

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy cofnięcia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe i podstawy cofnięcia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 16 maja 2013 r. dotyczącego stosowanych doustnie produktów leczniczych zawierających almitrynę CMDh zgadza się z tym zaleceniem, co opisano poniżej:

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC dotyczącej stosowanych doustnie produktów leczniczych zawierających almitrynę

Dimesylian almitryny jest wskazany w leczeniu pacjentów z niewydolnością oddechową i hipoksemią związaną z obturacyjnym zapaleniem oskrzeli.

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie tego leku do obrotu w UE wydano we Francji dnia 10 grudnia 1982 r. Stosowane doustnie produkty lecznicze zawierające almitrynę są obecnie dopuszczone do obrotu w 3 państwach członkowskich Unii Europejskiej (Francja, Polska i Portugalia), a znajdują się w obrocie wyłącznie we Francji i w Polsce (lista produktów leczniczych zawierających almitrynę dopuszczonych do obrotu na terenie UE znajduje się w Aneksie I).

W dniu 27 listopada 2012 r. zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Francja poinformowała Europejską Agencję Leków o tym, że po przeprowadzeniu oceny danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, rozważa przeprowadzenie ponownej oceny stosunku korzyści do ryzyka doustnego stosowania almitryny w leczeniu przewlekłych chorób układu oddechowego.

We Francji stosowane doustnie produkty lecznicze zawierające almitrynę są ściśle monitorowane z uwagi na poważne działania niepożądane. Zgłoszone działania obejmowały głównie neuropatię obwodową i utratę wagi. W ramach narodowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii Francja podjęła szereg czynności mających na celu zminimalizowanie ryzyka wystąpienia wspomnianych działań niepożądanych w związku z doustnym stosowaniem almitryny. W listopadzie 2012 r. właściwy francuski organ krajowy uznał, że wyżej wymienione poważne zagrożenia związane z bezpieczeństwem nie były w pełni kontrolowane w praktyce klinicznej, mimo podjętych działań służących zminimalizowaniu ryzyka. Świadczył o tym fakt, iż w okresie od września 2003 r. do listopada 2012 r. w dalszym ciągu zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej mimo podjęcia działań zaradczych (zalecenia sekwencyjnego schematu podawania leku oraz początkowego dostosowania dawki, a także wprowadzenia przeciwwskazań i ostrzeżeń). Dodatkowo Francja wyraziła wątpliwości dotyczące korzyści ze stosowania almitryny w leczeniu zatwierdzonych wskazań.

Bezpieczeństwo

Na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu ustalono, że dwoma budzącymi najpoważniejsze obawy działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem almitryny są neuropatia obwodowa i utrata wagi. Od momentu wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wprowadzono działania służące zminimalizowaniu ryzyka (obniżenie dawki i wprowadzenie sekwencyjnego schematu leczenia).

Obecnie przy długoterminowym stosowaniu dimesylianu almitryny zaleca się przyjmowanie dziennej dawki wynoszącej od 50 do 100 mg z ograniczeniem do 50 mg w przypadku pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg. Po trwającym 3 miesiące leczeniu zaleca się stosowanie leczenia podtrzymującego typu sekwencyjnego z 1-miesięcznym odstępem po każdym 2-miesięcznym okresie leczenia.

Dane z badań klinicznych

Almitrynę stosowaną doustnie badano w kilku badaniach klinicznych. Spośród badań prowadzonych z udziałem pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) do przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku wybrano tylko te badania, w których lecznicze dawki almitryny stosowano u ponad 30 pacjentów przez co najmniej 3 miesiące. Dokonano przeglądu opublikowanych wyników z łącznie 11 badań klinicznych udostępnionych po wydaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Do udziału w tych badaniach włączono w sumie 2036 pacjentów (1380 otrzymujących almitrynę, 656 otrzymujących placebo). W pierwszych badaniach, w których zastosowano leczenie niesekwencyjne, wzięło udział 1670 pacjentów (1006 w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo). W późniejszych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w których zastosowano leczenie sekwencyjne, wzięło udział 366 pacjentów. Czas trwania leczenia wynosił maksymalnie 2 lata.

