

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за отмяна на разрешенията за  
употреба**

## **Научни заключения и основания за отмяна на разрешенията за употреба**

След като разглежда препоръките на PRAC от 16 май 2013 г. относно съдържащите алмитрин лекарствени продукти за перорално приложение, CMDh одобрява препоръките, посочени по-долу:

### **Общо резюме на научната оценка от PRAC за съдържащите алмитрин лекарствени продукти за перорално приложение**

Алмитрин бисмесилат е показан при пациенти, страдащи от дихателна недостатъчност с хипоксемия, свързана с обструктивен бронхит.

Първото разрешение за употреба в ЕС е дадено във Франция на 10 декември 1982 г. Понастоящем съдържащи алмитрин лекарствени продукти за перорално приложение са разрешени за употреба в 3 държави членки на ЕС (Полша, Португалия и Франция), но се предлагат на пазара само в Полша и Франция (вж. приложение I за списък на съдържащите алмитрин лекарствени продукти за перорално приложение, разрешени за употреба в ЕС).

На 27 ноември 2012 г. съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО Франция уведомява Европейската агенция по лекарствата относно намерението си в резултат на оценката на данни относно лекарствената безопасност да преразгледа съотношението полза/риск на алмитрин за перорално приложение при лечението на хронични дихателни заболявания.

Съдържащите алмитрин лекарствени продукти за перорално приложение са под стриктно наблюдение във Франция поради сериозни нежелани лекарствени реакции. Съобщените реакции са предимно периферна невропатия и загуба на тегло. Националният компетентен орган във Франция предприема редица мерки за минимизиране на риска от тези нежелани реакции, свързани с алмитрин за перорално приложение. През ноември 2012 г. френският национален компетентен орган решава, че гореспоменатите сериозни опасения относно безопасността не са напълно под контрол в клиничната практика въпреки действащите мерки за минимизиране на риска. Това е подкрепено от факта, че между септември 2003 г. и ноември 2012 г. продължава да има съобщения за случаи на периферна невропатия въпреки приложените мерки за минимизиране на риска (препоръка за схема с периодично прилагане и първоначална корекция на дозата, последвани от противопоказания и предупреждения). Също така Франция има опасения относно ползите от алмитрин при одобрените показания.

### **Безопасност**

Въз основа на данните от клиничните изпитвания и опита след пускането на пазара двете основни опасения относно безопасността на алмитрин са периферна невропатия и загуба на тегло. Мерките за минимизиране на риска (понижаване на дозата и прилагане на схема с периодично лечение) са приложени след първоначалното разрешаване за употреба.

Понастоящем се препоръчва дългосрочната употреба на алмитрин бисмесилат да бъде при дози от 50 до 100 mg дневно с ограничаване на дозата до 50 mg дневно при пациенти с телесно тегло под 50 kg. След 3 месеца лечение се препоръчва поддържаща терапия от периодичен тип – прекъсване от 1 месец на всеки 2 месеца лечение.

### **Данни от клинични изпитвания**

Алмитрин за перорално приложение е проучен в няколко клинични проучвания. От клиничните проучвания при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) за преглед на ефикасността и безопасността са избрани само тези с повече от 30 пациенти, лекувани с терапевтични дози алмитрин за поне 3 месеца. Разгледани са общо 11 публикувани клинични проучвания, станали известни след първоначалното разрешаване за употреба. Взети заедно, те включват 2 036 пациенти (1 380 на алмитрин, 656 на плацебо). Първите изпитвания, проведени при непериодично лечение, включват 1 670 пациенти (1 006 при двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване по дизайн). Последните, извършени при периодично лечение и при двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване по дизайн, включват 366 пациенти. Продължителността на лечението е до 2 години.

При публикуваните клинични изпитвания с продължително прилагане<sup>1 2 3 4 5 6 7</sup> периферни невропатии и загуба на тегло се наблюдават при продължителност на изпитването над 3 месеца, което показва, че продължителността на непрекъснатата експозиция играе роля за развитието им.

Дозите от 100–200 mg алмитрин, прилагани без прекъсване, са свързани с по-висока честота на нежелани реакции и прекратяване на участието в сравнение с плацебо.

