

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas panaikinti rinkodaros leidimus

Mokslinės išvados ir pagrindas panaikinti rinkodaros leidimus

Apsvarsčiusi Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) 2013 m. gegužės 16 d. rekomendaciją dėl geriamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra almitrino, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)), pritaria šiai toliau pateikiamai rekomendacijai:

PRAC atlikto geriamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra almitrino, mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Almitrino bimezilatas skirtas pacientams, kuriems nustatytas su obstrukciniu bronchitu susijęs kvėpavimo nepakankamumas su hipoksemija.

Pirmąkart geriamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra almitrino, rinkodaros ES leidimas suteiktas Prancūzijoje 1982 m. gruodžio 10 d. Šiuo metu šių preparatų rinkodaros leidimai galioja trijose ES valstybėse narėse (Prancūzijoje, Lenkijoje ir Portugalijoje), o jais prekiaujama tik Prancūzijoje ir Lenkijoje (geriamųjų vaistinių preparatų su almitrinu, kurių rinkodaros leidimai galioja ES, sąrašą rasite I priede).

2012 m. lapkričio 27 d. Prancūzija, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu, informavo Europos vaistų agentūrą apie savo ketinimus peržiūrėti geriamojo almitrino naudos ir rizikos gydant lėtines kvėpavimo sistemos ligas santykį; apie tai susimąstyta įvertinus su farmakologiniu budrumu susijusius duomenis.

Prancūzijoje geriamieji vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra almitrino, atidžiai stebimi dėl jų sukeltos rimtos nepageidaujamos reakcijos. Dauguma užregistruotų reakcijų – tai periferinės neuropatijos ir svorio sumažėjimo atvejai. Siekdama sumažinti šių su geriamuoju almitrinu siejamų nepageidaujamų reakcijų pavojų, Prancūzija įgyvendino kelias nacionalines reguliavimo priemones. 2012 m. lapkričio mėn. Prancūzijos nacionalinė kompetentinga institucija nusprendė, kad nepaisant įgyvendintų rizikos mažinimo priemonių, klinikinėje praktikoje pirmiau minėti pagrindiniai nerimą keliantys saugumo klausimai nėra visiškai kontroliuojami. Tokia išvada buvo pagrįsta tuo, kad nepaisant įgyvendintų rizikos mažinimo priemonių (iš pradžių patvirtinta rekomendacija dėl sekvencinio vartojimo plano ir dozės koregavimo, vėliau – nustatytos kontraindikacijos ir įspėjimai), 2003 m. rugsėjo mėn.–2012 m. lapkričio mėn. ir toliau buvo gaunama pranešimų apie periferinės neuropatijos atvejus. Be to, Prancūzija turėjo abejonių dėl almitrino naudos jį vartojant pagal patvirtintas indikacijas.

Saugumas

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis ir po vaisto pateikimo rinkai sukaupta patirtimi, du pagrindiniai su almitrinu susiję nerimą keliantys saugumo klausimai yra periferinė neuropatija ir svorio sumažėjimas. Po pirminio rinkodaros leidimo suteikimo buvo įgyvendinta rizikos mažinimo priemonių (sumažinta vaisto dozė ir įgyvendintas sekvencinis gydymo planas).

Šiuo metu, taikant ilgalaikį gydymą, almitrino bimezilata rekomenduojama vartoti 50–100 mg paros dozėmis, o pacientams, kurių svoris mažesnis nei 50 kg, neviršijant 50 mg per parą dozės. Po 3 mėnesių trukmės gydymo rekomenduojama sekvencinio pobūdžio palaikomoji terapija – kas 2 mėnesius gydymo 1 mėnesio trukmės pertrauka.

