

Anness II

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għar-revoka
tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għar-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Is-CMDh, wara li qies ir-rakkomandazzjoni tal-PRAC tas-16 ta' Mejju 2013 fir-rigward tal-prodotti mediċinali għall-użu orali li fihom l-almitrina, jaqbel mar-rakkomandazzjoni fiha kif iddikjarat hawn taħt:

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali għall-użu orali li fihom l-almitrina mill-PRAC

Il-bismesilat tal-almitrina hija indikats għal pazjenti b'insuffiċjenza respiratorja b'livell baxx ħafna ta' ossiġnu fid-demem (ipossjemija) relatata ma' bronkite ostruttiva.

L-ewwel Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-suq fl-UE ngħatat fi Franza fl-10 ta' Diċembru 1982. Prodotti mediċinali għall-użu orali li fihom l-almitrina bħalissa huma awtorizzati fi 3 Stati Membri Ewropej (Franza, il-Polonja u l-Portugall) u mqiegħda fis-suq biss fi Franza u l-Polonja (ara l-Anness I għal-lista ta' prodotti mediċinali għall-użu orali li fihom l-almitrina awtorizzati fl-UE).

Fis-27 ta' Novembru 2012, Franza infurmat lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, b'mod mal-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, bil-ħsieb tagħha li tirrevedi l-bilanċ benefiċċji-riskji tal-almitrina għall-użu orali fil-kura ta' mard respiratorju kroniku minħabba valutazzjoni tad-dejta relatata mal-farmakoviġilanza.

Fi Franza, prodotti mediċinali għall-użu orali li fihom l-almitrina kienu taħt monitoraġġ mill-qrib minħabba reazzjonijiet avversi severi. Ir-reazzjonijiet irrapportati kienu jikkonsistu prinċipalment minn newropatija periferali u telf ta' piż. Franza ħadet għadd ta' azzjonijiet regolatorji nazzjonali biex tnaqqas ir-riskju ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi assoċjati mal-almitrina għall-użu orali. F'Novembru 2012 l-Awtorità Nazzjonali Kompetenti Franciża qieset li minkejja l-miżuri favur il-minimizzazzjoni tar-riskji li hemm fis-seħħ, it-tħassib dwar is-sigurtà msemmi hawn fuq ma kienx ikkontrollat għal kollox fil-prattika klinika. Dan kien appoġġjat mill-fatt li minn Settembru 2003 sa Novembru 2012, minkejja l-miżuri fis-seħħ favur il-minimizzazzjoni implimentati (rakkomandazzjoni għal skema sekwenzjali ta' għoti u l-aġġustament inizjali tad-doża, segwit minn kontraindikazzjonijiet u twissijiet), il-każi ta' newropatija periferali komplew jiġu rrapportati. Barra dan, Franza kellha tħassib fir-rigward tal-benefiċċju tal-almitrina fl-indikazzjonijiet approvati tagħha.

Sigurtà

Abbażi tad-dejta minn studji kliniċi u l-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq, iż-żewġ fatturi ta' tħassib ewlenin dwar is-sigurtà tal-almitrina huma newropatija periferali u telf ta' piż. Il-miżuri favur il-minimizzazzjoni tar-riskji (it-tnaqqis tad-doża u l-implimentazzjoni ta' skema ta' kura sekwenzjali) ġew implimentati sa mill-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq.

L-użu fit-tul tal-bismesilat tal-almitrina bħalissa huwa rakkomandat f'livell ta' doża ta' 50 sa 100 mg kuljum b'limitazzjoni tad-doża f'50 mg kuljum għal pazjenti b'piż tal-ġisem ta' anqas minn 50 kg. Wara 3 xhur kura, tiġi rakkomandata terapija ta' manteniment tat-tip sekwenzjali: intervall ta' xahar 1 għal kull xahrejn kura.