W opublikowanych badaniach klinicznych, w których zastosowano ciągłe podawanie leku¹²³⁴⁵⁶⁷, neuropatii obwodowe i utrata wagi występowały wtedy, gdy czas trwania badania przekraczał 3 miesiące, co sugeruje, że na pojawienie się tych działań miał wpływ czas trwania ciągłego narażenia na lek.

Podawanie w sposób ciągły dawek almitryny wynoszących 100–200 mg było związane z częstszym niż w przypadku placebo występowaniem działań niepożądanych i wycofywaniem się pacjentów z badania.

Oprócz neuropatii obwodowej z zaburzeniami czucia w kończynach dolnych lub parestezją oraz utratą wagi wynoszącą maks. 6% w publikacjach przedstawiających wyniki badań klinicznych z ciągłym podawaniem leku wymieniono również inne, podane poniżej zdarzenia niepożądane, które występowały częściej w grupach pacjentów przyjmujących almitrynę:

- zdarzenia związane z układem oddechowym, głównie z uwagi na świadome odczuwanie ruchów oddechowych;
- zdarzenia związane z układem trawiennym (nudności, uczucie palenia i ciężkości, dyspepsja);
- zdarzenia związane z ośrodkowym układem nerwowym (zaburzenia snu takie jak bezsenność, senność, pobudzenie, lęk, kołatanie serca, zawroty głowy).

Na podstawie opublikowanych wyników badań klinicznych z zastosowaniem sekwencyjnego schematu leczenia⁸⁹¹⁰¹¹ (tj. cykli obejmujących dwa miesiące leczenia i jeden miesiąc przerwy w

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)

leczeniu) ustalono, że w większości publikacji odsetek pacjentów, którzy wycofali się z udziału w badaniach, był wyższy w grupach pacjentów otrzymujących almitrynę niż w grupach pacjentów otrzymujących placebo.

Doniesienia spontaniczne

Oprócz publikacji z wynikami badań klinicznych PRAC dokonał przeglądu przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Łączna liczba doniesień spontanicznych dotyczących przypadków neuropatii obwodowej u pacjentów narażonych na almitrynę, zgłoszonych od momentu wprowadzenia produktu do obrotu (od 1983 r. do grudnia 2012 r.), wyniosła 2304. Liczba ta utrzymała się nawet po wprowadzeniu sekwencyjnego schematu leczenia. W okresie od września 2003 r. do grudnia 2012 r. zgłoszono 20 przypadków neuropatii obwodowej, co sugeruje, że podjęte środki służące zminimalizowaniu ryzyka nie były w stanie zapobiec pojawieniu się tych działań. Wspomniane przez podmiot odpowiedzialny zmniejszenie liczby zgłoszeń dotyczących neuropatii obwodowej jest prawdopodobnie w dużej mierze związane ze spadkiem sprzedaży w ciągu ostatnich 10 lat.

W ujęciu globalnym zgłoszono wysoki odsetek przypadków, w których nie wystąpiło wyzdrowienie lub wystąpiło wyzdrowienie z następstwami (489 przypadków z 2304 zgłoszonych, tj. 21,2%). PRAC zauważył, że w większości przypadków neuropatii obwodowej zgłoszonych między wrześniem 2003 r. a grudniem 2012 r. nie wystąpiło wyzdrowienie lub wystąpiło wyzdrowienie z następstwami. Nawet gdyby pojawienie się neuropatii obwodowej u pacjentów z POChP i powiązаныmi dolegliwościami uznano za czynnik zakłócający, występowanie przypadków z dodatnim wynikiem testu prowokacji z użyciem almitryny, obserwowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, zdecydowanie wskazuje na związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem almitryny a neuropatią obwodową.

Od momentu wprowadzenia produktu do obrotu zanotowano 795 przypadków utraty wagi, w tym pewną liczbę przypadków ciężkich. Średni czas, który musiał upłynąć do momentu pojawienia się zgłaszanych przypadków, wynosił 5 miesięcy, przy czym rzeczywisty czas wahał się od 15 dni do 2,5 roku. W 50% przypadków zgłoszono także występowanie neuropatii. PRAC zauważył, że zgłoszona utrata wagi w 90,9% prowadziła do przerwania leczenia z użyciem almitryny.

Dla wysokiego odsetka przypadków w okresie od września 2003 r. do grudnia 2012 r. zgłoszono brak wyzdrowienia (5 przypadków z 7 zgłoszonych).