Освен периферни невропатии с абнормални усещания в долните крайници или парестезия и загуба на тегло до –6 % в публикациите за клинични изпитвания с непрекъснато прилагане в групата на алмитрин, по-чести са следните нежелани реакции:

- събития, свързани с дишането, главно поради дискомфорт на дихателните движения;
- събития, свързани с храносмилането (гадене, усещане за парене и усещане за тежест в епигастриума, диспепсия);
- събития, свързани с централната нервната система (нарушения на съня като безсъние, сънливост, възбуда, тревожност, сърцебиене, замайване).

В повечето налични публикации относно клинични проучвания със схема с периодично лечение<sup>8 9 10 11</sup> (т.е. два месеца лечение, последвано от единмесец прекъсване) честотата

<sup>1</sup> Ansquer J.C., Bertrand A., Blaive B., Charpin J., Chretien J., Decroix G., Kalb J.C., Lissac J., Michel F.B., Morere P., Paramelle B., Pariente R., Perrin-Fayolle M., Rochemaure J., Sadoul P., Voisin C. The therapeutic value and acceptability of Vectarion 50 mg coated tablets (Almitrine bismesylate) at the dose of 100 mg per day. Rev Mal Resp 1985 ; 2:S61-67 (PE10644)

<sup>2</sup> Arnaud F., Bertrand A., Charpin J., Chretien J., Decroix G., Guerrin F., Kalb J.C., Lissac J., Michel F.B., Morere P., Paramelle B., Pariente R., Perrin-Fayolle M., Rochemaure J., Voisin C.. Long-term Almitrine bismesylate treatment in patients with chronic bronchitis and emphysema: a multicentre double-blind placebo controlled study. Eur J Respir Dis 1983; 64(Suppl 126):323-330 (PE10377)

<sup>3</sup> Bakran I., Vrhovac B., Stangl B., Tabori D., Ivicovic A., Todoc V., Kandare F. Double-blind placebo controlled clinical trial of Almitrine bismesylate in patients with chronic respiratory insufficiency. Eur J Clin Pharmacol 1990; 38(3) : 249-253 (PE11220)

<sup>4</sup> Bardsley P.A., Howard P., De-Backer W., Vermeire P., Mairesse M., Ledent C., Radermecker M., Bury T., Ansquer J.. Two years treatment with Almitrine bismesylate in patients with hypoxic chronic obstructive airways disease. Eur Respir J 1991; 4: 308-310 (PE11144)

<sup>5</sup> Gonzales-Ruiz J.M., Villamor-Leon J., Garcia-Satue J.L., Sanchez-Agudo L., Calatrava J.M., Carreras J.. Treatment of chronic respiratory failure by Almitrine bismesylate. Rev Clin Esp 1994; 194:1007-12 (PE20805).

<sup>6</sup> Marsac J. The assessment of Almitrine bismesylate in the long-term treatment of chronic obstructive bronchitis. Eur J Respir Dis 1986; 69(Suppl 146):685-693 (PE10387)

<sup>7</sup> Voisin C., Howard P., Ansquer J.C. Almitrine bismesylate: a long-term placebo- controlled double-blind study in COAD. Vectarion International Multicentre Study Group. Bull Eur Physiopathol Respir 1987 ; 23(suppl 11) : 169-182 (PE10837)

<sup>8</sup> Bardsley P.A., Howard P., Tang O., Empey D., Harisson B., Peake M.D., O'Reilly J., Riordan J.F., Wilkinson J., Arnaud F., Jarratt J.A. Sequential treatment with low dose Almitrine bismesylate in hypoxaemic chronic obstructive airways disease. Eur Respir J 1992; 5(9): 1054-1061 (PE11128)

<sup>9</sup> Gorecka D., Sliwinski P., Palasiewicz G., Pachocki R., Zielinski J.. Effects of Almitrine bismesylate on arterial blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease and moderate Hypoxaemia: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo- Controlled Study. Resp. 2003 ; 70 : 275-283 (PE32001)

<sup>10</sup> Nowak D., Wywiol A., Magnussen H.. Almitrine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with hypoxemia - a multicentre clinical study comparing two dosages. Pneumology 1998 Mar;52(3):121-7 (PE24412)

на прекратяване на участието остава по-висока в групата на алмитрин в сравнение с тази на плацебо.

#### Спонтанни съобщения

Освен публикуването на клинични проучвания, PRAC преглежда данните след пускането на пазара, предоставени от ПРУ.