Dejta minn provi kliniċi

L-almitrina għall-użu orali kieet studjata f'bosta studji kliniċi. Fost l-istudji kliniċi fuq pazjenti b'Mard Pulmonari Ostruttiv Kroniku (COPD), kienu daww biss b'aktar minn 30 pazjent li kienu qed jingħataw kura b'doži terapewtiċi tal-almitrina tul mill-anqas 3 xhur illi ntgħażlu għall-ħarsa ġenerali tal-effikaċja u s-sigurtà. Ġew riveduti total ta' 11-il studju kliniku ppubblikati li kienu saru disponibbli wara l-Awtorizzazzjoni inizjali għat-Tqegħid fis-Suq. B'kollox, f'dawn il-provi kliniċi ħadu sehem 2036 pazjent (1380 bl-almitrina,

656 bi placebo). Fl-ewwel provi, li saru b'kura mhux sekwenzjali, ħadu sehem 1670 pazjent (1006 segwew disinn bi blindaġġ doppju, ikkontrollat bi placebo). Fl-aħħar provi, li saru b'kura sekwenzjali u li segwew disinn bi blindaġġ doppju u kkontrollat bi placebo, ħadu sehem 366 pazjent. It-tul tal-kura dam sa sentejn.

Fi studji kliniċi ppubblikati b'għoti kontinwu¹²³⁴⁵⁶⁷, instabu newropatiji periferali u telf ta' piż meta l-istudju kien itwal minn 3 xhur, li jindikaw li t-tul ta' esponiment kontinwu kellu sehem fl-iżvilupp tagħhom.

Id-dozi ta' 100-200 mg tal-almitrina mogħtija b'mod kontinwu kienu assoċjati ma' incidenza oġġla ta' avvenimenti avversi u rtirar apparagun mal-placebo.

Minbarra newropatiji periferali b'sensazzjoni abnormali fir-riglejn jew parasteżija u telf ta' piż sa -6%, fil-pubblikazzjonijiet li rrapportaw studji kliniċi b'għoti kontinwu, l-episodji avversi li ġejjin kienu wkoll aktar frekwenti fil-gruppi tal-almitrina:

- Episodji respiratorji, prinċipalment minħabba l-għarfien ta' movimenti respiratorji
- Avvenimenti diġestivi (nawżja, sensazzjoni ta' ħruq u sensazzjoni ta' toqol epigastriku, dispepsja),
- Episodji tas-sistema nervuża ċentrali (disturbi fl-irqad b'hal insomnija, ngħas, aġitazzjoni, anzjetà, palpazzjonijiet, sturdament)

Abbażi tal-pubblikazzjonijiet disponibbli ta' studji kliniċi bi skema ta' kura sekwenzjali⁸⁹¹⁰¹¹ (jiġifieri xahrejn kura segwiti minn xahar ta' interruzzjoni tal-kura), ir-rata ta' rtirar baqgħet predominanti fil-gruppi tal-almitrina apparagun mal-gruppi tal-placebo fil-maġġoranza tal-pubblikazzjonijiet.

Rapporti spontanji

Minbarra l-pubblikazzjonijiet ta' studji kliniċi, il-PRAC irreveċa dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq pprovduta mill-MAH.

Fir-rigward ta' newropatija periferali, sa mit-tnedija tal-prodott (mill-1983 sa Diċembru 2012) total ta' 2304 każi ta' newropatija periferali kienu rrapportati b'mod spontanju f'pazjenti esposti għall-almitrina. Rapporti spontanji ta' newropatiji periferali jippersistu anke wara l-introduzzjoni ta' skema ta' għoti

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., Todric 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)

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)

sekwenzjali. Matul il-perjodu Settembru 2003 sa Diċembru 2012, kienu rrapportati 20 każ ta' newropatiji periferali, li jissuġġerixxu li l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji mhumiex kapaċi jevitaw l-okkorrenza ta' dawn ir-reazzjonijiet. It-tnaqqis fir-rapportar ta' newropatija periferali msemmija mill-MAH, aktarx hija prinċipalment relatata ma' tnaqqas fil-bejgħ tal-prodott matul l-aħħar 10 snin.

