

## **Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie zrušenia povolení na uvedenie na trh**

## **Vedecké závery a odôvodnenie zrušenia povolení na uvedenie na trh**

Koordináčna skupina CMDh po zvážení odporúčania výboru PRAC zo 16. mája 2013 v súvislosti s liekmi na perorálne použitie obsahujúcich almitrín súhlasí s odporúčaním, ktoré je uvedené ďalej:

### **Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov na perorálne použitie obsahujúcich almitrín výborom PRAC**

Almitrín bismezylát je indikovaný u pacientov so zlyhaním dýchania s hypoxémiou súvisiacou s obštrukčnou bronchitídou.

Prvé povolenie na uvedenie na trh v EÚ bolo udelené 10. decembra 1982 vo Francúzsku. Lieky na perorálne použitie obsahujúce almitrín sú v súčasnosti schválené v 3 európskych členských štátoch (Francúzsko, Poľsko a Portugalsko) a predávajú sa iba vo Francúzsku a v Poľsku (zoznam liekov na perorálne použitie obsahujúcich almitrín schválených v EÚ sa nachádza v prílohe I).

Francúzsko 27. novembra 2012 informovalo Európsku agentúru pre lieky podľa článku 31 smernice 2001/83/ES o svojom úmysle preskúmať pomer prínosu a rizika almitrínu na perorálne použitie pri liečbe chronických respiračných ochorení, ktorý vyplynul z hodnotenia údajov týkajúcich sa dohľadu nad liekmi.

Vo Francúzsku sa lieky na perorálne použitie obsahujúce almitrín dôkladne monitorovali z dôvodu závažných nežiaducich reakcií. Medzi hlásené reakcie patrili prevažne periférna neuropatia a úbytok hmotnosti. Francúzsko prijalo niekoľko vnútroštátnych regulačných opatrení zameraných na minimalizáciu rizika nežiaducich reakcií spojených s almitrínom na perorálne použitie. V novembri 2012 príslušný vnútroštátny orgán Francúzska usúdil, že uvedené hlavné výhrady týkajúce sa bezpečnosti neboli v rámci klinickej praxe plne kontrolované aj napriek zavedeným opatreniam na minimalizáciu rizika. Podporuje to aj skutočnosť, že prípady periférnej neuropatie boli od septembra 2003 do novembra 2012 naďalej hlásené aj napriek zavedeným opatreniam na minimalizáciu rizika (odporúčanie pre počiatočnú sekvenčnú schému podávania a úpravu dávkovania, po ktorom nasledujú kontraindikácie a upozornenia). Francúzsko malo aj výhrady týkajúce sa prínosu almitrínu v schválených indikáciách.

### **Bezpečnosť**

Na základe údajov z klinických štúdií a skúseností po uvedení lieku na trh patria periférna neuropatia a úbytok hmotnosti medzi dve hlavné výhrady v súvislosti s almitrínom týkajúce sa bezpečnosti. Opatrenia na minimalizáciu rizika (zníženie dávky a zavedenie sekvenčnej liečebnej schémy) boli zavedené až po udelení pôvodného povolenia na uvedenie na trh.

Dlhodobé užívanie almitrín bismezylátu sa v súčasnosti odporúča pri dávke 50 až 100 mg denne s obmedzením dávky na 50 mg denne v prípade pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg. Po 3-mesačnej liečbe sa odporúča sekvenčná udržiavacia liečba: 1-mesačný interval pre každé 2 mesiace liečby.

#### Údaje z klinických skúšaní

Almitrín na perorálne použitie sa skúmal v niekoľkých klinických štúdiách. Spomedzi klinických štúdií týkajúcich sa pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (COPO) boli v záujme skúmania účinnosti a bezpečnosti vybrané iba tie štúdie, v rámci ktorých bolo viac ako 30 pacientov minimálne 3 mesiace liečených pomocou terapeutických dávok almitrínu. Spolu sa preskúmalo 11 publikovaných klinických štúdií, ktoré boli zverejnené až po udelení pôvodného

povolania na uvedenie na trh. Na týchto klinických skúšanoch sa celkovo zúčastnilo 2 036 pacientov (pričom 1 380 užívalo almitrín a 656 užívalo placebo). Prvé skúšania, ktoré sa uskutočnili na základe nesequenčnej liečby, zahŕňali 1 670 pacientov (1 006 sa zúčastnilo na dvojito zaslepenej štúdií kontrolovanej placebom). Posledné skúšania, ktoré sa uskutočnili na základe sekvenčnej liečby a dvojito zaslepenej štúdie kontrolovanej placebom, zahŕňali 366 pacientov. Liečba trvala 2 roky.