Klinikinių tyrimų duomenys

Geriamasis almitrinas buvo tiriamas atliekant keletą klinikinių tyrimų. Atliekant veiksmingumo ir saugumo peržiūrą, iš klinikinių tyrimų su lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergančiais pacientais buvo pasirinkti tik tie tyrimai, kurių metu terapinėmis almitrino dozėmis ne mažiau kaip 3 mėnesius buvo gydoma daugiau kaip 30 pacientų. Peržiūrėta iš viso 11 leidiniuose paskelbtų klinikinių tyrimų, kurių duomenys buvo gauti po pirminio rinkodaros leidimo suteikimo. Iš viso šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 2036 pacientai (1 380 – almitrino, 656 – placebo atšakoje). Pirmuosiuose tyrimuose, kurių metu taikytas ne sekvenčinis gydymas, dalyvavo 1 670 pacientų (1006 pacientai tirti pagal abipusiai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo modelį). Paskutiniuose tyrimuose, kurie buvo atliekami taikant sekvenčią gydymą ir pagal abipusiai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo modelį, dalyvavo 366 pacientai. Gydymas buvo tęsiamas iki 2 metų.

Atliekant leidiniuose paskelbtus klinikinius tyrimus, kurių metu pacientai vaistą vartojo nuolat¹²³⁴⁵⁶⁷, periferinės neuropatijos ir svorio sumažėjimo atvejai nustatyti tyrimą tęsiant daugiau kaip 3 mėnesius, o tai rodo, kad nuolatinio vaisto vartojimo trukmė turėjo įtakos šių nepageidaujamų reakcijų atsiradimui.

Nuolat vartotos 100–200 mg almitrino dozės buvo susijusios su didesniu, nei placebo grupėje, nepageidaujamų reiškinių ir pacientų pasitraukimo iš tyrimo atvejų skaičiumi.

Be periferinės neuropatijos su neįprastais pojūčiais apatinėje galūnėje ar parestezija bei iki 6 % svorio sumažėjimo, publikacijose, kuriose pateikta informacija apie klinikinius tyrimus, kurių metu pacientai šį vaistą vartojo nuolat, toliau nurodyti nepageidaujami reiškiniai taip pat buvo dažnesni almitrino grupėse:

- kvėpavimo sistemos reiškiniai, daugiausia dėl kvėpavimo judesių įsisąmoninimo;
- virškinimo sistemos reiškiniai (pykinimas, deginimo pojūtis, sunkumo pojūtis viršutinėje vidurinėje pilvo dalyje, dispepsija);
- centrinės nervų sistemos reiškiniai (miego sutrikimai, kaip antai nemiga, mieguistumas, ažitacija, nerimas, palpitacijos, galvos svaigimas).

Remiantis turimomis klinikinių tyrimų⁸⁹¹⁰¹¹, kurių metu taikytas sekvenčinis gydymo planas (t. y. po dviejų gydymo mėnesių daryta mėnesio trukmės pertrauka), publikacijomis, daugumoje

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., Ivicic A., Todic 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)

publikacijų nurodyta, kad ir toliau iš tyrimų daugiausia pasitraukė būtent almitrino grupių pacientai (lyginant su placebo grupėmis).

Spontaniniai pranešimai

Be klinikinių tyrimų publikacijų, PRAC peržiūrėjo rinkodaros leidimo turėtojo pateiktus duomenis, surinktus po vaisto pateikimo rinkai.

Kalbant apie periferinę neuropatiją, nuo preparato pateikimo rinkai (nuo 1983 m. iki 2012 m. gruodžio mėn.) spontaniškai pranešta apie iš viso 2304 periferinės neuropatijos atvejus, nustatytus almitriną vartojusiems pacientams. Spontaninių pranešimų apie periferinę neuropatiją gaunama net ir taikant sekvencinį vartojimo planą. 2003 m. rugsėjo mėn.–2012 m. gruodžio mėn. užregistruota 20 periferinės neuropatijos atvejų, o tai leidžia manyti, kad rizikos mažinimo priemonėmis neįmanoma užkirsti kelio šioms reakcijoms. Rinkodaros leidimo turėtojo nurodytas pranešimų apie periferinę neuropatiją skaičiaus sumažėjimas tikriausiai daugiausia susijęs su per pastaruosius 10 metų sumažėjusiomis šio vaisto pardavimo apimtėmis.

