

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
visszavonásának indoklása**

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek visszavonásának indoklása

A farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC) 2013. május 16-án kelt, szájon át alkalmazandó, almitrint tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó ajánlásának mérlegelését követően a CMDh (kölcsönös elismerési és decentralizált eljárással foglalkozó koordinációs csoport – emberi felhasználásra szánt gyógyszerek) az ajánlással egyetért az alábbiak szerint:

A szájon át alkalmazandó, almitrint tartalmazó gyógyszerek PRAC általi tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

Az almitrin-biszmezilát obstruktív bronchitis-szel összefüggő, hipoxémiával járó légzési elégtelenségben szenvedő betegek esetében javallott.

Az EU-ban az első forgalomba hozatali engedély kiadására 1982. december 10-én, Franciaországban került sor. A szájon át alkalmazandó, almitrint tartalmazó gyógyszerek jelenleg az Európai Unió 3 tagállamában (Franciaországban, Lengyelországban és Portugáliában) engedélyezettek, és kereskedelmi forgalomban csak Franciaországban és Lengyelországban hozzáférhetők (az EU-ban engedélyezett, szájon át alkalmazandó, almitrint tartalmazó gyógyszerek listája az I. mellékletben található).

2012. november 27-én Franciaország a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében arról tájékoztatta az Európai Gyógyszerügynökséget, hogy a farmakovigilanciával kapcsolatos adatok értékelése alapján fontolóra vették a szájon át alkalmazandó, almitrint tartalmazó gyógyszerek krónikus légúti betegségek kezelésében tapasztalható előny-kockázat profiljának áttekintését.

Franciaországban a szájon át alkalmazandó, almitrint tartalmazó gyógyszerek szigorú ellenőrzés alatt állnak súlyos mellékhatások észlelése miatt. A jelentett reakciók főként perifériás neuropátia és testsúlycsökkenés voltak. Franciaország több nemzeti szabályozó intézkedést hozott a szájon át alkalmazandó almitrinnel összefüggő, fenti nemkívánatos reakciók kockázatának minimálisra csökkentése érdekében. 2012 novemberében a francia nemzeti illetékes hatóság megállapította, hogy a fent említett jelentős biztonságossági aggályok az eszközölt kockázatminimalizáló intézkedések ellenére sem teljesen kontrolláltak a klinikai gyakorlatban. Ezt támasztotta alá az a tény is, hogy az eszközölt kockázatminimalizáló intézkedések ellenére (kezdetben szakaszos adagolási séma és dózismódosítás ajánlása, majd ellenjavallatok és figyelmeztetések) 2003 szeptemberétől 2012 novemberéig továbbra is jelentettek perifériás neuropátiás eseteket. Ezen felül Franciaországnak aggályai voltak az almitrin előnyeivel kapcsolatban a jóváhagyott javallatok esetében is.

Biztonságosság

A klinikai vizsgálatok adatai, illetve a forgalomba hozatal után szerzett tapasztalatok alapján az almitrinnel összefüggő két fő biztonságossági aggály a perifériás neuropátia és a testsúlycsökkenés. A kockázatminimalizáló intézkedéseket (dóziscsökkentés és szakaszos kezelési séma alkalmazása) a kezdeti forgalomba hozatali engedéllyel egyidejűleg vezették be.

Az almitrin-biszmezilát hosszú távú alkalmazása jelenleg napi 50-100 mg-os dózisban ajánlott, az 50 kg-nál alacsonyabb testsúlyú betegek esetében napi 50 mg-os dóziskorláttal. 3 hónapos kezelést követően a szakaszos kezelés fenntartása ajánlott az alábbiak szerint: minden 2 hónapnyi kezelés után 1 hónapos kihagyás.

Klinikai vizsgálatokból származó adatok

A szájon át alkalmazandó almitrint számos klinikai vizsgálat értékelt. A krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegek körében végzett klinikai vizsgálatok közül csak azok képezték tárgyát a hatékonysági és biztonságossági felülvizsgálatnak, amelyek esetében több mint 30 beteget kezeltek legalább 3 hónapon át az almitrin terápiás dózisaival. Összesen 11 publikált klinikai vizsgálatot tekintettek át, amelyek a kezdeti forgalomba hozatali engedély kiadása után váltak hozzáférhetővé. E klinikai vizsgálatokban összesítve 2 036 beteg vett részt (1380 almitrin-, 656 placebokezelésben részesült). Az első, nem szakaszos kezeléssel végzett vizsgálatok 1670 beteget érintettek (ebből 1006 beteg kettős-vak, placebo-kontrollos elrendezésben vett részt). Az utolsó, szakaszos kezeléssel végzett vizsgálatok kettős-vak, placebo-kontrollos elrendezésben 366 beteget érintettek. A kezelés időtartama legfeljebb 2 év volt.

