

- Comitetul a luat în considerare consultarea efectuată conform articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru produsele medicamentoase care conțin veralipride;
- Comitetul a fost de părere că produsele medicamentoase care conțin veralipride au dovedit doar o eficacitate limitată în tratamentul bufeurilor de căldură asociate menopauzei;
- Comitetul a fost de părere că în cadrul tratamentului cu veralipride au fost raportate reacții de natură neurologică (dischinezia, tulburarea extrapiramidală, sindromul Parkinson) și psihiatrică (depresia, anxietatea, sindromul de retragere) care pot avea potențial ireversibil. Mai mult decât atât, hiperprolactinemia și riscul prelungirii intervalului QT reprezintă de asemenea motive de îngrijorare;
- Comitetul a concluzionat, pe baza datelor disponibile, că riscurile asociate utilizării veralipride în tratamentul bufeurilor de căldură asociate menopauzei depășesc beneficiile limitate. În plus, Comitetul a considerat că activitățile propuse care vizează minimizarea riscurilor nu au putut reduce riscurile la un nivel acceptabil sau prezice care femei pot fi în pericol;
- În consecință, Comitetul a concluzionat că balanța beneficiu /risc în cazul produselor medicamentoase care conțin veralipride nu este pozitivă în condiții normale de utilizare.

CHMP a recomandat retragerea autorizațiilor de introducere pe piață pentru produsele medicamentoase care conțin veralipride la care se face referire în anexa I.