Що се отнася до периферната невропатия, съществуват спонтанни съобщения за общо 2 304 случая при пациенти, приемали алмитрин от момента на пускане на продукта на пазара (от 1983 г. до декември 2012 г.). Спонтанните съобщения за периферни невропатии продължават дори след въвеждането на схемата за периодично прилагане. Между септември 2003 г. и декември 2012 г. са съобщени 20 случая на периферни невропатии, което предполага, че мерките за минимизиране на риска не могат да предотвратят проявата на тези реакции. По-малкият брой съобщения за периферна невропатия, спомената от ПРУ, вероятно се дължи главно на спада в продажбите през последните 10 години.

Като цяло, в значителна част от случаите изходът е съобщен като „без възстановяване“ или „възстановяване с последствия“ (489 случая от 2 304 съобщени, т.е. 21,2 %). PRAC отбелязва, че повечето случаи на периферни невропатии, съобщени между септември 2003 г. и декември 2012 г., са „без възстановяване“ или „възстановяване с последствия“. Дори ако проявата на периферна невропатия при пациенти с ХОББ и свързани заболявания би могла да се счете за страничен фактор, проявата на случаи на възобновяване на симптомите при повторно приложение на алмитрин в периода след пускането на пазара силно подкрепя причинно-следствена връзка между алмитрин и периферните невропатии.

Що се отнася до загубата на тегло, след пускането на продукта са съобщени 795 случая, някои от които сериозни. Средното време до проявата им е 5 месеца, като варира между 15 дни и 2,5 години. В 50 % от случаите е съобщена и невропатия. PRAC отбелязва, че съобщената загуба на тегло води до прекратяване на приема на алмитрин в 90,9 % от случаите.

В периода между септември 2003 г. и декември 2012 г. в значителна част от случаите изглежда изходът е съобщен като „без възстановяване“ (5 от 7 съобщени случая).

Загубата на тегло при пациенти с дихателна недостатъчност е прогресивна. PRAC обаче отбелязва, че съобщената загуба на тегло при алмитрин може да се прояви по-бързо и да бъде по-сериозна, отколкото често наблюдаваното при хронична дихателна недостатъчност. Само хипоксемията не може да обясни силната загуба на тегло, съобщена при алмитрин. Тази нежелана реакция е ясно отбелязана при изпитванията, сравняващи алмитрин във високи дози с плацебо.

Въз основа на гореспоменатото PRAC счита, че употребата на алмитрин за перорално приложение е свързана със сериозни нежелани реакции на периферна невропатия и загуба на тегло, понякога с последствия.

Също така PRAC отбелязва, че механизмът на тези 2 нежелани реакции остава неизвестен. ПРУ никога не е извършвал изпитвания или обследвания, за да документира/установи механизма им на действие. Той не е предоставил публикувани данни относно характерния механизъм на алмитрин при проявите на тези нежелани реакции.

---

<sup>11</sup> Weitzenblum E., Arnaud F., Bignon J., Boutin C., Brune J., Castaing Y., Courty G., Derenne J.P., Duroux P., Freour P., Muir J.F., Paramelle B., Philip-Joet F., Poirier R., Pouget J., Senant J., Tonnel A.. Sequential administration of a reduced dose of Almitrine in patients with chronic obstructive lung disease. Multicentre controlled trial. Rev Mal Resp 1992; 9: 455-463 (PE11153)

Възникват опасения относно потенциалния риск от хепато-билиарни нарушения, кожни нарушения и цитопения при употребата на алмитрин за перорално приложение.

Като цяло, въз основа на наличните публикувани данни и тези от спонтанните съобщения PRAC счита, че употребата на алмитрин е свързана със сериозни случаи на периферна невропатия, някои от които с възобновяване на симптомите при повторно приложение, и загуба на тегло. Въпреки действащите от няколко години мерки за минимизиране на риска при алмитрин все още се съобщават значителен брой случаи на загуба на тегло и периферни невропатии, при които би могло да няма възстановяване или да доведат до последствия. По време на обсъжданията са разгледани и допълнителни мерки за минимизиране на риска, предложени от ПРУ, като например изменения и допълнения към информацията за продукта (ограничаване на показанието и противопоказанията), информационни материали (писма до медицинските специалисти) и ограничено предписание (ограничение до един месец за пулмолози и болнична употреба). Въз основа на публикуваната литература и данните след пускането на пазара PRAC е на мнение, че мерките за минимизиране на риска, предложени от ПРУ, не биха могли да понижат рисковете от сериозни нежелани реакции до клинично приемливо ниво. Евентуално допълнително съобщение относно риска от невропатии и загуба на тегло, който вече е добре известен на предписващите, не би допринесло за по-безопасна употреба на продукта. При това няма налични данни в подкрепа на ползите от алмитрин при ограниченото показание, предложено от ПРУ (пациенти с  $PaO_2: 55 \text{ mmHg} < PaO_2 < 65 \text{ mmHg}$ ).