Globalment, proporzjon importanti ta' każi kellhom eżitu rrapportat bħala li ma rkuprawx jew irkupraw b'konsegwenzi negattivi (489 każ mill-2304 irrapportata, jiġifieri 21.2%). Il-PRAC innota li ħafna mill-każi ta' newropatiji periferali rrapportati minn Settembru 2003 sa Diċembru 2012 ma kinux irkupraw jew irkupraw b'konsegwenzi negattivi. Anke jekk l-okkorrenza ta' newropatija periferali f'pazjenti b'COPD b'kundizzjonijiet assoċjati tista' titqies bħala fattur li jfixkel, waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq l-okkorrenza ta' każi fejn is-sintomi reġġu tfacċaw meta l-almitrina reġġet ingħatat hija ferm favur relazzjoni kawżali bejn l-almitrina u newropatiji periferali.

Rigward it-telf ta' piż, kienu rrapportati 795 każ sa mit-tnedija, xi wħud minnhom severi. Il-żmien medju għall-bidu għall-każi rrapportati kien ta' 5 xhur imma ż-żmien tal-bidu kien varjabbli b'firxa minn 15-il ġurnata għal 2,5 snin. F'50% tal-każi kienet ukoll irrapportata newropatija. Il-PRAC innota li t-telf ta' piż irrapportat wassal għall-waqfien mit-tehid tal-almitrina f'90,9% tal-każi.

Matul il-perjodu minn Settembru 2003 sa Diċembru 2012 jidher li proporzjon importanti ta' każi ġew irrapporti bħala li ma rkuprawx (5 każi mis-7 rrapportati).

It-telf ta' piż osservat f'pazjenti b'insuffiċjenza respiratorja huwa progressiv. Madankollu l-PRAC innota li t-telf ta' piż irrapportat bl-almitrina jista' jiġri b'mod aktar mgħaġġel u jista' jkun aktar sever minn dak komunement osservat f'insuffiċjenza respiratorja kronika. Livell baxx ħafna ta' ossiġnu fid-demm waħdu mhuwiex biżżejjed biex jispjega t-telf ta' piż sever irrapportat bl-almitrina. Dan l-effett avvers kien ukoll rikonoxxut b'mod ċar fil-provi li qabblu l-almitrina f'dożi għoljin ma' placebo.

Abbażi ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC qies li l-użu tal-almitrina orali huwa assoċjat ma' reazzjonijiet avversi serji ta' newropatija periferali u telf ta' piż xi kultant b'konsegwenzi negattivi.

Barra minn hekk, il-PRAC innota li l-mekkaniżmu ta' dawn iż-żewġ reazzjonijiet avversi jibqa' mhux magħruf. Il-MAH qatt ma wettaq provi jew investigazzjonijiet biex jiddokumenta/jistabilixxi l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' dawn l-avvenimenti avversi. Il-MAH ma pprova l-ebda dejta ppubblikata li tiffoka fuq il-mekkaniżmu propju tal-almitrina fl-okkorrenza ta' dawn l-episodji avversi.

Tqajjem ukoll tħassib fir-rigward tar-riskji potenzjali ta' disturbi fil-fwied u fil-marrara, disturbi fil-ġilda u ċitopenija bl-użu tal-almitrina orali.

