



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

29 maja 2013 r.  
EMA/313994/2013

## Wycofanie z obrotu almitryny do stosowania doustnego w państwach członkowskich UE

Zalecenie PRAC do bezpośredniego wdrożenia po zatwierdzeniu przez CMDh w drodze konsensusu

Grupa koordynacyjna ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMDh), stanowiąca organ nadzorujący leki i reprezentujący państwa członkowskie UE, zatwierdziła zalecenie Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków dotyczące wycofania zezwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej (UE) doustnych leków zawierających almitrynę.

Ponieważ zalecenie PRAC zostało zatwierdzone przez CMDh w drodze konsensusu, zostanie ono bezpośrednio wdrożone przez państwa członkowskie, w których almitryna do stosowania doustnego jest dopuszczona do obrotu. Będzie się to odbywać zgodnie z przyjętym terminarzem, który powinien zostać zrealizowany do 25 lipca 2013 r.

Almitryna pobudza ośrodek mózgu odpowiedzialny za odruch oddechowy. Na terenie Unii Europejskiej została ona dopuszczona do obrotu we Francji, Polsce i Portugalii jako produkt podawany doustnie w leczeniu przewlekłej niewydolności oddechowej (zaburzenie czynności płuc dotyczące niedostatecznego poboru tlenu i usuwania dwutlenku węgla) związanej z występowaniem hipoksemii (obniżony poziom wysycenia krwi tlenem). Zaburzenia te stanowią szczególny problem u pacjentów ze schorzeniami płuc, takimi jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), w przebiegu której dochodzi do uszkodzenia lub zmniejszenia drożności dróg oddechowych oraz pęcherzyków płucnych.

Prośba o rozpoczęcie procedury ponownej oceny dotyczącej bezpieczeństwa almitryny do stosowania doustnego została złożona przez francuską agencję ds. leków, tj. Narodową Agencję Bezpieczeństwa Leków i Produktów Medycznych (ANSM), z uwagi na występowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku oraz przekonanie, że dostępne dane nie stanowią wystarczającego uzasadnienia jego użycia w obecnych metodach leczenia POChP. PRAC uznał, że istnieje wyraźny związek między podawaniem almitryny do stosowania doustnego a występowaniem potencjalnie ciężkiej, długotrwałej neuropatii obwodowej (uszkodzenie nerwów w kończynach górnych i dolnych) oraz utraty wagi, które prowadzą do pogłębiającego się osłabienia organizmu pacjenta. PRAC zauważył, że nawet po wprowadzeniu dodatkowych środków ostrożności w odniesieniu do stosowania leku nadal zgłaszane są przypadki takich zdarzeń. Ponadto almitryna do stosowania doustnego nie figuruje już na liście zalecanych leków w międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia POChP.



CMDh poparła wnioski PRAC stwierdzające, że korzyści wynikające ze stosowania tych leków nie przewyższają ryzyka, i podjęła ostateczną decyzję o wycofaniu pozwoleń na dopuszczenie ich do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej.

### **Informacje dla pacjentów**

- Dopuszczony do obrotu kilka lat temu lek almitryna do podawania doustnego, przeznaczony do stosowania w celu poprawy czynności oddechowej, nie figuruje obecnie na liście zalecanych leków do stosowania w chorobach płuc.
- Ponieważ wykazano, że stosowanie almitryny wiąże się z ryzykiem uszkodzenia nerwów w kończynach górnych i dolnych oraz utraty wagi, a także ze względu na dostępność alternatywnych metod leczenia, lek ten zostanie wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej.
- W przypadku stosowania leków zawierających almitrynę należy omówić zalecaną metodę leczenia ze swoim lekarzem podczas następnej wizyty. Z wszelkimi pytaniami należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Informacje dla personelu medycznego**

- Należy zaprzestać przepisywania i wydawania pacjentom leków doustnych zawierających almitrynę.
- W przypadku pacjentów przyjmujących almitrynę doustnie należy omówić zalecaną metodę leczenia podczas najbliższej zaplanowanej wizyty i rozważyć zastosowanie terapii alternatywnej.
- Farmaceuci powinni kierować pacjentów, którym po raz pierwszy lub kolejny przepisano omawiany lek, do ich lekarzy prowadzących.
- Farmaceuci i lekarze przepisujący leki otrzymają pismo z bardziej szczegółowymi informacjami dotyczącymi wycofania z obrotu almitryny do stosowania doustnego.