V publikovaných klinických štúdiách s priebežným podávaním<sup>1234567</sup> bola v prípade liečby dlhšej ako 3 mesiace zistená periférna neuropatia a úbytok hmotnosti, čo viedlo k záveru, že dĺžka nepretržitej expozície zohrávala pri ich vývoji významnú úlohu.

Nepretržité podávanie 100 – 200 mg dávky almitrínu sa spájalo s vyššou mierou výskytu nežiaducich účinkov a stiahnutí v porovnaní s placebom.

Okrem periférnej neuropatie s abnormálnymi pocitmi v dolných končatinách alebo parestázie a úbytku hmotnosti do -6 %, v publikáciách uvádzajúcich klinické štúdie s nepretržitým podávaním sa v skupine, ktorej bol podávaný almitrín, častejšie vyskytovali tieto nežiaduce udalosti:

- respiračné príhody prevažne z dôvodu uvedomenia si dýchacích pohybov,
- zažívacie ťažkosti (nevoľnosť, pocit pálenia a pocit ťažoby v epigastriu, dyspepsia),
- ochorenie centrálného nervového systému (poruchy spánku ako insomnia, ospalosť, agitácia, úzkosť, búšenie srdca, závraty).

Na základe dostupných publikácií klinických štúdií so sekvenčným plánom liečby<sup>891011</sup> (t. j. dva mesiace liečby, po ktorých nasleduje mesačné prerušenie liečby), vo väčšine publikácií bola miera stiahnutia v skupinách užívajúcich almitrín vyššia v porovnaní so skupinami užívajúcimi placebo.

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Spontánne hlásenia

Výbor PRAC okrem publikácií klinických štúdií preskúmal údaje po uvedení na trh, ktoré poskytol držiteľ povolenia na uvedenie na trh.

Pokiaľ ide o periférnu neuropatiu, spontánne bolo hlásených spolu 2 304 prípadov periférnej neuropatie u pacientov, ktorým bol od uvedenia lieku podávaný almitrín (od roku 1983 do decembra 2012). Spontánne hlásenie periférnej neuropatie pretrváva aj po zavedení sekvenčnej schémy podávania. V období od septembra 2003 do decembra 2012 bolo hlásených 20 prípadov periférnej neuropatie, čo naznačovalo, že opatreniami na minimalizáciu rizika nie je možné zabrániť výskytu týchto reakcií. Pokles hlásených prípadov periférnej neuropatie, ktorý uviedol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, pravdepodobne súvisí najmä s poklesom predaja, ktorý bol zaznamenaný za posledných 10 rokov.

Celkovo sa pri značnom percente prípadov zistilo, že u pacientov nedošlo k vyliečeniu, alebo že boli vyliečení s následkami (489 prípadov z 2 304 hlásených prípadov, t. j. 21,2 %). Výbor PRAC poznamenal, že vo väčšine prípadov periférnej neuropatie hlásených od septembra 2003 do decembra 2012 nedošlo k vyliečeniu alebo došlo k vyliečeniu s následkami. Aj keby bolo možné považovať výskyt periférnej neuropatie u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc s pridruženým stavom za nejednoznačný faktor, prípady opätovného výskytu po užívaní almitrínu zistené po uvedení na trh dôrazne poukazujú na príčinný vzťah medzi almitrínom a periférnou neuropatiou.

Pokiaľ ide o úbytok hmotnosti, po jeho uvedení na trh bolo hlásených 795 prípadov, pričom niektoré z nich boli závažné. Pri hlásených prípadoch bol priemerný čas do nástupu 5 mesiacov, pričom tento čas kolísal od 15 dní do 2,5 roka. V 50 % prípadov bola hlásená aj neuropatia. Výbor PRAC skonštatoval, že hlásený úbytok hmotnosti viedol v 90,9 % prípadov k vysadeniu almitrínu.

Zdá sa, že u významného podielu hlásených prípadov nedošlo v období od septembra 2003 do decembra 2012 k vyliečeniu (5 zo 7 hlásených prípadov).