Като цяло значителният брой случай с изход, съобщен като „без възстановяване“ или „възстановяване с последствия“, е неприемлив за PRAC.

### **Ефикасност**

С оглед на отбелязаните по-горе 11 публикувани клинични проучвания се посочва, че резултатите от тях относно ефикасността са противоречиви и не е възможно екстраполиране. PRAC отбелязва, че при клиничните проучвания с резултати в подкрепа на алмитрин ефектът от него би могъл да бъде надценен поради големия брой пациенти, които прекратяват участието си, най-вече в групата на алмитрин в сравнение с тази на плацебо (Voisin и сътр., 1987 и при повечето клинични проучвания).

PRAC счита, че много от публикациите съобщават, че не може да се установи клинична полза от алмитрин за перорално приложение по отношение на пристъпите или хоспитализацията, физическата издръжливост, клиничния изход, преживяемостта или качеството на живот. Не е наблюдаван ефект върху белодробния функционален статус.

Една от предложените от ПРУ допълнителни мерки за минимизиране на риска е ограничено показание при пациенти с  $PaO_2$  между 55 mmHg и 65 mmHg или като адювантно лечение при дългосрочна кислородна терапия (ДКТ).

Няма данни обаче, които да подкрепят ограниченото показание, предложено от ПРУ. Също така твърденията от ПРУ ползи, че дългосрочната кислородна терапия може да бъде забавена чрез алмитрин, не са обосновани от подкрепящи данни. Съображението, че дългосрочната кислородна терапия може да бъде прекъсната, забавена или дори избегната чрез алмитрин, не се основава на научни или клинични доказателства. Не са показани ползи при употребата на алмитрин като адювант на това лечение. PRAC е на мнение, че алмитрин не може да бъде считан за алтернатива на ДКТ, при която е постигнато намаляване на смъртността.

PRAC отбелязва неяснотите, свързани с механизма на действие, предполагащ стесняване на белодробните съдове (което е обратно на благоприятния ефект от ДКТ върху белодробното артериално налягане).

Накрая PRAC отбелязва, че понастоящем в световен мащаб консенсусът относно лечението на ХОББ и хроничната хипоксемия (Глобална инициатива за обструктивна белодробна болест (GOLD) и останалите практически препоръки) вече не се отнася до употребата на алмитрин.

Въз основа на гореизложеното PRAC счита, че наличните данни относно ефикасността, включително тези, станали известни след първоначалното разрешаване за употреба, показват само много ограничена ефикасност на алмитрин за перорално приложение при одобрените му показания, което не е доказателство за ползата при пациенти в настоящия контекст на терапевтичната стратегия и познанията, придобити за дихателните заболявания.

### **Общо заключение**

PRAC счита, че употребата на алмитрин за перорално приложение е свързана със сериозни нежелани реакции на периферна невропатия и загуба на тегло, понякога с последствия.

PRAC отчита вече въведените мерки (намаляване на дозата и въвеждане на схема с периодично лечение) минимизиране на риска от невропатии и загуба на тегло. Въпреки режима на периодично дозиране и измененията и допълненията към КХП, PRAC отбелязва, че продължават съобщенията за сериозни случаи на невропатия и загуба на тегло, включително някои случаи на възобновяване на симптомите при повторно приложение, понякога с последствия.

По време на дискусиите са разгледани и допълнителните мерки за минимизиране на риска, като например допълнителни изменения и допълнения към информацията за продукта (ограничаване на показанията и противопоказанията), осведомителни материали (писма до медицинските специалисти) и ограничено предписание. PRAC заема становището, че мерките за минимизиране на риска, предложени от ПРУ, не биха могли да понижат рисковете от сериозни нежелани реакции до клинично приемливо ниво. Евантуално допълнително съобщение относно риска от невропатии и загуба на тегло, който вече е добре известен на предписващите, не би допринесло за по-безопасна употреба на продукта. Освен това няма налични данни в подкрепа на ползите от алмитрин при ограниченото показание, предложено от ПРУ (пациенти с  $PaO_2: 55 \text{ mmHg} < PaO_2 < 65 \text{ mmHg}$ ).

