

Al Segretario della FIMMG Regionale
Via Teodosio 33
20131 MILANO

Al Segretario dello SNAMI Regionale
Via Beatrice D'Este 10
20122 MILANO

Al Segretario della CUMI Regionale
Via Tonale 29 F
23100 SONDRIO

Al Segretario del SUMAI Regionale
Via dei Grimani, 11
20146 MILANO

Al Segretario di Federazione Medici
Via Pio II 3
20153 MILANO

Al Segretario CIPE
Largo dei Lombardi, 4
00185 ROMA

Oggetto: ritiro dal commercio del farmaco Agradil (veralipride).

Al fine di diffondere l'informazione agli operatori sanitari interessati all'utilizzo, alla prescrizione ed alla dispensazione del farmaco in oggetto, si trasmettono i comunicati coi quali l'EMEA raccomanda di sospendere la commercializzazione di Agradil.

A seguito del rapporto rischio/beneficio sfavorevole, Agradil verrà ritirato dal commercio per la fine di settembre 2007.

I medici curanti sono pertanto invitati a:

- non iniziare nuove terapie con Agradil
- informare i pazienti in trattamento col farmaco, del suo ritiro dal commercio
- ridurre progressivamente la posologia al fine di evitare che una brusca interruzione della terapia possa provocare la comparsa di sintomi quali ansia, insonnia e depressione
- valutare la possibilità di eventuali trattamenti alternativi.

Distinti saluti.

Il Dirigente
(Luca Merlini)

Referente: AlmaLisa Rivolta tel. 02-67653348

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI
(EMEA) E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

23 Luglio 2007

**AGRADIL® (veralipride)
RITIRO DAL COMMERCIO**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

sanofi-aventis desidera informarLa che il 19 Luglio 2007 il Comitato scientifico per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha deciso che il rapporto beneficio/rischio di Agradii® (veralipride) non risulta favorevole e ha quindi raccomandato il ritiro delle Autorizzazioni all'Immissione in Commercio rilasciate in Europa.

Il prodotto non sarà più disponibile per la prescrizione dopo la fine di Settembre 2007.

Ulteriori informazioni di sicurezza

La veralipride è un farmaco neurolettico approvato dal 1979 per il trattamento dei sintomi vasomotori associati alla menopausa.

Attualmente il CHMP ritiene che i limitati benefici della veralipride non bilancino adeguatamente i rischi legati alla sua attività dopamino-antagonista, tra cui i disturbi extrapiramidali, in particolare la discinesia tardiva potenzialmente irreversibile e i disturbi psichiatrici, come ansia e depressione.

Si prevede che l'Opinione espressa dal CHMP sarà ratificata da una Decisione della Commissione Europea per la fine di Settembre 2007.

A seguito della Decisione della Commissione Europea Agradii® (veralipride) sarà ritirata dalle farmacie dei Paesi europei in cui viene commercializzata e quindi non potrà essere più prescritta né distribuita.

Ulteriori informazioni per il personale sanitario

Pertanto, a partire da oggi sanofi-aventis La invita a:

- **non** iniziare alcuna nuova prescrizione con Agradii®.
- informare i pazienti attualmente in trattamento con Agradii® del ritiro dal commercio della specialità medicinale.
- istruire i pazienti a ridurre progressivamente la posologia di Agradii®.
- valutare, se necessario, la possibilità di trattamenti alternativi.

La brusca interruzione di un trattamento con Agradii® può comportare, in alcune pazienti, la comparsa di una serie di sintomi, quali ansia, insonnia e depressione. Al fine di evitare questi rischi è possibile prendere in considerazione l'eventualità di ridurre gradualmente la posologia di Agradii® nell'arco di una o due settimane (per esempio: 1 capsula a giorni alterni per una settimana seguita da una capsula ogni 3 giorni, nella settimana successiva).

Altre informazioni

Le informazioni riportate in questa lettera sono state riviste ed approvate dal CHMP dell'EMA.