Utrata wagi obserwowana u pacjentów z niewydolnością oddechową ma charakter postępujący. Jednak PRAC zauważył, że utrata wagi zgłaszana w związku ze stosowaniem almitryny mogła występować szybciej i mieć cięższy przebieg niż ta obserwowana w przypadkach przewlekłej niewydolności oddechowej. Sama hipoksemia nie wystarczy do wyjaśnienia poważnej utraty wagi zgłaszanej w związku ze stosowaniem almitryny. To działanie niepożądane było również wyraźnie obserwowane w badaniach klinicznych, w których porównywano wysokie dawki almitryny z placebo.

W związku z powyższym PRAC uznał, że doustne stosowanie almitryny jest związane z poważnymi działaniami niepożądanymi w postaci neuropatii obwodowej i utraty wagi z występującymi niekiedy następstwami.

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)

Dodatkowo PRAC zauważył, że mechanizm powstawania obu działań niepożądanych jest nieznan. Podmiot odpowiedzialny nigdy nie przeprowadził badań lub dochodzeń mających na celu udokumentowanie/ustalenie mechanizmu powstawania tych działań. Podmiot odpowiedzialny nie przedłożył też żadnych opublikowanych danych właściwie opisujących mechanizm działania almitryny w powstawaniu tych zdarzeń niepożądanych.

W związku z doustnym stosowaniem leku pojawiły się także obawy dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych, schorzeń skórnych oraz cytopenii.

Podsumowując, na podstawie opublikowanych danych oraz danych pochodzących z doniesień spontanicznych PRAC stwierdza, że stosowanie almitryny jest związane z poważnymi przypadkami neuropatii obwodowej, niektórych z dodatnim wynikiem testu prowokacji, oraz z utratą wagi. Mimo podejmowanych od kilku lat działań służących zminimalizowaniu ryzyka wciąż zgłaszane są przypadki neuropatii obwodowej i utraty wagi, które potencjalnie mogą nie zakończyć się wyzdrowieniem lub mogą wywoływać następstwa. Podczas dyskusji omawiano także zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny dalsze działania służące zminimalizowaniu ryzyka, takie jak dodatkowe poprawki w informacji o produkcie (ograniczenie wskazania i zamieszczenie przeciwwskazań), materiały informacyjne (list do personelu medycznego) i ograniczenia w przepisywaniu leku (ograniczenie czasu trwania leczenia prowadzonego przez pneumologów oraz leczenia w warunkach szpitalnych). Na podstawie opublikowanego piśmiennictwa i danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu PRAC przyjął stanowisko, iż zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny działania służące zminimalizowaniu ryzyka nie byłyby w stanie w wystarczającym stopniu zmniejszyć ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych do klinicznie akceptowalnego poziomu. Jakikolwiek dodatkowe informacje dotyczące ryzyka wystąpienia neuropatii lub utraty wagi, znane już osobom przepisującym lek, nie przyczyniłyby się do poprawy bezpieczeństwa stosowania produktu. Ponadto nie są dostępne żadne dane wskazujące na korzyści ze stosowania almitryny w zaproponowanym przez podmiot odpowiedzialny ograniczonym wskazaniu (pacjenci z wartościami PaO₂ wynoszącymi od 55 do 65 mmHg).

Podsumowując, PRAC uznał znaczną liczbę zgłoszonych przypadków, w których nie wystąpiło wyzdrowienie lub wystąpiło wyzdrowienie z następstwami, za niedopuszczalną.

Skuteczność

Na podstawie opublikowanych wyników 11 wyżej wspomnianych badań klinicznych uznano, że wyniki dotyczące skuteczności leku są przeciwstawne i nie można dokonać ich ekstrapolacji. PRAC zauważył, że w badaniach klinicznych, których wyniki były korzystne dla almitryny, działanie tego leku mogło zostać przeszacowane, gdyż wysoki odsetek pacjentów, którzy wycofali się z badania, w większym stopniu dotyczył grup przyjmujących almitrynę niż grup przyjmujących placebo (Voisin i wsp., 1987, a także większość badań klinicznych).

PRAC uznał, że w wielu z tych publikacji odnotowano, iż zaobserwowanie korzyści klinicznej z doustnego przyjmowania almitryny w odniesieniu do pogorszenia objawów lub hospitalizacji, zdolności wysiłkowej, wyników klinicznych, czasu przeżycia lub jakości życia nie było możliwe. Nie zaobserwowano żadnego wpływu leczenia na stan czynnościowy płuc.