Úbytok hmotnosti spozorovaný u pacientov s respiračnou insuficienciou má progresívnu tendenciu. Výbor PRAC však poznamenal, že úbytok hmotnosti hlásený pri užívaní almitrínu by mohol nastať rýchlejšie a mohol by byť závažnejší ako úbytok, ktorý sa bežne pozoruje pri chronickej respiračnej insuficiencii. Samotná hypoxémia nepostačuje sa vysvetlenie závažného úbytku hmotnosti hláseného pri užívaní almitrínu. Tento nežiaduci účinok bol takisto zreteľne preukázaný v skúšaniach, v ktorých sa vysoké dávky almitrínu porovnávali s placebom.

Na základe uvedených skutočností výbor PRAC usúdil, že perorálne užívanie almitrínu je spojené so závažnou nežiaducou periférnou neuropatiou a s úbytkom hmotnosti, ktoré niekedy vedú k následkom.

Výbor PRAC okrem toho poznamenal, že mechanizmus týchto dvoch nežiaducich reakcií zostáva neznámy. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nikdy nevykonal skúšania alebo výskum s cieľom zdokumentovať/stanoviť mechanizmus pôsobenia týchto nežiaducich účinkov. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nezverejnil žiadne údaje zamerané na správny mechanizmus účinku almitrínu pri výskyte týchto nežiaducich udalostí.

Boli vznesené aj závažné výhrady týkajúce sa potenciálnych rizík v súvislosti s výskytom hepatobilárnych ochorení, kožných ochorení a cytopénie pri perorálnom užívaní almitrínu.

Na základe dostupných publikovaných údajov a údajov zo spontánnych hlásení sa výbor PRAC domnieva, že užívanie almitrínu je spojené so závažnými prípadmi periférnej neuropatie, niekedy s opätovným výskytom, a úbytkom hmotnosti. Pri užívaní almitrínu sa stále hlási aj závažný úbytok hmotnosti a periférna neuropatia, ktoré nemusia byť potenciálne vyliečené alebo ktoré môžu mať následky, a to aj napriek opatreniam na minimalizáciu rizika, ktoré sú už niekoľko rokov zavedené. Počas diskusií sa zvažili ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, napríklad dodatočné zmeny a doplnenia informácií o lieku (obmedzenie indikácií a kontraindikácií), propagačný materiál (oznámenie zdravotníckym pracovníkom) a obmedzené predpisovanie (obmedzenie na jeden mesiac pre pneumológov a na použitie v nemocniciach). Na základe publikovanej literatúry a údajov z obdobia po uvedení na trh sa výbor PRAC domnieva, že opatrenia na minimalizáciu rizika, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, nebudú schopné primerane znížiť riziká závažných nežiaducich reakcií na klinicky prijateľnú úroveň: akákoľvek ďalšia komunikácia o rizikách neuropatie a úbytku hmotnosti, ktoré sú už lekármi predpisujúcim liek dobre známe, by neprispeli k bezpečnejšiemu užívaniu lieku. Okrem toho, na podporu prínosu almitrínu v reštriktívnej indikácii, ktorú navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, nie sú dostupné žiadne údaje (pacienti s  $\text{PaO}_2: 55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$ ).

Značný počet prípadov, pri ktorých nebolo hlásené vyliečenie alebo bolo hlásené iba vyliečenie s následkami, nie je pre výbor PRAC prijateľný.

## Účinnosť

Vzhľadom na 11 uvedených publikovaných klinických štúdií sa uznáva, že výsledky účinnosti spomedzi klinických štúdií sú rozporuplné a preto z nich nemožno vyvodiť žiadny záver. Výbor PRAC poznamenal, že v klinických skúšaníach, ktorých výsledky hovorili v prospech almitrínu, sa účinok almitrínu mohol preceniť, pretože bol stiahnutý v prípade vysokej miery pacientov prevažne zo skupiny užívajúcej almitrín v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (Voisin a kol., 1987 a vo väčšine všetkých klinických skúšaní).

Výbor PRAC zvažil, že v mnohých publikáciách sa usúdilo, že klinický prínos perorálneho užívania almitrínu nebolo možné spozorovať pri prerušení liečby alebo hospitalizácii, pohybovej kapacite, klinických výsledkoch, prežívaní alebo kvalite života. Nespozoroval sa žiadny účinok na funkčný stav pľúc.