Във връзка с прегледа на наличните данни относно ефикасността, включително тези, станали известни след първоначалното разрешаване за употреба, PRAC заключава, че наличните данни показват само много ограничена ефикасност на алмитрин за перорално приложение при одобрените му показания, което не е доказателство за ползата при пациенти в настоящия контекст на терапевтичната стратегия и познанията, придобити за дихателните заболявания. Освен това PRAC отбелязва също, че познанията относно патофизиологичния механизъм и лечението на ХОББ (включително очаквана продължителност на живота при ХОББ) са се подобрили значително. Накрая PRAC отбелязва, че понастоящем в световен мащаб консенсусът относно лечението на ХОББ и хроничната хипоксемия (Глобална инициатива за обструктивна белодробна болест (GOLD) и останалите практически препоръки) вече не се отнася до употребата на алмитрин.

По време на оценката ПРУ потвърждава, че всички налични данни са били предоставени и че не е в състояние да предостави допълнителни данни, за да покаже клиничната полза от алмитрин за перорално приложение при овладяването на хронична хипоксемия при ХОББ. PRAC взема под внимание позицията на ПРУ.

Следователно PRAC заключава, че съотношението полза/риск на съдържащите алмитрин лекарствени продукти за перорално приложение не е положително.

С оглед на отрицателното съотношение полза/риск пациентите ще трябва да преминат на алтернативни терапии. Националните компетентни органи (НКО) трябва да предприемат своевременни действия, за да позволят подходящ преход на пациентите към други терапевтични алтернативи.

## Основания за препоръката на PRAC

Като има предвид, че

- PRAC взема предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО вследствие на данните от проследяването на лекарствената безопасност на съдържащите алмитрин продукти за перорално приложение (вж. приложение I).
- PRAC разглежда съвкупността от данни, налични за съдържащите алмитрин продукти за перорално приложение във връзка с риска от периферна невропатия и загуба на тегло. Това включва данни от държавите членки и публикуваната литература, станали известни след първоначалните разрешения за употреба, както и отговорите на ПРУ.
- PRAC счита, че употребата на алмитрин за перорално приложение е свързана със сериозни нежелани реакции на периферна невропатия и загуба на тегло, понякога с последствия.
- Въз основа на оценката на въздействието на вече приложените мерки за минимизиране на риска (понижаване на дозата и въвеждане на схема с периодично лечение) и публикуваната литература PRAC счита, че допълнителните мерки за минимизиране на риска, предложени от притежателя на разрешението за употреба и обсъдени по време на оценката, няма да могат да намалят рисковете от сериозни нежелани реакции до клинично приемливо ниво.
- PRAC счита, че наличните данни относно ефикасността, включително станалите известни след първоначалното разрешаване за употреба, показват само много ограничена клинична ефикасност на алмитрин при одобрените показания.
- PRAC взема под внимание позицията на ПРУ, че всички налични данни са предоставени и че няма възможност за предоставяне на допълнителни данни, които да показват клиничните ползи на алмитрин за перорално приложение при хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).
- Следователно PRAC заключава, с оглед на наличните данни, че рисковете от сериозни нежелани реакции на периферна невропатия и загуба на тегло, свързани с употребата на съдържащи алмитрин лекарствени продукти за перорално приложение при лечението на дихателна недостатъчност с хипоксемия, свързана с обструктивен бронхит, превишават ограничените ползи.

Вследствие на това PRAC заключава, че съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО съотношението полза/риск на съдържащите алмитрин продукти за перорално приложение не е положително.

Следователно съгласно член 31 и 32 от Директива 2001/83/ЕО PRAC препоръчва отмяна на разрешенията за употреба на всички лекарствени продукти, посочени в приложение I.

## Споразумение на CMDh

След като разглежда препоръката на PRAC от 16 май 2013 г. съгласно член 107к, параграф 1 и 2 от Директива 2001/83/ЕО, CMDh постига споразумение относно отмяната на разрешенията за употреба на съдържащите алмитрин лекарствени продукти за перорално приложение.

Графикът за изпълнение на споразумението е изложен в приложение III.