Jednym z zaproponowanych przez podmiot odpowiedzialny działań służących zminimalizowaniu ryzyka było ograniczenie wskazania do pacjentów z wartościami PaO₂ wynoszącymi od 55 do 65 mmHg lub do zastosowania produktu w charakterze leczenia adjuwantowego do długoterminowej terapii tlenowej (ang. Long Term Oxygen Therapy, LTOT).

Jednak nie przedstawiono żadnych danych na poparcie tego ograniczonego wskazania. Dodatkowo wspomniana przez podmiot odpowiedzialny rzekoma korzyść polegająca na możliwości opóźnienia stosowania długoterminowej terapii tlenowej dzięki stosowaniu almitryny nie została uzasadniona

odpowiednimi danymi. Stwierdzenie, iż dzięki stosowaniu almitryny można przerwać, opóźnić lub nawet uniknąć stosowania długoterminowej terapii tlenowej nie zostało oparte na dowodach naukowych ani klinicznych. Nie wykazano żadnej korzyści ze stosowania almitryny w charakterze leczenia adjuwantowego do wspomnianej terapii. PRAC przyjął stanowisko, iż nie można uznać almitryny za alternatywę dla LTOT, w przypadku której uzyskano zmniejszenie śmiertelności.

PRAC odnotował również wątpliwości związane z mechanizmem działania leku powodującym skurcz naczyń krwionośnych w płucach (o skutkach odwrotnych do korzystnego działania LTOT względem ciśnienia krwi w tętnicach płucnych).

W końcu PRAC zauważył, że w obowiązującym międzynarodowym standardzie leczenia POChP i przewlekłej hipoksemii (ang. Global Initiative for Obstructive Lung Disease, GOLD), a także innych zaleceniach praktycznych nie ma już odniesień do stosowania almitryny.

W związku z powyższym PRAC uznał, że dostępne dane dotyczące skuteczności leku, w tym dane udostępnione od momentu wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wykazały jedynie ograniczoną skuteczność almitryny przyjmowanej doustnie w zatwierdzonych wskazaniach, co nie przekłada się na dowody świadczące o korzyści z leczenia dla pacjentów w kontekście obecnie obowiązującej strategii leczenia i zdobytej wiedzy z zakresu chorób układu oddechowego.

Wniosek ogólny

PRAC uznał, że doustne stosowanie almitryny jest związane z poważnymi działaniami niepożądanymi w postaci neuropatii obwodowej i utraty wagi z występującymi niekiedy następstwami.

PRAC rozważył już wprowadzone działania (obniżenie dawki i wprowadzenie sekwencyjnego schematu leczenia) służące zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia neuropatii i utraty wagi. PRAC odnotował, iż mimo zastosowania sekwencyjnego schematu dawkowania i wprowadzeniu poprawek do ChPL w dalszym ciągu zgłaszano poważne przypadki neuropatii i utraty wagi, w tym takie z dodatnim wynikiem testu prowokacji, niekiedy wywołujące następstwa.

Podczas dyskusji omawiano także dalsze działania służące zminimalizowaniu ryzyka, takie jak dodatkowe poprawki w informacji o produkcie (ograniczenie wskazania i zamieszczenie przeciwwskazań), materiały informacyjne (list do personelu medycznego) i ograniczenia w przepisywaniu leku. PRAC przyjął stanowisko, iż zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny działania służące zminimalizowaniu ryzyka nie byłyby w stanie w wystarczającym stopniu zmniejszyć ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych do klinicznie akceptowalnego poziomu. Jakiegokolwiek dodatkowe informacje dotyczące ryzyka wystąpienia neuropatii lub utraty wagi, znane już osobom przepisującym lek, nie przyczyniłyby się do poprawy bezpieczeństwa stosowania produktu. Ponadto nie są dostępne żadne dane wskazujące na korzyści ze stosowania almitryny w zaproponowanym przez podmiot odpowiedzialny ograniczonym wskazaniu (pacjenci z wartościami PaO₂ wynoszącymi od 55 do 65 mmHg).