A folyamatos gyógyszeralkalmazás mellett végzett, publikált klinikai vizsgálatokban¹²³⁴⁵⁶⁷ perifériás neuropátiát és testsúlycsökkenést akkor észleltek, ha a vizsgálat időtartama meghaladta a 3 hónapot, ami arra utal, hogy a folyamatos expozíció időtartama szerepet játszott e jelenségek kialakulásában.

A folyamatosan alkalmazott, 100-200 mg almitrin dózissal a mellékhatásoknak és a vizsgálatról való visszalépésnek a placebohoz viszonyított magasabb előfordulási gyakoriságát hozták összefüggésbe.

Az alsó végtagban jelentkező, rendellenes érzetekkel vagy paresztéziával járó perifériás neuropátián és a 6%-ig terjedő testsúlycsökkenésen felül a folyamatos alkalmazást értékelő klinikai vizsgálatokra vonatkozó publikációkban az alábbi nemkívánatos események szintén gyakoribbak voltak az almitrin csoportokban:

- Légzőszervi események, főként a légzőmozgások tudatos észlelése miatt
- Emésztőrendszeri események (hányinger, égő érzés és nyomás érzete az epigasztriális területen, diszpepszia)
- Központi idegrendszeri események (alvászavarok, például álmatlanság, álmoság, izgatottság, szorongás, palpitáció, szédülés)

A szakaszos kezelési sémával⁸⁹¹⁰¹¹ (vagyis a kezelés egy hónapos megszakításával követett két hónapos kezelési ciklusokkal) végzett klinikai vizsgálatokra vonatkozó, rendelkezésre álló

¹ 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)

² 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)

³ Bakran I., Vrhovac B., Stangl B., Tabori D., Ivcevic 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)

⁴ 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)

⁵ 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)

⁶ 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)

⁷ 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)

⁸ 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)

publikációk alapján a vizsgálatról való visszalépések aránya a publikációk többségében továbbra is jellemzőbb volt az almitrin csoportokban a placebo csoportokhoz képest.

Spontán jelentések

A klinikai vizsgálatok publikációin kívül a PRAC a forgalomba hozatali engedély jogosultja által biztosított, forgalomba hozatali követő adatokat is áttekintette.

A perifériás neuropátia kapcsán összesen 2 304 perifériás neuropátiás esetet jelentettek be spontán az almitrinnel kezelt betegek esetében a készítmény forgalomba hozatala óta (1983-tól 2012 decemberéig). A perifériás neuropátiára vonatkozó spontán jelentések a szakaszos alkalmazási séma bevezetését követően is fennálltak. A 2003 szeptembere és 2012 decembere közötti időszakban 20 perifériás neuropátiás esetet jelentettek, ami arra utal, hogy a kockázatminimalizáló intézkedések nem alkalmasak e reakciók megelőzésére. A perifériás neuropátiás esetek jelentésének a forgalomba hozatali engedély jogosultja által hivatkozott csökkenése valószínűleg főként az elmúlt 10 év csökkenő értékesítésével áll összefüggésben.

Összességében az esetek jelentős százalékának kimenetele nem gyógyult vagy szövődémmel gyógyult besorolású lett (a jelentett 2 304 esetből 489, azaz 21,2%). A PRAC észrevételezte, hogy a 2003 szeptemberétől 2012 decemberéig jelentett perifériás neuropátiás esetek legnagyobb része nem gyógyult vagy szövődémmel gyógyult. Még ha a kapcsolódó állapotokkal kísért COPD-ben szenvedő betegek esetében a perifériás neuropátia előfordulása zavaró tényezőnek is tekinthető, az almitrinnel ismételt expozíció esetén jelentkező esetek előfordulása a forgalomba hozatali engedély utáni időszakban erőteljesen az almitrin és a perifériás neuropátiák közötti ok-okozati összefüggésre utal.

A testsúlycsökkenés tekintetében a forgalomba hozatal óta 795 esetet jelentettek, ezek közül néhány súlyos volt. A tünetek jelentkezéséig eltelt átlagos időtartam a jelentett esetek tekintetében 5 hónap volt, de a tünetek jelentkezéséig eltelt idő 15 naptól 2,5 évig terjedt. Az esetek 50%-ában neuropátiát is jelentettek. A PRAC észrevételezte, hogy a jelentett testsúlycsökkenés az esetek 90,9%-ában az almitrinkezelés abbahagyásával járt.