Iš pateiktos informacijos apie pacientų gydymo rezultatus matyti, kad iš visų pasaulyje užregistruotų atvejų, didelė pacientų dalis nepasveiko arba pasveiko, tačiau jiems pasireiškė tam tikros pasekmės (489 atvejais iš 2304 užregistruotų, t. y. 21,2 %). PRAC atkreipė dėmesį, kad dauguma periferinės neuropatijos atvejų, kurie buvo užregistruoti 2003 m. rugsėjo mėn.–2012 m. gruodžio mėn., pacientai nepasveiko arba pasveiko, bet jaučia tam tikras pasekmes. Net jei periferinės neuropatijos atvejus tarp LOPL ir susijusiomis ligomis sergančių pacientų laikytume iškraipančiuoju veiksmu, po vaisto pateikimo rinkai užregistruoti teigiamų pakartotinės provokacijos almitrinu rezultatų atvejai aiškiai patvirtina priežastinį almitrino ryšį su periferinės neuropatijos atvejais.

Kalbant apie svorio sumažėjimą, po vaisto pateikimo rinkai nustatyti 795 tokie atvejai, kai kurie iš jų buvo sunkūs. Vidutinis laikas iki šio nepageidaujamo reiškinio užregistruotais atvejais buvo 5 mėnesiai, tačiau šis laikas kiekvienu atveju skyrėsi ir svyravo nuo 15 dienų iki 2,5 metų. 50 % iš šių atvejų buvo pranešta ir apie neuropatiją. PRAC atkreipė dėmesį, kad užfiksavus svorio sumažėjimą, 90,9 % atvejų gydymas almitrinu buvo nutrauktas.

Pagal pateiktą informaciją apie gydymo rezultatus atrodo, kad iš 2003 m. rugsėjo mėn.–2012 m. gruodžio mėn. užregistruotų atvejų, didelė dalis pacientų (5 atvejais iš 7 užregistruotų) nepasveiko.

Kvėpavimo nepakankamumu sergantiems pacientams nustatytas svorio sumažėjimas yra progresuojantis nepageidaujamas reiškinys. Tačiau PRAC atkreipė dėmesį, kad vartojant almitriną svorio sumažėjimas gali būti spartesnis ir pasireikšti sunkesne forma, nei paprastai, kai sergama lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu. Vien hipoksemija negalima paaiškinti tokio didelio svorio sumažėjimo, apie kurio atvejus buvo pranešta vartojant almitriną. Šis nepageidaujamas reiškinys

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)

taip pat buvo aiškiai atpažintas atliekant tyrimus, kurių metu didelėmis dozėmis vartojamas almitrinas buvo lyginamas su placebo.

Remdamasis pirmiau pateikta informacija, PRAC laikėsi nuomonės, kad geriamojo almitrino vartojimas susijęs su rimtomis nepageidaujamomis reakcijomis – periferine neuropatija ir svorio sumažėjimu – kurios kai kuriais atvejais turi tam tikrų pasekmių.

Be to, PRAC atkreipė dėmesį, kad šių 2 nepageidaujamų reakcijų mechanizmas tebėra nežinomas. Rinkodaros leidimo turėtojas niekada neatliko tyrimų ar klinikinių tyrimų, kad nustatytų ir (arba) dokumentais pagrįstų šių nepageidaujamų reiškinių veikimo mechanizmą. Rinkodaros leidimo turėtojas nepateikė jokių leidiniuose paskelbtų duomenų apie tai, kaip tiksliai veikia almitrinas pasireiškiant šiems nepageidaujamiems reiškiniams.

Taip pat buvo sunerimta dėl galimos kepenų, tulžies pūslės ir latakų bei odos sutrikimų ir citopenijos rizikos vartojant geriamąjį almitriną.