B'mod ġenerali, abbażi tad-dejta ppubblikata disponibbli u d-dejta minn rapporti spontanji, il-PRAC iqis li l-użu tal-almitrina huwa assoċjat ma' każi serji ta' newropatija periferali, xi wħud minnhom fejn is-sintomi reġġu tfacċaw meta reġġet ingħatat, u telf ta' piż. Telf importanti ta' piż u newropatiji periferali li potenzjalment jistgħu ma jirkuprawx jew iwasslu għal konsegwenzi negattivi, għadhom qed jiġu rrapportata bl-almitrina minkejja l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji li ilhom fis-seħħ bosta snin. Miżuri ulterjuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji, kif propost mill-MAH, bħal emendi addizzjonali għall-informazzjoni dwar il-prodott (restrizzjoni tal-indikazzjoni u kontraindikazzjonijiet), materjal ta' komunikazzjoni u preskrizzjoni ristretta (restrizzjoni għal xahar għal pnevmoloġisti u l-użu ġo sptar) tqiesu wkoll matul id-diskussjonijiet. Abbażi tad-dokumentazzjoni ppubblikata u d-dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq, il-PRAC huwa tal-opinjoni li l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji proposti mill-MAH mhumiex se jkun kapaċi jnaqqsu r-riskji b'mod xieraq ta' reazzjonijiet avversi severi għal livell klinikament aċċettabbli: kwalunkwe komunikazzjoni addizzjonali dwar ir-riskji ta' newropatiji u telf ta' piż, diġà magħrufa sew minn min jippreskrivi, mhijiex se tikkontribwixxi għall-użu aktar sigur tal-prodott. Barra minn hekk, ma hemm l-ebda dejta disponibbli li tappoġġa xi benefiċċju tal-almitrina fl-indikazzjoni ristretta proposta mill-MAH (pazjent b'PaO₂: 55 mmHg < PaO₂ < 65 mmHg).

B'mod ġenerali, għadd sinifikanti ta' każi b'eżiti rrapportati bħala li ma rkuprawx jew irkupraw b'konsegwenzi negattivi mhuwiex aċċettabbli għall-PRAC.

Effikaċja

Fid-dawl tal-11-il studju kliniku ppubblikat msemmija hawn fuq, huwa rikonoxxut li r-riżultati tal-effikaċja fost l-istudji kliniċi huma kontradittorji u li l-estrapolazzjonijiet mhumiex fattibbli. Il-PRAC innota li fil-provi kliniċi b'riżultati favur l-almitrina, l-effett tal-almitrina seta' kien sopravvalutat peress li kien hemm rata għolja ta' pazjenti li rtiraw b'mod predominanti fil-grupp tal-almitrina apparagun ma' placebo (Voisin u al, 1987 u f'ħafna mill-provi kliniċi).

Il-PRAC qes li ħafna mill-pubblikazzjonijiet irrapportaw li l-benefiċċju kliniku tal-almitrina orali ma setax jittqies f'termini ta' aggravamenti jew dħul l-isptar, kapaċità ta' eżerċizzju, riżultat kliniku, sopravivenza, jew kwalità tal-ħajja. Ma kien osservat l-ebda effett fuq l-istatus funzjonali pulmonari.

Waħda mill-miżuri ulterjuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji proposta mill-MAH kienet indikazzjoni ristretta f'pazjenti b'PaO₂ bejn 55 mmHg u 65 mmHg jew bħala kura miżjuda ma' Terapija fit-Tul bl-Ossigenu (LTOT).

Madankollu, l-ebda dejta ma tappoġġa l-indikazzjoni ristretta proposta mill-MAH. Barra minn hekk, il-benefiċċju ddikjarat mill-MAH li terapija fit-tul bl-ossigenu tista' tiġi ttardjata bl-almitrina ma ġiex sostanzjat b'dejta ta' appoġġ. Il-kunsiderazzjoni li t-terapija bit-tul bl-ossigenu tista' titwaqqaf, tiġi ttardjata jew anke tiġi evitata bl-almitrina mhijiex ibbażata fuq evidenza xjentifika jew klinika. Meta l-almitrina intużat bħala żieda ma' dak l-intervent ma ntwera l-ebda benefiċċju. Il-PRAC huwa tal-opinjoni li l-almitrina ma tistax ittqies bħala alternattiva għal LTOT li għaliha inkisbet tnaqqis fil-mortalità.

Il-PRAC innota l-inċertezzi relatati mal-mekkanizmu ta' azzjoni li jimplikaw il-vażokostrizzjoni tal-vaskulatura pulmonari (li huwa l-kuntrarju għall-effett benefiċċjali ta' LTOT fuq il-pessjoni arterjali pulmonari).