A 2003 szeptemberétől 2012 decemberéig terjedő időszakban az esetek jelentős részének kimenetele nem gyógyult besorolású volt (a 7 jelentett esetből 5).

A légzési elégtelenségben szenvedő betegek esetében észlelt testsúlycsökkenés progresszív jellegű. A PRAC azonban észrevételezte, hogy az almitrinnel összefüggésben jelentett testsúlycsökkenés gyorsabban jelentkezik és súlyosabb, mint a krónikus légzési elégtelenségnél általában megfigyelhető testsúlycsökkenés. Önmagában a hipoxémia nem magyarázza az almitrinnel összefüggésben jelentett súlyos testsúlycsökkenést. Ez a mellékhatás is egyértelműen jelentkezett a nagy dózisú almitrint placeboval összehasonlító vizsgálatokban.

⁹ 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)

¹⁰ 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)

¹¹ 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)

A fentiek alapján a PRAC megállapította, hogy a szájon át alkalmazandó almitrin használata esetenként szövődményekkel kísért, súlyos nemkívánatos perifériás neuropátiás és testsúlycsökkenéses reakciókkal hozható összefüggésbe.

A PRAC észrevételezte továbbá, hogy e 2 nemkívánatos reakció mechanizmusa továbbra is ismeretlen. A forgalomba hozatali engedély jogosultja soha nem végzett vizsgálatot e mellékhatások hatásmechanizmusának dokumentálására/meghatározására. A forgalomba hozatali engedély jogosultja nem szolgáltatott az almitrin e nemkívánatos események előfordulásához vezető mechanizmusára fókuszáló, publikált adatot.

Aggályok merültek fel az almitrin szájon át való alkalmazásával kapcsolatban a máj- és epebetegségek vagy tünetek, bőrproblémák és a citopénia potenciális kockázatára vonatkozóan is.

Összességében a rendelkezésre álló, publikált adatok és a spontán jelentésekből származó adatok alapján a PRAC véleménye szerint az almitrin használata súlyos, esetenként ismételt expozíció esetén jelentkező perifériás neuropátiás esetekkel, valamint testsúlycsökkenéssel hozható összefüggésbe. A több éve meghozott kockázatminimalizáló intézkedések ellenére még mindig jelentenek az almitrinnel kapcsolatban olyan, jelentős testsúlycsökkenési, illetve perifériás neuropátiás eseteket, amelyek esetlegesen nem gyógyulnak, vagy szövődménnyel járnak. A tárgyalások során további, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kockázatminimalizáló intézkedések is szóba kerültek, például a terméktájékoztató további módosításai (a javallat és az ellenjavallatok korlátozása), kommunikációs anyagok (egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató) kiadása és a gyógyszerfelírás korlátozása (a tüdőgyógyász általi vagy kórházi használatra történő felírás egy hónapra való korlátozása). A publikált szakirodalom és a forgalomba hozatali követő adatok alapján a PRAC azon a véleményen van, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kockázatminimalizáló intézkedések nem lennének alkalmasak a súlyos nemkívánatos reakciók kockázatának klinikailag elfogadható szintre való csökkentésére: a neuropátia és a testsúlycsökkenés a készítményt felírók számára már jól ismert kockázat, így az ezekre vonatkozó bármely kiegészítő kommunikáció nem járulna hozzá a szer biztonságosabb használatához. Ezen felül nem áll rendelkezésre olyan adat, amely alátámasztaná az almitrin előnyösségét a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt, korlátozott indikációban (a beteg PaO₂ értéke: 55 Hgmm < PaO₂ < 65 Hgmm).

Összességében a nem gyógyult vagy szövődménnyel gyógyult kimenetellel jelentett esetek jelentős száma nem elfogadható a PRAC számára.

Hatékonyság

A fentebb említett 11 publikált klinikai vizsgálat fényében kijelenthetjük, hogy a klinikai vizsgálatokban megfigyelt hatékonysági eredmények ellentmondásosak, és az azok alapján történő extrapoláció nem lehetséges. A PRAC észrevételezte, hogy az almitrin tekintetében kedvező eredményeket észlelő klinikai vizsgálatokban az almitrin hatása túlbecsült lehetett, mivel a placebohoz képest nagyszámú beteg lépett vissza a vizsgálatból elsősorban az almitrin csoportban (Voisin és kapcsolódó nevek, 1987, valamint a klinikai vizsgálatok szinte mindegyikében).