Qualsiasi evento avverso segnalato dai pazienti deve essere riportato alla Struttura Sanitaria di competenza in accordo alla normativa



European Medicines Agency
Press office

Londra 19 luglio 2007
Doc. Ref. EMEA/299873/2007

COMUNICATO STAMPA
L'Agencia Europea dei Medicinali raccomanda il ritiro dei prodotti medicinali contenenti veralipride

L'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato il ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i prodotti medicinali contenenti veralipride. Il Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che i rischi di veralipride nel trattamento delle vampate di calore associate alla menopausa nelle donne, sono superiori ai suoi benefici e raccomanda, dunque, che il farmaco venga ritirato dal mercato.

Le pazienti che stanno assumendo prodotti medicinali contenenti veralipride, per il trattamento di vampate di calore, devono consultare il proprio medico curante al fine di discutere altre opzioni terapeutiche se necessarie. Il trattamento non deve essere interrotto improvvisamente, ma il dosaggio di veralipride deve essere ridotto gradualmente.

In seguito alla valutazione di tutte le informazioni disponibili relative alla sicurezza e all'efficacia di veralipride, il CHMP ha concluso che, mentre veralipride mostra una efficacia limitata, esso è associato a effetti collaterali, quali depressione, ansia e discinesia tardiva (un disturbo del movimento che può essere di lunga durata o irreversibile), durante e dopo il trattamento.

Questa valutazione è stata condotta secondo una procedura 'Articolo 31', a seguito di una richiesta della Commissione Europea nel settembre 2006. Questa è stata motivata dal ritiro di veralipride dal mercato spagnolo a seguito di segnalazioni di effetti collaterali severi a danno del sistema nervoso, e da diverse azioni regolatorie in altri stati membri dell'Unione Europea dove veralipride è autorizzato.

L'opinione del CHMP sarà ora inoltrata alla Commissione Europea per l'adozione di una Decisione.

-- FINE --

Note:

1. Veralipride è approvato in Europa con le denominazioni commerciali Agreal o Agradil in Belgio, Francia, Italia, Lussemburgo e Portogallo.
2. La procedura è stata espletata secondo l'Articolo 31 del Codice Comunitario relativo ai prodotti medicinali per uso umano (Direttiva 2001/83/EC e successivi emendamenti).
3. Questo comunicato stampa, insieme ad altre informazioni relative al lavoro dell'EMA, può essere reperito sul sito web EMA: www.ema.europa.eu.

Informazioni Media esclusivamente a:

Martin Harvey Allchurch o Monika Benstetter

Tel. (44-20) 74 18 84 27, E-mail press@ema.europa.eu



London, 19 July 2007
Doc. Ref. EMEA/299468/2007

DOMANDE E RISPOSTE IN MERITO ALLA RACCOMANDAZIONE DI RITIRARE L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI VERALIPRIDE

L'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha completato la revisione del profilo di efficacia e tollerabilità di veralipride. Il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) della stessa Agenzia ha concluso che i benefici di veralipride non sono superiori ai suoi rischi e che tutte le autorizzazioni alla commercializzazione dei farmaci contenenti veralipride devono essere ritirate in tutta Europa. La valutazione è stata eseguita come previsto dall' "Articolo 31".

Cos'è Veralipride?

Veralipride è un farmaco per il trattamento delle vampate di calore associate alla menopausa nella donna. È disponibile dal 1979 ed è ancora autorizzato in Belgio, Francia, Italia, Lussemburgo e Portogallo, contraddistinto dai marchi Agreal e Agradil. Il farmaco è dispensato solo dietro prescrizione medica.

Veralipride è un neurolettico. La sua azione si estrinseca attraverso l'inibizione di un neurotrasmettitore denominato dopamina. I neurotrasmettitori sono sostanze chimiche che, all'interno del sistema nervoso centrale, permettono la comunicazione da una cellula nervosa all'altra. Le ragioni per le quali le donne manifestano vampate di calore non sono chiare ma, dato che la dopamina è coinvolta, veralipride è capace di ridurre questi sintomi.

Perché veralipride è stata riesaminata?