Fl-aħħar nett il-PRAC innota li l-kunsens internazzjonali attwali għall-ġestjoni ta' COPD u ipossjemija kronika (inizjattiva Globali għal Mard Ostruttiv tal-Pulmun (GOLD) u rakkomandazzjoni prattiċi oħra) m'għadux jirreferi għall-użu tal-almitrina.

Abbażi ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC qies li d-dejta disponibbli dwar l-effikaċja, li tinkludi dejta li saret disponibbli sa mill-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq, uriet biss effikaċja limitata ħafna tal-almitrina orali fl-indikazzjonijiet approvati tagħha li ma ssarrafx f'evidenza ta' benefiċċju għall-pazjenti fil-kuntest attwali tal-istrateġija terapewtika u l-għarfien miksub f'mard respiratorju.

Konklużjoni ġenerali

Il-PRAC qies li l-użu tal-almitrina orali huwa assoċjat ma' reazzjonijiet avversi serji ta' newropatija periferali u telf ta' piż xi kultant b'konsegwenzi negattivi.

Il-PRAC qies l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji diġà implimentati (tnaqqis fid-doża u l-implimentazzjoni ta' skema ta' kura sekwenzjali) biex inaqqsu r-riskju ta' newropatiji u telf ta' piż. Minkejja l-iskeda ta' doži sekwenzjali u emendi fl-SmPC, il-PRAC innota li każi serji ta' newropatija u telf ta' piż komplew jiġu rrapportati, inkluż xi każi fejn is-sintomi reġġu tfaċċaw meta reġġet ingħatat, u li xi kultant wasslu għal konsegwenzi negattivi.

Miżuri ulterjuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji bħal emendi addizzjonali fl-informazzjoni dwar il-prodott (restrizzjoni tal-indikazzjoni u kontraindikazzjonijiet), materjal ta' komunikazzjoni u preskrizzjoni ristretta

tqiesu wkoll matul id-diskussjonijiet. Il-PRAC huwa tal-opinjoni li l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji proposti mill-MAH mhumiex se jkunu kapaċi jnaqqsu b'mod adegwat ir-riskji ta' reazzjonijiet avversi severi għal livell klinikament aċċettabbli: kwalunkwe komunikazzjoni addizzjonali dwar ir-riskji ta' newropatiji u telf ta' piż, diġà magħrufa sew minn min jippreskrivi, mhijiex sejra tikkontribwixxi favur użu aktar sigur tal-prodott. Barra minn hekk, ma hemm l-ebda dejta disponibbli li tappoġġa xi benefiċċju tal-almitrina fl-indikazzjoni ristretta proposta mill-MAH (pazjent b' PaO_2 : 55 mmHg < PaO_2 < 65 mmHg).

Wara r-reviżjoni tad-dejta disponibbli dwar l-effikaċja, inkluż dejta li saret disponibbli mill-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq, il-PRAC ikkonkluda li d-dejta disponibbli wriet biss effikaċja limitata ħafna tal-almitrina orali fl-indikazzjonijiet approvati tagħha li ma ssarrafx f'evidenza ta' benefiċċju għall-pazjenti fil-kuntest attwali tal-istrategija terapewtika u l-għarfien miksub f'mard respiratorju. Barra minn hekk, il-PRAC innota wkoll li l-għarfien fil-mekkanizmu fiżjopatoloġiku u l-ġestjoni ta' COPD (inkluż snin ta' ħajja f'COPD) tjiebu b'mod konsiderevoli. Fl-aħħar nett il-PRAC innota li l-kunsens internazzjonali attwali għall-ġestjoni ta' COPD u ipossjemija kronika (Inizjattiva Globali għal Mard Ostruttiv tal-Pulmun (GOLD) u rakkomandazzjonijiet prattiċi oħra) m'għadux jirreferi għall-użu tal-almitrina.