Jedným z ďalších opatrení na minimalizáciu rizika, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, bola obmedzená indikácia u pacientov s  $\text{PaO}_2$  od 55 mmHg do 65 mmHg alebo ako adjuvantná liečba pri dlhodobej kyslíkovej terapii (LTOT).

Reštriktívna indikácia, ktorú navrhuje držiteľ povolenia na uvedenie na trh, však nie je podložená žiadnymi údajmi. Navyše tvrdenie držiteľa povolenia na uvedenie na trh týkajúce sa prínosu predĺženia dlhodobej kyslíkovej terapie pomocou almitrínu, nie je podložené žiadnymi údajmi. Úvaha, že dlhodobú kyslíkovú terapiu možno pomocou almitrínu prerušiť, predĺžiť alebo dokonca vynechať, nie je založená na vedeckých ani klinických dôkazoch. Pri použití almitrínu ako adjuvantu pri takomto zákroku nebol preukázaný žiadny prínos. Výbor PRAC zastáva názor, že almitrín nemožno považovať za alternatívu dlhodobej kyslíkovej terapie, pri ktorej sa dosiahlo zníženie úmrtnosti.

Výbor PRAC zaznamenal nejasnosti týkajúce sa mechanizmu účinku v súvislosti s vazokonstrikciou pľúcnej vaskulatúry (ktorá je v rozpore s priaznivým účinkom dlhodobej kyslíkovej terapie na pľúcny arteriálny tlak).

Výbor PRAC nakoniec skonštatoval, že v súčasnom medzinárodnom dohovore týkajúcom sa liečby chronickej obštrukčnej choroby pľúc (COPO) a chronickej hypoxémie (Globálna iniciatíva pre chronickú obštrukčnú chorobu pľúc (GOLD) a v ďalších praktických odporúčaniach) sa už neodkazuje na používanie almitrínu.

Na základe uvedených skutočností výbor PRAC usúdil, že dostupné údaje o účinnosti vrátane údajov, ktoré boli zverejnené až po udelení pôvodného povolenia na uvedenie na trh, preukázali vo svojich schválených indikáciách iba veľmi obmedzenú účinnosť perorálneho užívania almitrínu, čo nie je dôkazom o prínose pre pacientov v súčasnom kontexte terapeutickú stratégiu a znalostí získaných o respiračných ochoreniach.

### **Celkový záver**

Výbor PRAC usúdil, že perorálne užívanie almitrínu je spojené so závažnou nežiaducou periférnou neuropatiou a úbytkom hmotnosti, ktoré niekedy vedú k následkom.

Výbor PRAC preskúmal zavedené opatrenia na minimalizáciu rizika (zníženie dávky a zavedenie sekvenčnej liečebnej schémy) s cieľom zmierniť riziko neuropatie a úbytku hmotnosti. Výbor PRAC aj napriek režimu sekvenčných dávok a zmien a doplnení súhrnu charakteristických vlastností lieku zaznamenal závažné prípady neuropatie a úbytku hmotnosti, ktoré boli naďalej hlásené, vrátane niektorých prípadov opätovného výskytu, ktoré niekedy viedli k následkom.

Počas diskusií sa zväžili ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika, ako sú dodatočné zmeny a doplnenia informácií o lieku (obmedzenie indikácií a kontraindikácií), propagačný materiál (oznámenie zdravotníckym pracovníkom) a obmedzené predpisovanie. Výbor PRAC sa domnieva, že opatrenia na minimalizáciu rizika, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, nebudú schopné primerane znížiť riziká závažných nežiaducich reakcií na klinicky prijateľnú úroveň: akákoľvek ďalšia komunikácia o rizikách neuropatie a úbytku hmotnosti, ktoré sú už lekárom predpisujúcim liek dobre známe, by neprispeli k bezpečnejšiemu užívaniu lieku. Okrem toho, na podporu prínosu almitrínu v reštriktívnej indikácii, ktorú navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, nie sú dostupné žiadne údaje (pacienti s  $\text{PaO}_2: 55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$ ).