A PRAC figyelembe vette, hogy számos publikáció szerint nem figyelhető meg a szájon át alkalmazandó almitrinnel összefüggésben klinikai előny az exacerbáció, a hospitalizáció, a terhelhetőség, a klinikai kimenetel, a túlélés, illetve az életminőség tekintetében. A tüdőfunkció tekintetében sem jelentkezett kimutatható hatás.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt egyik további kockázatminimalizáló intézkedés volt az indikáció korlátozása 55 Hgmm és 65 Hgmm közötti PaO₂ értékű betegeknel, illetve tartós oxigénterápia (LTOT) adjuváns kezelésére.

Azonban semmilyen adat nem támasztja alá a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt, korlátozott indikációt. Nem támasztják alá adatok a forgalomba hozatali engedély jogosultja által hivatkozott azon előnyt sem, miszerint a tartós oxigénterápia késleltethető almitrinnel. Az a vélemény, miszerint a tartós oxigénterápia az almitrin hatására abbahagyható, késleltethető vagy akár el is kerülhető, nem tudományos vagy klinikai bizonyítékokon alapul. Nem jelentkezett kimutatható előny, amikor e beavatkozás mellé adjuváns kezelésként almitrint használtak. A PRAC véleménye szerint az almitrin nem minősül a mortalitás csökkenésével járó LTOT kezelés alternatívájának.

A PRAC észrevételezte a pulmonális érrendszert érintő (az LTOT által a tüdő artériás nyomására gyakorolt kedvező hatással ellentétes) vazokonstriktív hatás mechanizmusával kapcsolatos bizonytalanságokat is.

Végül a PRAC észrevételezte azt is, hogy a COPD és a krónikus hipoxémia kezelésére vonatkozó, aktuális nemzetközi konszenzus (a krónikus obstruktív tüdőbetegség kezelésével kapcsolatos globális irányelv, a Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), valamint egyéb gyakorlati ajánlások) már nem hivatkozik az almitrin használatára.

A fentiek alapján a PRAC úgy döntött, hogy a rendelkezésre álló hatékonysági adatok, beleértve a kezdeti forgalomba hozatali engedély óta elérhetővé vált adatokat is, mindössze igen korlátozott hatékonyságot mutattak a szájon át alkalmazandó almitrin jóváhagyott indikációiban, amely hatékonyság nem jelentkezett a betegek számára igazolható előnyként a terápiás stratégia és a légzőszervi betegségekkel kapcsolatos tudásunk jelenlegi kontextusában.

Általános következtetés

A PRAC megállapította, hogy a szájon át alkalmazandó almitrin használata esetenként szövődményekkel kísért, súlyos nemkívánatos perifériás neuropátiás és testsúlycsökkenéses reakciókkal hozható összefüggésbe.

A PRAC figyelembe vette a neuropátia és a testsúlycsökkenés kockázatának csökkentésére céljából eddig meghozott intézkedéseket (dóziscsökkentés és szakaszos kezelési séma bevezetése). A PRAC megjegyezte, hogy a szakaszos adagolási protokoll és az alkalmazási előírás módosításai ellenére továbbra is jelentettek esetenként ismételt expozíció esetén kialakuló, súlyos neuropátiás és testsúlycsökkenéses eseteket, amelyek időnként szövődménnyel jártak.

A tárgyalások során további kockázatminimalizáló intézkedések is szóba kerültek, például a terméktájékoztató további módosításai (a javallat és az ellenjavallatok korlátozása), kommunikációs anyagok (egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató) kiadása és a gyógyszerfelírás korlátozása. A PRAC azon a véleményen van, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt kockázatminimalizáló intézkedések nem lennének alkalmasak a súlyos nemkívánatos reakciók kockázatának klinikailag elfogadható szintre való csökkentésére: a neuropátia és a testsúlycsökkenés a készítményt felírók számára már jól ismert kockázat, így az ezekre vonatkozó bármely kiegészítő kommunikáció nem járulna hozzá a szer biztonságosabb használatához. Ezen felül nem áll rendelkezésre olyan adat, amely alátámasztaná az almitrin előnyösségét a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt, korlátozott indikációban (a beteg PaO₂ értéke: 55 Hgmm < PaO₂ < 65 Hgmm).

