



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

29. Mai 2013
EMA/313994/2013

Almitrin zum Einnehmen muss von den EU-Mitgliedstaaten zurückgezogen werden

Die Empfehlung des PRAC wird nach CMDh-Konsens direkt implementiert

Die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh), eine die EU-Mitgliedstaaten repräsentierende Einrichtung zur Arzneimittelregulierung, hat die Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen Almitrin-haltiger Arzneimittel zum Einnehmen in der gesamten Europäischen Union (EU) zurückgezogen werden sollten, befürwortet.

Da die Empfehlung des PRAC von der CMDh im Konsens befürwortet wurde, wird sie nun direkt von allen Mitgliedstaaten, in denen Almitrin-haltige Arzneimittel zum Einnehmen zugelassen sind, gemäß einem vereinbarten Zeitplan, der am 25. Juli 2013 abgeschlossen sein sollte, implementiert.

Almitrin ist ein Stimulans des Teils des Gehirns, der für den Atemreflex verantwortlich ist. In der EU ist es in Frankreich, Polen und Portugal als Tabletten zum Einnehmen zur Behandlung chronischen respiratorischen Versagens (Unfähigkeit der Lunge, angemessenen Sauerstoff aufzunehmen und Kohlenstoffdioxid abzugeben), das mit Hypoxämie (niedrigere Sauerstoffspiegel im Blut als normal) verbunden ist, zugelassen. Diese Erkrankungen stellen insbesondere bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (engl.: *chronic obstructive pulmonary disease*, COPD), bei der die Atemwege und die Lungenbläschen geschädigt oder blockiert werden, ein Problem dar.

Die Sicherheitsüberprüfung von Almitrin zum Einnehmen wurde von der französischen Arzneimittelbehörde, der nationalen Agentur der Sicherheit von Medikamenten und Gesundheitsprodukten (franz.: *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, ANSM), aufgrund von Bedenken bezüglich der Nebenwirkungen und der Ansicht, dass die verfügbare Evidenz die Anwendung des Arzneimittels beim derzeitigen Management von COPD nicht unterstützt, gefordert. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass ein klarer Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Almitrin zum Einnehmen und potenziell schwerwiegender und langandauernder peripherer Neuropathie (Nervenschaden in den Händen und Füßen) und signifikantem Gewichtsverlust, der die Patienten weiter schwächt, besteht. Der PRAC stellte fest, dass auch nach der Implementierung zusätzlicher Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung des Arzneimittels weiterhin Fälle berichtet werden. Darüber hinaus ist Almitrin zum Einnehmen in den internationalen Behandlungsleitlinien für das Management von COPD nicht mehr als empfohlene Therapie aufgeführt.



Die CMDh stimmte der Schlussfolgerung des PRAC zu, dass der Nutzen dieser Arzneimittel gegenüber ihren Risiken nicht überwiegt, und nahm die endgültige Position an, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen in der gesamten EU zurückgezogen werden sollten.

Informationen für Patienten

- Almitrin, ein vor mehreren Jahren zugelassenes Arzneimittel zum Einnehmen, das die Atmung erleichtert, gehört nicht zu den derzeit empfohlenen Behandlungen bei Lungenerkrankungen.
- Da nachgewiesen wurde, dass Almitrin ein Risiko für Nervenschäden in den Händen und Füßen sowie für Gewichtsverlust birgt, und inzwischen eine Reihe alternativer Behandlungen zur Verfügung stehen, wurde seine Zulassung in der gesamten EU zurückgezogen.
- Wenn Sie derzeit Almitrin-haltige Arzneimittel einnehmen, sollten Sie einen nicht dringenden Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, um Ihre Behandlung überprüfen zu lassen. Patienten, die Fragen haben, sollten mit ihrem Arzt oder Apotheker sprechen.

Informationen für medizinisches Fachpersonal

- Almitrin-haltige Arzneimittel zum Einnehmen sollten nicht mehr an Patienten verschrieben oder ausgegeben werden.
- Bei Patienten, die mit Almitrin zum Einnehmen behandelt werden, sollte beim nächsten Termin die Behandlung überprüft und geeignete alternative Behandlungen in Erwägung gezogen werden.
- Apotheker sollten Patienten mit einem neuen oder Dauerrezept an ihre behandelnden Ärzte verweisen.
- Verschreibende Ärzte und Apotheker werden ein Schreiben erhalten, in dem ihnen weitere Informationen zur Rücknahme von Almitrin zum Einnehmen gegeben werden.