Fino al Giugno del 2005, veralipride era commercializzata anche in Spagna. A seguito dell'emergere di eventi avversi di natura neurologica, l'autorità regolatoria del farmaco spagnola ha rivisto il profilo di tollerabilità ed efficacia del farmaco, concludendo che i benefici del trattamento non superavano i rischi. L'autorità spagnola revocò quindi l'autorizzazione all'immissione in commercio di veralipride il 27 giugno 2005; da questa data il farmaco non è più stato venduto in Spagna. Questo evento è stato seguito da diverse altre azioni di natura regolatoria, in altri paesi dove veralipride era autorizzata, includendo variazioni sul riassunto delle caratteristiche del prodotto (istruzioni su come un farmaco deve essere usato). Queste variazioni avevano l'obiettivo di ridurre i rischi di sviluppare eventi avversi nei pazienti in trattamento.

Di conseguenza, la Commissione Europea chiedeva al CHMP di eseguire una completa valutazione del bilancio beneficio/rischio di veralipride e di emettere un parere in merito a mantenimento, variazione, sospensione o ritiro dell'autorizzazione alla commercializzazione in tutta la Comunità Europea.

Quali dati ha esaminato il CHMP?

Durante questo esame, il CHMP ha valutato tutte le informazioni disponibili sulla tollerabilità ed efficacia di veralipride. Questi dati includevano 11 studi, che hanno coinvolto circa 600 donne, nei quali veralipride era comparata a placebo (un trattamento inattivo); in altri due studi che hanno

¹ Articolo 31 della Direttiva 2001/83/EC come successivamente modificata, riferimento per la tutela degli interessi della Comunità Europea



European Medicines Agency

coinvolto circa 100 donne, veralipride era comparata ad estrogeni coniugati (terapia sostitutiva ormonale [HRT], che è il trattamento standard per i sintomi della menopausa). Il CHMP ha anche visionato altri studi minori e gli eventi avversi riportati da donne che assumevano veralipride.

Quali sono le conclusioni del CHMP?

Sulla base delle informazioni disponibili, il CHMP ha concluso che:

- veralipride mostra un'efficacia limitata nel ridurre la frequenza e l'intensità delle vampate di calore.
- L'uso di veralipride può essere associato ad effetti indesiderati, quali: depressione, ansia, disturbi del sonno, tremore (scuotimento) e discinesia tardiva (un disturbo del movimento involontario che può durare a lungo o essere irreversibile). Alcuni di questi effetti possono verificarsi non solo durante il trattamento, ma anche dopo la sua sospensione. È anche impossibile prevedere quali donne possano essere a rischio.

Il CHMP aveva ipotizzato di restringere l'uso di veralipride ad un massimo di tre mesi. Tuttavia, ha concluso che tale misura non avrebbe sufficientemente ridotto il rischio di effetti indesiderati. Le vampate di calore, inoltre, di solito persistono per due anni.

Pertanto, il CHMP ha deciso che i benefici di veralipride non superano i rischi ad essa correlati. Ha raccomandato di revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio di veralipride e di ritirare dai mercati dell'Unione Europea tutti i medicinali contenenti veralipride. Ha anche raccomandato a tutte le aziende che commercializzano questi farmaci di informare direttamente del ritiro tutti i medici prescrittori.

Quali sono le raccomandazioni per le pazienti e i prescrittori?

- Le pazienti che assumono veralipride per il trattamento delle vampate di calore devono consultare i loro medici per discutere quale altro trattamento possono utilizzare.
- I prescrittori non devono più prescrivere veralipride e devono iniziare, nelle pazienti che attualmente assumono tale farmaco, un trattamento alternativo, se necessario. Poiché la brusca sospensione del trattamento con veralipride può indurre sintomi quali, ansia, insonnia (disturbi del sonno) e depressione, i prescrittori dovrebbero ridurre gradualmente la dose di veralipride nel arco di una o due settimane.
- Le pazienti che hanno delle domande devono parlare con il loro medico o con il farmacista.

Una Decisione della Commissione Europea in merito al parere del CHMP sarà adottata nei tempi previsti.