W następstwie przeglądu dostępnych danych dotyczących skuteczności leku, w tym danych udostępnionych od momentu wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, PRAC stwierdził, że wykazano jedynie ograniczoną skuteczność almitryny przyjmowanej doustnie w zatwierdzonych wskazaniach, co nie przekłada się na dowody świadczące o korzyści z leczenia dla pacjentów w kontekście obecnie obowiązującej strategii leczenia i zdobytej wiedzy z zakresu chorób układu oddechowego. Poza tym PRAC wspomniał, że stan wiedzy dotyczącej mechanizmu fizjopatologicznego i leczenia POChP (w tym oczekiwanej długości życia) uległ znacznej poprawie. W końcu PRAC zauważył, że w obowiązującym międzynarodowym standardzie leczenia POChP i przewlekłej hipoksemii (ang. Global Initiative for Obstructive Lung Disease, GOLD), a także innych zaleceniach praktycznych nie ma już odniesień do stosowania almitryny.

Podczas procedury oceniającej podmiot odpowiedzialny potwierdził, iż przedłożył wszystkie dostępne dane i nie będzie w stanie przedstawić dalszych danych w celu wykazania korzyści klinicznej z doustnego stosowania almitryny w leczeniu przewlekłej hipoksemii w przebiegu POChP. Stanowisko podmiotu odpowiedzialnego zostało wzięte pod uwagę.

W związku z tym PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka doustnego stosowania produktów leczniczych zawierających almitrynę nie jest korzystny.

Z uwagi na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku konieczna będzie zmiana terapii u leczonych obecnie pacjentów. Właściwe organy krajowe powinny podjąć szybkie działania umożliwiające dokonanie tej zmiany.

Podstawy do zalecenia PRAC

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, dotyczącą stosowanych doustnie produktów leczniczych zawierających almitrynę (patrz Aneks I).
- PRAC rozważył wszystkie dostępne dane dotyczące stosowanych doustnie produktów leczniczych zawierających almitrynę w związku z ryzykiem wystąpienia neuropatii obwodowej i utraty wagi. Obejmowały one dane przedłożone przez państwa członkowskie i opublikowane w piśmiennictwie, które udostępniono od momentu wydania pierwszych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, a także odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego.
- PRAC uznał, że doustne stosowanie almitryny jest związane z poważnymi działaniami niepożądanymi w postaci neuropatii obwodowej i utraty wagi z występującymi niekiedy następstwami.
- Na podstawie oceny skuteczności już wprowadzonych działań służących zminimalizowaniu ryzyka (obniżenie dawki i wprowadzenie sekwencyjnego schematu leczenia) oraz opublikowanego piśmiennictwa PRAC uznał, że dodatkowe działania zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny i omówione podczas oceny nie byłyby w stanie w wystarczającym stopniu zmniejszyć ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych do klinicznie akceptowalnego poziomu.
- PRAC uznał, że dostępne dane dotyczące skuteczności, w tym dane udostępnione od momentu wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wykazały bardzo ograniczoną skuteczność kliniczną almitryny w leczeniu zatwierdzonych wskazań.
- PRAC wziął pod uwagę stanowisko podmiotu odpowiedzialnego, iż wszystkie dostępne dane zostały przedłożone i nie ma możliwości przedstawienia dalszych danych w celu wykazania korzyści klinicznej z doustnego stosowania almitryny w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).
- W związku z tym w oparciu o dostępne dane PRAC stwierdził, że ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych w postaci neuropatii obwodowej oraz utraty wagi w związku z doustnym stosowaniem produktów leczniczych zawierających almitrynę w leczeniu niewydolności oddechowej i hipoksemii związanej z obturacyjnym zapaleniem oskrzeli przewyższa ograniczone korzyści z tej terapii.

W rezultacie PRAC stwierdził, że zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE stosunek korzyści do ryzyka doustnego stosowania produktów zawierających almitrynę nie jest korzystny.

W związku z tym zgodnie z art. 31 i 32 dyrektywy 2001/83/WE PRAC zaleca cofnięcie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych wymienionych w Aneksie I.

Postanowienie CMDh

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 16 maja 2013 r. zgodnie z art.107k(1) i (2) dyrektywy 2001/83/WE CMDh podjął decyzję o cofnięciu pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla stosowanych doustnie produktów zawierających almitrynę.

Terminarz wprowadzania postanowienia w życie przedstawiono w Aneksie III.