Apskritai, remdamasis turimais leidiniuose paskelbtais ir spontanių pranešimų duomenimis, PRAC laikosi nuomonės, kad almitrino vartojimas susijęs su rimtais periferinės neuropatijos, kuri kai kuriais atvejais pasireiškė ir po pakartotinės provokacijos šiuo vaistu, ir svorio sumažėjimo atvejais. Nepaisant rizikos mažinimo priemonių, kurios taikomos jau kelerius metus, vis dar užregistruojama svarbių svorio sumažėjimo ir periferinės neuropatijos atvejų, po kurių pacientai gali nepasveikti arba justis tam tikras pasekmes. Tolesnės rizikos mažinimo priemonės, kurias pasiūlė rinkodaros leidimo turėtojas, kaip antai papildomi preparato informacinių dokumentų pakeitimai (indikacijos apribojimas ir kontraindikacijos), informavimui skirta medžiaga (pranešimas sveikatos priežiūros specialistams) ir ribotas vaisto išrašymas (vaistą išrašant pneumologams arba ligininėje, vaistas skiriamas ne ilgesniam kaip mėnesio laikotarpiui) taip pat buvo aptartos diskusijų metu. Remdamasis paskelbtos literatūros ir po vaisto pateikimo rinkai sukauptais duomenimis, PRAC laikosi nuomonės, kad rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių nepakaktų, siekiant veiksmingai sumažinti rimtų nepageidaujamų reakcijų riziką iki kliniškai priimtino lygio – papildomas pranešimas apie neuropatijos ir svorio sumažėjimo riziką, apie kurią vaistus išrašantys gydytojai jau gerai žino, nepadėtų užtikrinti saugesnio preparato vartojimo. Be to, nėra jokių duomenų, kurie patvirtintų almitrino naudą jį vartojant pagal rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytą apribotą indikaciją (pacientai, kurių kraujyje dalinis deguonies slėgis (PaO₂) yra nuo 55 iki 65 mmHg).

Apskritai, PRAC nuomone, didelis atvejų, kai po gydymo pacientai nepasveiko arba pasveiko, bet pajuto tam tikras pasekmes, skaičius yra nepriimtinas.

Veiksmingumas

Atsižvelgiant į 11 pirmiau minėtų leidiniuose paskelbtų klinikinių tyrimų, pripažįstama, kad su veiksmingumu susiję skirtingų klinikinių tyrimų rezultatai prieštarauja vieni kitiems ir jų negalima ekstrapoliuoti. PRAC atkreipė dėmesį, kad atliekant klinikinius tyrimus, kurių rezultatai buvo palankūs almitrinui, šio vaisto poveikis galėjo būti pervertintas, nes dauguma atvejų daug pacientų pasitraukė būtent iš almitrino grupės (lyginant su placebo grupe) (*Voisin et al* (1987) atliktame ir daugumoje kitų klinikinių tyrimų).

PRAC teigimu, daugelyje publikacijų pateikiama informacija, jog vertinant pagal paūmėjimo ar hospitalizavimo atvejus, fizinį pajėgumą, klinikinius gydymo rezultatus, išgyvenamumą ar gyvenimo kokybę, klinikinės geriamojo almitrino naudos nepavyko įrodyti. Jokio poveikio plaučių funkcinėi būklei taip pat nenustatyta.

Viena iš rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytų tolesnių rizikos mažinimo priemonių buvo apribota almitrino indikacija, pagal kurią vaistas būtų skiriamas pacientams, kurių PaO₂ yra nuo 55 iki 65 mmHg, arba kaip adjuvantinė gydymo priemonė taikant ilgalaikę deguonies terapiją (IDT).

Tačiau rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlyta apribota indikacija nepatvirtinta jokiais duomenimis. Be to, rinkodaros leidimo turėtojo deklaruojama almitrino nauda, t. y. kad vartojant šį vaistą, deguonies terapiją galima pradėti taikyti vėliau, nepagrįsta papildomais duomenimis. Idėja, kad vartojant almitriną, galima nutraukti ar vėlesniam laikui atidėti deguonies terapiją arba netgi jos išvengti, nepagrįsta jokiais moksliniais ar klinikiniais įrodymais. Almitriną vartojant kaip adjuvantinę gydymo priemonę taikant minėtą intervencinę procedūrą, jokios naudos įrodyti nepavyko. PRAC laikosi nuomonės, kad almitrino negalima laikyti IDT, kurią taikant pavyko sumažinti pacientų mirtingumą, alternatyva.