Zalecenia Agencji są oparte na danych pochodzących z oceny dotyczącej bezpieczeństwa stosowania leku obejmującej całą Unię Europejską.

- Ocena dotycząca bezpieczeństwa stosowania leku potwierdziła istnienie wyraźnego związku między podawaniem almitryny do stosowania doustnego a występowaniem znacznej utraty wagi i neuropatii obwodowej (z możliwością utrzymywania się długoterminowego i przekształcenia w stan nieodwracalny). Firma, która wprowadziła almitrynę do obrotu, otrzymała 795 spontanicznych doniesień dotyczących przypadków utraty wagi i 2304 doniesienia dotyczące przypadków neuropatii obwodowej w okresie 30 lat od daty wprowadzenia leku (co odpowiada kilku milionom pacjentomiesięcy leczenia). W 489 przypadkach wskazano, że neuropatia stała się nieodwracalna bądź doszło do wystąpienia następstw choroby. Dodatkowe wyniki z badań klinicznych wskazywały, że neuropatia występowała najczęściej po co najmniej trzech miesiącach leczenia.
- PRAC zauważył, że przypadki występowania utraty wagi i neuropatii obwodowej były nadal zgłaszane, pomimo wprowadzenia szeregu działań służących zminimalizowaniu ryzyka, m.in. zastosowaniu sekwencyjnego schematu leczenia (miesiąc przerwy po dwóch miesiącach leczenia), zmniejszeniu dawki i umieszczeniu stosownych ostrzeżeń w informacjach o produkcie. Od czasu wprowadzenia tych działań we wrześniu 2003 r. otrzymano spontaniczne doniesienia dotyczące 7 przypadków utraty wagi i 20 przypadków wystąpienia neuropatii obwodowej. W trzech przypadkach z tej drugiej grupy u pacjentów wznowiono podawanie almitryny, co doprowadziło do ponownego pojawienia się objawów neuropatii, w tym u dwóch osób do wystąpienia następstw choroby.

- Stan wiedzy na temat przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i metod jej leczenia uległ znacznym zmianom od czasu wprowadzenia do obrotu almitryny do stosowania doustnego. Almitryna nie figuruje na aktualnej liście zalecanych leków w międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia POChP (wytyczne GOLD), a dostępne dane nie wskazują na kliniczne korzyści wynikające z długoterminowego, doustnego leczenia tym produktem.

Z uwagi na występowanie potencjalnie poważnych działań niepożądanych i brak ugruntowanej roli w obecnych metodach leczenia chorób płuc związanych z hipoksemią stosunek korzyści do ryzyka podawania almitryny do stosowania doustnego nie jest już uznawany za korzystny.

---

### **Więcej informacji o leku**

Almitryna jest lekiem działającym na układ oddechowy, pobudzającym ośrodek mózgu odpowiedzialny za odruch oddechowy. Na terenie Unii Europejskiej została ona dopuszczona do obrotu we Francji, Polsce i Portugalii jako produkt w postaci tabletek 50 mg (Vectarion, Armanor) stosowany w leczeniu przewlekłej niewydolności oddechowej (zaburzenie czynności płuc dotyczące niedostatecznego poboru tlenu i usuwania dwutlenku węgla) związanej z występowaniem hipoksemii (obniżony poziom wysycenia krwi tlenem).

### **Więcej informacji o procedurze**

Procedurę ponownej oceny danych dotyczących leków doustnych zawierających almitrynę rozpoczęto w grudniu 2012 r. na wniosek Francji, zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.

Ponowną ocenę dostępnych danych początkowo prowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC). Ponieważ wszystkie leki zawierające almitrynę zostały dopuszczone do obrotu w drodze procedur krajowych, zalecenia PRAC zostały przekazane do grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMDh), która przyjęła ostateczne stanowisko w tej sprawie. CMDh, jako organ reprezentujący państwa członkowskie UE, jest odpowiedzialna za ujednoczenie standardów bezpieczeństwa w odniesieniu do leków dopuszczonych do obrotu w drodze procedur krajowych w całej UE.

Ponieważ stanowisko CMDh zostało przyjęte w drodze konsensusu, zostanie ono bezpośrednio wdrożone przez te państwa członkowskie, w których leki doustne zawierające almitrynę zostały dopuszczone do obrotu. Zgodnie z zaleceniem PRAC pozwolenia na dopuszczenie do obrotu doustnych leków zawierających almitrynę zostaną wycofane w tych państwach członkowskich, co oznacza cofnięcie zgody na dostępność tych leków w obrocie.