Výbor PRAC okrem preskúmania dostupných údajov o účinnosti vrátane údajov, ktoré boli sprístupnené po prvom povolení na uvedenie na trh dospel k záveru, že dostupné údaje preukázali vo svojich schválených indikáciách iba veľmi obmedzenú účinnosť perorálneho užívania almitrínu, čo nie je dôkazom o prínose pre pacientov v súčasnom kontexte terapeutickú stratégiu a znalostí získaných o respiračných ochoreniach. Výbor PRAC takisto skonštatoval, že znalosti o fyziopatologickom účinku a liečbe chronickej obštrukčnej choroby pľúc (vrátane predpokladanej dĺžky života pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc) sa výrazne zdokonalili. Výbor PRAC nakoniec skonštatoval, že v súčasnom medzinárodnom dohovore týkajúcom sa liečby chronickej obštrukčnej choroby pľúc a chronickej hypoxémie (Globálna iniciatíva pre chronickú obštrukčnú chorobu pľúc (GOLD) a ďalšie praktické odporúčania) sa už neodkazuje na používanie almitrínu.

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh počas posudzovania potvrdili, že poskytli všetky dostupné údaje a že nemôžu poskytnúť žiadne ďalšie údaje, ktoré by preukázali klinický prínos perorálneho užívania almitrínu pri liečbe chronickej hypoxémie u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc. Výbor PRAC zohľadnil stanovisko držiteľov povolenia na uvedenie na trh.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov na perorálne použitie obsahujúcich almitrín nie je priaznivý.

Vzhľadom na nepriaznivý pomer prínosu a rizika budú musieť pacienti prejsť na inú liečbu. Príslušné vnútroštátne orgány by mali včas prijať opatrenia, ktoré pacientom umožnia prejsť na inú alternatívnu liečbu.

## Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže

- výbor PRAC vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z údajov o dohľade nad liekmi pre lieky na perorálne použitie obsahujúce almitrín (pozri prílohu I);
- výbor PRAC preskúmal všetky údaje dostupné pre lieky na perorálne použitie obsahujúce almitrín, pokiaľ ide o riziko periférnej neuropatie a úbytku hmotnosti. Patrili sem údaje od členských štátov a údaje z publikovanej literatúry, ktoré sa objavili po udelení pôvodných povolení na uvedenie na trh, ako aj odpovede držiteľa povolenia na uvedenie na trh;
- výbor PRAC usúdil, že perorálne užívanie almitrínu je spojené so závažnou nežiaducou periférnou neuropatiou a s úbytkom hmotnosti, ktoré niekedy vedú k následkom;
- výbor PRAC na základe hodnotenia vplyvu zavedených opatrení na minimalizáciu rizika (zníženie dávky a zavedenie sekvenčnej liečebnej schémy) a uverejnenej literatúry usúdil, že ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh a ktoré boli počas tohto hodnotenia prediskutované, nebudú schopné primerane znížiť riziká závažných nežiaducich reakcií na klinicky prijateľnú úroveň;
- výbor PRAC usúdil, že dostupné údaje o účinnosti vrátane údajov, ktoré sa objavili až po udelení pôvodného povolenia na uvedenie na trh, preukázali len veľmi obmedzenú klinickú účinnosť almitrínu v jeho schválených indikáciách;
- výbor PRAC zohľadnil stanovisko držiteľa povolenia na uvedenie na trh o poskytnutí všetkých dostupných údajov, ako aj to, že nebolo možné predložiť ďalšie údaje, ktoré by preukázali klinický prínos perorálneho užívania almitrínu pri liečbe chronickej obštrukčnej choroby pľúc (COPO);
- výbor PRAC preto vzhľadom na dostupné údaje dospel k záveru, že riziká nežiaducej reakcie v podobe závažnej periférnej neuropatie a úbytku hmotnosti spojené s užívaním liekov na perorálne použitie obsahujúcich almitrín pri liečbe zlyhania dýchania s hypoxémiou súvisiacej s obštrukčnou bronchitídou prevyšujú jeho obmedzené prínosy.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že podľa článku 116 smernice 2001/83/ES nie je pomer prínosu a rizika liekov na perorálne použitie obsahujúcich almitrín priaznivý.

V súlade s článkami 31 a 32 smernice 2001/83/ES preto výbor PRAC odporúča zrušiť povolenia na uvedenie na trh pre všetky lieky uvedené v prílohe I.

## Dohoda koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh, po zvážení odporúčania výboru PRAC zo 16. mája 2013 podľa článku 107k ods. 1 a 2 smernice 2001/83/ES, dospela k dohode o zrušení povolení na uvedenie na trh pre lieky na perorálne použitie obsahujúce almitrín.

Harmonogram vykonávania tejto dohody sa nachádza v prílohe III.