Matul il-valutazzjoni, il-MAH ikkonferma li d-dejta kollha disponibbli kienet ġiet ipprovduta u li mhumiex se jkunu kapaċi jipprovdu dejta ulterjuri biex juru l-benefiċċju kliniku tal-almitrina orali fil-ġestjoni tal-ipossjemija kronika f'COPD. Il-PRAC ħa kont tal-pożizzjoni tal-MAH.

Il-PRAC għalhekk ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom l-almitrina għall-għoti orali mhuwiex favorevoli.

Fid-dawl tal-bilanċ negattiv tal-benefiċċju u tar-riskju, il-pazjenti se jkollhom jinqalbu għal terapiji alternattivi. L-NCAs għandhom jiehdu azzjonijiet f'waqthom li jippermettu qlib xieraq tal-pazjenti għal alternattivi terapewtiċi oħra.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-PRAC qies il-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE bħala riżultat tad-dejta ta' farmakovigilanza, għal prodotti li fihom l-l-almitrina għall-għoti orali (ara Anness I).
- Il-PRAC qie li t-totalità tad-dejta disponibbli għal prodotti li fihom l-l-almitrina għall-għoti orali fir-rigward tar-riskju ta' newropatija periferali u telf ta' piż. Dan kien jinkludi dejta mill-Istati Membri u dejta mid-dokumentazzjoni ppubblikata li saret disponibbli sa mill-awtorizzazzjonijiet inizjali għat-tqegħid fis-suq u t-twegjiba tal-MAH.
- Il-PRAC qies li l-użu tal-l-almitrina orali huwa assoċjat ma' reazzjonijiet avversi serji ta' newropatija periferali u telf ta' piż xi kultant b'konsegwenzi negattivi.
- Il-PRAC qies, abbażi tal-valutazzjoni tal-impatt ta' miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji diġà implimentati (tnaqqis fid-doża u l-implimentazzjoni ta' skema ta' kura sekwenzjali) u tad-dokumentazzjoni ppubblikata, li l-miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji proposti mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u diskussi matul il-valutazzjoni mhumiex se jkunnu kapaċi jnaqqsu b'mod adegwat ir-riskji ta' reazzjonijiet avversi severi għal livell klinikament aċċettabbli.
- Il-PRAC qies li d-dejta disponibbli dwar effikaċja, inkluż dejta li saret disponibbli mill-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq, uriet biss effikaċja klinika limitata ħafna tal-l-almitrina fl-indikazzjonijiet approvati tagħha.
- Il-PRAC qies il-pożizzjoni tal-MAH li d-dejta kollha disponibbli kienet ġiet ipprovduta u li ma kien hemmx il-possibbiltà li tiġi pprovduta dejta addizzjonali għat-turija tal-benefiċċju kliniku tal-l-almitrina orali f'mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD).
- Il-PRAC għalhekk ikkonkluda, fid-dawl tad-dejta disponibbli, li r-riskji ta' reazzjonijiet avversi serji ta' newropatija periferali u telf ta' piż assoċjati mal-użu ta' prodotti mediċinali għall-għoti orali li fihom l-l-almitrina fil-kura ta' insuffiċjenza respiratorja b'livell baxx ħafna ta' ossiġnu fid-demem relatata ma' bronkite ostruttiva jегħlbu l-benefiċċji limitati.

Għaldaqstant il-PRAC ikkonkluda li skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE l-bilanċ tar-riskju-benefiċċju għal prodotti għall-għoti orali li fihom l-l-almitrina mhuwiex favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikoli 31 u 32 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-PRAC jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali kollha msemmija fl-Anness I.

Ftehim tas-CMDh

Is-CMDh, wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC datata s-16 ta' Mejju 2013 skont l-Artikolu 107k(1) u (2) tad-Direttiva 2001/83/KE, laħaq ftehim dwar ir-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti għall-użu orali li fihom l-l-almitrina.

L-iskeda għall-implimentazzjoni tal-ftehim hija stabbilita fl-Anness III.