A rendelkezésre álló hatékonysági adatokból, beleértve a kezdeti forgalomba hozatali engedély óta elérhetővé vált adatokat is, a PRAC azt a következtetést vonta le, hogy a rendelkezésre álló adatok mindössze igen korlátozott hatékonyságot mutattak a szájon át alkalmazandó almitrin jóváhagyott indikációiban, amely hatékonyság nem jelentkezett a betegek számára kimutatható előnyként a terápiás stratégia és a légzőszervi betegségekkel kapcsolatos tudásunk jelenlegi kontextusában. Mindemellett a PRAC azt is figyelembe vette, hogy a COPD kórélettani mechanizmusára és kezelésére vonatkozó ismereteink (beleértve a COPD-ben szenvedő betegek várható élettartamát is) jelentősen bővültek. Végül a PRAC észrevételezte azt is, hogy a COPD és a krónikus hipoxémia kezelésére vonatkozó, aktuális nemzetközi konszenzus (a krónikus obstruktív tüdőbetegség kezelésével kapcsolatos globális irányelv, a Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), valamint egyéb gyakorlati ajánlások) már nem hivatkozik az almitrin használatára.

Az értékelés során a forgalomba hozatali engedély jogosultja megerősítette, hogy az összes elérhető adatot rendelkezésre bocsátotta, és nem tud további adatokat biztosítani a szájon át alkalmazandó almitrin COPD-ben fellépő krónikus hipoxémia kezelésében jelentkező klinikai előnyeinek igazolására. A PRAC figyelembe vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának álláspontját.

A PRAC ezért arra a következtetésre jutott, hogy a szájon át alkalmazandó, almitrint tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja nem kedvező.

A negatív előny-kockázat profil fényében a betegeket másik kezelésre kell átállítani. A nemzeti illetékes hatóságoknak megfelelő időben kell cselekedniük a betegek egyéb kezelésre való átállításának biztosítása érdekében.

A PRAC ajánlásának indoklása

Tekintettel arra, hogy

- A PRAC figyelembe vette a farmakovigilanciái adatokon alapuló 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást a szájon át alkalmazandó, almitrint tartalmazó gyógyszerek tekintetében (lásd I. melléklet).
- A PRAC figyelembe vette a szájon át alkalmazandó, almitrint tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan a perifériás neuropátia és a testsúlycsökkenés kockázatával kapcsolatban rendelkezésre álló adatok összességét. Ilyenek voltak a tagállamok által benyújtott adatok, valamint a forgalomba hozatali engedélyek első kiadása óta publikált szakirodalmi adatok, illetve a forgalomba hozatali engedély jogosultjának válaszai.
- A PRAC megállapította, hogy a szájon át alkalmazandó almitrin használata esetenként szövődményekkel kísért, súlyos nemkívánatos perifériás neuropátiás és testsúlycsökkenéses reakciókkal hozható összefüggésbe.
- A PRAC úgy ítélte meg, hogy a már meghozott kockázatminimalizáló intézkedések (dóziscsökkentés és szakaszos adagolási séma bevezetése) hatásának értékelése és a publikált szakirodalom alapján a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt és az értékelés során megtárgyalt további kockázatminimalizáló intézkedések nem alkalmasak arra, hogy a súlyos nemkívánatos reakciók kockázatát megfelelő módon, a klinikailag elfogadható szintre csökkentsék.
- A PRAC azt állapította meg, hogy a rendelkezésre álló hatékonysági adatok, beleértve a kezdeti forgalomba hozatali engedély óta elérhetővé vált adatokat, csak igen korlátozott klinikai hatékonyságot igazolnak az almitrin jóváhagyott indikációiban.
- A PRAC figyelembe vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának azon álláspontját, hogy az összes elérhető adatot rendelkezésre bocsátotta, és nem tud további adatokat biztosítani a szájon át alkalmazandó almitrin krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) esetén jelentkező klinikai előnyeinek igazolására.
- A PRAC ezért a rendelkezésre álló adatok fényében arra a következtetésre jutott, hogy a szájon át alkalmazandó, almitrint tartalmazó gyógyszerek használata során a súlyos perifériás neuropátia és a testsúlycsökkenés mint nemkívánatos reakciók kockázata az obstruktív bronchitis-szel összefüggő, hipoxémiával járó légzési elégtelenség kezelése esetében meghaladja a korlátozott előnyöket.

A fenti okokból a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében a szájon át alkalmazandó, almitrint tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja nem kedvező.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 31. és 32. cikkével összhangban a PRAC az I. mellékletben szereplő összes gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének visszavonását javasolja.

CMDh megállapodás

A CMDh, figyelembe véve a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének (1) és (2) bekezdése értelmében a PRAC 2013. május 16-i ajánlását, megállapodott a szájon át alkalmazandó, almitrint tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek visszavonásáról.

A megállapodás végrehajtásának ütemezését a III. melléklet tartalmazza.