PRAC atkreipė dėmesį į neaiškumus, susijusius su veikimo mechanizmais, dėl kurių susitraukia plaučių kraujagyslės (tai yra priešingybė naudingam IDT poveikiui spaudimui plaučių arterijose).

Galiausiai PRAC atkreipė dėmesį, kad dabartiniame tarptautiniame konsensuse dėl LOPL ir lėtinės hipoksemijos gydymo (Visuotinė obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva ir kitos praktinės rekomendacijos, angl. *Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) and other practical recommendation*) gydymas almitrinu jau nebeminimas.

Remdamasi pirmiau minėta informacija, PRAC laikėsi nuomonės, kad turimi veiksmingumo duomenys, įskaitant duomenis, kurie gauti po pirminio rinkodaros leidimo suteikimo, patvirtina tik labai nedidelį pagal patvirtintas indikacijas vartojamo geriamojo almitrino klinikinį veiksmingumą, todėl, atsižvelgiant į šiuo metu taikomą gydymo strategiją ir žinias, įgytas gydant kvėpavimo sistemos ligas, šių duomenų negalima vertinti kaip naudos pacientams įrodymų.

Bendroji išvada

PRAC laikėsi nuomonės, kad geriamojo almitrino vartojimas susijęs su rimtomis nepageidaujamomis reakcijomis – periferine neuropatija ir svorio sumažėjimu – kurios kai kuriais atvejais turi tam tikrų pasekmių.

PRAC apsvarstė jau įgyvendintas rizikos mažinimo priemones neuropatijos ir svorio sumažėjimo rizikai sumažinti (sumažinta vaisto dozė ir įgyvendintas sekvencinis gydymo planas). PRAC atkreipė dėmesį, kad nepaisant sekvencinio dozavimo režimo ir preparato charakteristikų santraukos pakeitimų, ir toliau buvo gaunama pranešimų apie rimtus neuropatijos ir svorio sumažėjimo atvejus, įskaitant kai kuriuos atvejus, kai buvo nustatyti teigiami pakartotinės provokacijos rezultatai ir kartais pasireiškė tam tikros pasekmės.

Tolesnės rizikos mažinimo priemonės, kaip antai papildomi preparato informacinių dokumentų pakeitimai (indikacijos apribojimas ir kontraindikacijos), informavimui skirta medžiaga (pranešimas sveikatos priežiūros specialistams) ir ribotas vaisto išrašymas taip pat buvo aptartos diskusijų metu. PRAC laikosi nuomonės, kad rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių nepakaktų, siekiant veiksmingai sumažinti rimtų nepageidaujamų reakcijų riziką iki kliniškai priimtino lygio – papildomas pranešimas apie neuropatijos ir svorio sumažėjimo riziką, apie kurią vaistus išrašantys gydytojai jau gerai žino, nepadėtų užtikrinti saugesnio preparato vartojimo. Be to, nėra jokių duomenų, kurie patvirtintų almitrino naudą jį vartojant pagal rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytą apribotą indikaciją (pacientai, kurių PaO₂ yra nuo 55 iki 65 mmHg).

Peržiūrėjęs turimus veiksmingumo duomenis, įskaitant duomenis, kurie gauti po pirminio rinkodaros leidimo suteikimo, PRAC priėjo prie išvados, kad turimi duomenys patvirtinta tik labai nedidelį pagal patvirtintas indikacijas vartojamo geriamojo almitrino veiksmingumą, todėl, atsižvelgiant į šiuo metu taikomą gydymo strategiją ir žinias, įgytas gydant kvėpavimo sistemos ligas, šių duomenų negalima vertinti kaip naudos pacientams įrodymų. Be to, PRAC taip pat atkreipė dėmesį, kad šiuo metu sukaupta gerokai daugiau žinių apie fiziopatologinį mechanizmą ir LOPL gydymą (įskaitant gyvenimo trukmę sergant LOPL). Galiausiai PRAC atkreipė dėmesį, kad dabartiniame tarptautiniame konsensuse dėl LOPL ir lėtinės hipoksemijos gydymo (Visuotinė obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva ir kitos praktinės rekomendacijos) gydymas almitrinu jau nebeminimas.