Die Empfehlungen der Agentur beruhen auf einer EU-weiten Sicherheitsüberprüfung.

- Die Sicherheitsüberprüfung bestätigte einen klaren Zusammenhang zwischen der Therapie mit Almitrin zum Einnehmen und signifikantem Gewichtsverlust sowie peripherer Neuropathie (die langandauernd und möglicherweise irreversibel sein kann). Das Unternehmen, das Almitrin in den Verkehr bringt, stellte 795 spontan berichtete Fälle von Gewichtsverlust und 2 304 Fälle peripherer Neuropathie fest, die in dem Zeitraum der 30 Jahre auftraten, in denen das Arzneimittel auf dem Markt ist (repräsentiert mehrere Millionen Patientenmonate Behandlung). Bei 489 Fällen wurde angegeben, dass die Neuropathie irreversibel war oder zu Folgeschäden führte. Zusätzliche Ergebnisse aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass Neuropathie am häufigsten nach einer Behandlungsdauer von drei oder mehr Monaten auftrat.
- Der PRAC stellte fest, dass Fälle von Gewichtsverlust und peripherer Neuropathie weiterhin berichtet wurden, obwohl eine Reihe von Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich eines sequenziellen Verabreichungsschemas (zwei Monate Behandlung gefolgt von einer einmonatigen Pause), einer Senkung der Dosis und entsprechender Warnhinweise in den Produktinformationen, implementiert wurden. Von den spontanen Berichten wurden 7 Fälle von Gewichtsverlust und 20 Fälle von peripherer Neuropathie seit September 2003, dem Zeitpunkt der Einführung all dieser Maßnahmen, berichtet. Bei 3 der Fälle von peripherer Neuropathie erhielten die Patienten eine Rechallenge mit Almitrin, was zu einem Wiederauftreten der neuropathischen Symptome führte. Davon kam es in 2 Fällen zu Folgeschäden.
- Das Verständnis von COPD und die therapeutischen Optionen für dessen Management haben sich seit der ersten Zulassung von Almitrin zum Einnehmen deutlich geändert. Almitrin gehört in den

internationalen Leitlinien zum Management von COPD (GOLD) nicht zu den derzeit empfohlenen Behandlungen und die verfügbare Evidenz unterstützt den klinischen Nutzen zur oralen Langzeitbehandlung mit dem Arzneimittel nicht.

Angesichts der potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen und der fehlenden Bedeutung beim derzeitigen Management von hypoxämischer Lungenerkrankung wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Almitrin zum Einnehmen nicht mehr als positiv erachtet.

Weitere Informationen zu dem Arzneimittel

Almitrin ist ein Atmungsstimulans, ein Arzneimittel, das den Teil des Gehirns stimuliert, der für den Atemreflex verantwortlich ist. In der EU ist es in Frankreich, Polen und Portugal als 50-mg-Tabletten (Vectarion, Armanor) zur Behandlung chronischen respiratorischen Versagens (Unfähigkeit der Lungen, angemessen Sauerstoff aufzunehmen und Kohlenstoffdioxid abzugeben), das mit Hypoxämie (niedrigere Sauerstoffspiegel im Blut als normal) verbunden ist, zugelassen.

Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Überprüfung Almitrin-haltiger Arzneimittel zum Einnehmen wurde im Dezember 2012 nach Aufforderung durch Frankreich gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet.

Eine Überprüfung dieser Daten wurde zunächst vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) durchgeführt. Da alle Almitrin-haltige Arzneimittel national zugelassen sind, wurden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet, welche eine endgültige Position annahm. Die CMDh, eine die EU-Mitgliedstaaten repräsentierende Einrichtung, ist dafür zuständig, harmonisierte Sicherheitsstandards für Arzneimittel, die im Zuge nationaler Verfahren innerhalb der EU zugelassen wurden, sicherzustellen.

Da die Position der CMDh im Konsens angenommen wurde, wird sie direkt von den Mitgliedstaaten, in denen Almitrin-haltige Arzneimittel zum Einnehmen zugelassen sind, umgesetzt werden. Übereinstimmend mit der Empfehlung des PRAC werden die Genehmigungen für das Inverkehrbringen Almitrin-haltiger Arzneimittel zum Einnehmen in den betroffenen Mitgliedstaaten widerrufen. Das heißt, dass die Zulassungen, um die Arzneimittel in den Verkehr zu bringen, zurückgezogen werden.