Vertinimo metu rinkodaros leidimo turėtojas patvirtino, kad buvo pateikti visi turimi duomenys ir kad jis negalės pateikti daugiau duomenų klinikinei geriamojo almitrino naudai gydant LOPL sergantiems pacientams išsivysčiusią hipoksemiją įrodyti. PRAC atsižvelgė į šią rinkodaros leidimo turėtojo poziciją.

Todėl PRAC priėjo prie išvados, kad geriamųjų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra almitrino, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Atsižvelgiant į neigiamą naudos ir rizikos santykį, pacientams teks pereiti prie kitų terapijos rūšių. Nacionalinės kompetentingos institucijos turėtų laiku imtis tam tikrų priemonių, kurios suteiktų galimybę pacientams taikomą gydymą pakeisti alternatyviomis terapijos rūšimis.

PRAC rekomendacijos pagrindas

Kadangi

- PRAC apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl geriamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra almitrino (žr. I priedą), kuri buvo pradėta dėl farmakologinio budrumo duomenų;
- PRAC apsvaustė visus turimus duomenis apie geriamuosius preparatus su almitrinu, susijusius su periferinės neuropatijos ir svorio sumažėjimo pavojumi. Tai buvo valstybių narių pateikti ir paskelbtos literatūros duomenys, kurie gauti po pirminių rinkodaros leidimų suteikimo, bei rinkodaros leidimo turėtojo atsakymas;
- PRAC nuomone, geriamojo almitrino vartojimas susijęs su rimtomis nepageidaujamomis reakcijomis – periferine neuropatija ir svorio sumažėjimu – kurios kai kuriais atvejais turi tam tikrų pasekmių;
- remdamasis jau įgyvendintų rizikos mažinimo priemonių (sumažinta vaisto dozė ir įgyvendintas sekvencinis gydymo planas) poveikio vertinimu ir paskelbta literatūra, PRAC laikėsi nuomonės, jog rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytų ir vertinimo metu aptartų papildomų rizikos mažinimo priemonių nepakaktų siekiant veiksmingai sumažinti nepageidaujamų reakcijų riziką iki kliniškai priimtino lygio;
- PRAC laikėsi nuomonės, jog turimi veiksmingumo duomenys, įskaitant duomenis, kurie gauti po pirminio rinkodaros leidimo suteikimo, patvirtina tik labai nedidelį pagal patvirtintas indikacijas vartojamo almitrino klinikinį veiksmingumą;
- PRAC atsižvelgė į rinkodaros leidimo turėtojo poziciją, kad buvo pateikti visi turimi duomenys ir kad nėra galimybės pateikti papildomų duomenų klinicinei geriamojo almitrino naudai gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (LOPL) įrodyti;
- todėl, atsižvelgdamas į turimus duomenis, PRAC padarė išvadą, kad rimtų nepageidaujamų reakcijų – periferinės neuropatijos ir svorio sumažėjimo – kurios siejamos su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra almitrino, vartojimu gydant su obstrukciniu bronchitu susijusį kvėpavimo nepakankamumą su hipoksemija, rizika yra didesnė už šių preparatų teikiamą nedidelę naudą.

Dėl šių priežasčių PRAC priėjo prie išvados, kad pagal Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnį geriamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra almitrino, naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 31 ir 32 straipsniais, PRAC rekomenduoja panaikinti visų I priede nurodytų vaistinių preparatų rinkodaros leidimus.

CMD(h) susitarimas

Apvarstę PRAC 2013 m. gegužės 16 d. rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 1 ir 2 dalis, CMD(h) nariai susitarė panaikinti geriamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra almitrino, rinkodaros leidimus.

Šio susitarimo įgyvendinimo tvarkaraštis pateikiamas III priede.