

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on antanut 16. toukokuuta 2013 päivätyn suosituksen, joka koskee suun kautta otettavia almitriinia sisältäviä lääkevalmisteita. Keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMD(h)) yhtyy sen suositukseen seuraavasti:

Tiivistelmä PRAC:n antamasta tieteellisestä arvioinnista, joka koskee suun kautta käytettäviä almitriinia sisältäviä lääkevalmisteita

Almitriinibismesyylaatti on tarkoitettu aikuisille potilaille sellaisen hengitysvajauksen hoitoon, johon liittyy ahtauttavasta keuhkoputkentulehduksesta johtuva hypoksemia.

Ensimmäinen myyntilupa Euroopan unionissa myönnettiin Ranskassa 10. joulukuuta 1982. Almitriinia sisältäviä lääkevalmisteita, joita käytetään suun kautta, on tällä hetkellä hyväksytty kolmessa EU:n jäsenvaltiossa (Portugali, Puola ja Ranska), mutta niitä myydään vain Ranskassa ja Puolassa (katso liitteestä I luettelo almitriinia sisältävistä suun kautta otettavista lääkevalmisteista, jotka on hyväksytty EU:ssa).

Ranska ilmoitti 27. marraskuuta 2012 Euroopan lääkevirastolle direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla päätöksestään arvioida suun kautta otettavan almitriinin hyöty-riskisuhde kroonisten hengitystiesairauksien hoidossa lääketurvatoimintaan liittyvien tietojen arvioinnin perusteella.

Almitriinia sisältäviä suun kautta otettavia lääkevalmisteita on seurattu Ranskassa tarkkaan vakavien haittavaikutusten vuoksi. Ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat pääasiassa perifeerinen neuropatia ja painonlasku. Ranska on toteuttanut lukuisia kansallisia sääntelytoimia suun kautta otettavaan almitriiniin liittyvien haittavaikutusten riskin minimoimiseksi. Marraskuussa 2012 Ranskan toimivaltainen viranomaiskatsoi, ettei edellä mainittuja keskeisiä turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ollut saatu kliinisessä käytännössä riittävästi hallintaan siitä huolimatta, että riskinpientämistoimia oli toteutettu. Tätä käsitystä vahvisti se, että ilmoituksia perifeerisen neuropatian tapauksista tuli edelleen syyskuun 2003 ja marraskuun 2012 välisenä aikana huolimatta toteutetuista riskinpientämistoimista (suositukset ja varoitukset). Lisäksi Ranskalla oli huolenaiheita, jotka liittyivät almitriinin hyötyyn sen hyväksytyissä käyttöaiheissa.

Turvallisuus

Kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen ja markkinoilletulon jälkeisten kokemusten perusteella kaksi tärkeintä almitriinin turvallisuuteen liittyvää huolenaihetta ovat perifeerinen neuropatia ja painonlasku. Riskinpientämistoimia (annoksen pienentäminen ja jaksottainen hoito-ohjelma) toteutettiin alkuperäisestä myyntiluvasta alkaen.

Almitriinibismesyylaattia suositellaan tällä hetkellä pitkäaikaiseen käyttöön annoksena 50–100 mg päivässä. Alle 50 kg:n painoisten potilaiden annos on rajoitettu 50 mg:aan päivässä. Kolmen kuukauden hoidon jälkeen suositellaan jaksottain toteutettavaa ylläpitohoitoa siten, että aina kahden kuukauden hoidon jälkeen pidetään yhden kuukauden tauko.

Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot

Suun kautta otettavaa almitriinia on tutkittu useissa kliinisissä tutkimuksissa. Keuhkohtaumataudista (COPD) kärsivien potilaiden keskuudessa tehdyistä tutkimuksista tehon ja turvallisuuden arviointiin valittiin vain ne, joissa hoidettiin yli 30 potilasta terapeuttisilla annoksilla almitriinia vähintään kolmen kuukauden ajan. Yhteensä arvioitiin 11 julkaistua kliinistä tutkimusta, jotka tulivat saataville

ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Näihin kliinisiin tutkimuksiin osallistui kaiken kaikkiaan 2 036 potilasta (1 380 sai almitriinia ja 656 lumelääkettä). Ensimmäisissä tutkimuksissa, joissa hoitoa ei ollut jaksotettu, oli 1 670 potilasta (1 006 potilasta osallistui kaksoissokkoutettuun lumelääkevertailtuun tutkimukseen). Viimeisissä tutkimuksissa, joissa hoito oli jaksotettu ja jotka olivat kaksoissokkoutettuja ja lumelääkevertailtuja, oli 366 potilasta. Hoito kesti enintään kaksi vuotta.

Julkaistuissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa lääkettä annettiin jatkuvasti¹²³⁴⁵⁶⁷, havaittiin perifeeristä neuropatiaa ja painonlaskua, kun tutkimus oli kestänyt yli kolme kuukautta. Tämä viittaa siihen, että jatkuvan altistuksen kesto on vaikuttanut näiden oireiden kehittymiseen.

Kun almitriinia annettiin jatkuvasti annoksina 100–200 mg, haittavaikutuksia ilmaantui enemmän ja lääkitys lopetettiin useammin kuin lumelääkeryhmässä.

Perifeeriseen neuropatiaan liittyi alaraajan epänormaaleja tuntoaistimuksia tai parestesiaa, ja myös painonlaskua (enintään -6 prosenttia) esiintyi. Niistä kliinisistä tutkimuksista, joissa lääkettä annettiin jatkuvasti, raportoivissa julkaisuissa myös seuraavat haittavaikutukset olivat almitriiniryhmissä yleisempiä kuin lumelääkeryhmissä:

- hengitykseen liittyvät tapahtumat pääasiassa hengitysliikkeisiin kohdistuvan valppauden vuoksi
- ruoansulatukseen liittyvät tapahtumat (pahoinvointi, närästys ja painon tunne keskiylävatsalla, ruoansulatushäiriöt)
- keskushermostoon liittyvät tapahtumat (unihäiriöt, kuten unettomuus ja uneliaisuus, sekä agitaatio, ahdistuneisuus, sydämentykytykset, huimaus).

Sellaisia kliinisiä tutkimuksia koskevien julkaisujen perusteella, joissa hoito oli jaksoittaista⁸⁹¹⁰¹¹ (esimerkiksi kahden kuukauden pituinen hoito, jonka jälkeen yhden kuukauden tauko), lääkityksen lopettaneiden osuus oli almitriiniryhmissä suurempi kuin lumelääkeryhmissä. Näin oli valtaosassa tutkimuksia.

Spontaanit ilmoitukset

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., 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).

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).

Kliinisiä tutkimuksia koskevien julkaisujen lisäksi PRAC arvioi myös markkinoille tulon jälkeiset tiedot, jotka myyntiluvan haltija oli toimittanut.

Almitriinille altistuneiden potilaiden keskuudesta on ilmoitettu spontaanisti 2 304 perifeerisen neuropatian tapausta siitä lähtien, kun valmiste tuli markkinoille (vuoden 1983 ja joulukuun 2012 välisenä aikana). Perifeeristä neuropatiaa koskevia ilmoituksia on tehty senkin jälkeen, kun jaksottainen hoito otettiin käyttöön. Vuoden 2003 syyskuun ja vuoden 2012 joulukuun välisenä aikana ilmoitettiin 20 perifeerisen neuropatian tapausta, mikä viittaa siihen, ettei riskinpientämistoimilla voida estää näiden reaktioiden ilmaantumista. Myyntiluvan haltijan maininta siitä, että perifeeristä neuropatiaa koskevat ilmoitukset ovat vähentyneet, johtuu todennäköisesti siitä, että valmisteen myynti on supistunut viimeksi kuluneiden 10 vuoden aikana.

Maailmanlaajuisesti merkittävästä osasta tapauksia ilmoitettiin, etteivät haittavaikutukset olleet korjaantuneet tai että ne olivat korjaantuneet mutta niistä oli jäänyt jälkitila (489 tapausta ilmoitetuista 2 304 tapauksesta eli 21,2 prosenttia). PRAC totesi, että valtaosa syyskuun 2003 ja joulukuun 2012 välillä ilmoitetuista perifeerisen neuropatian tapauksista ei ollut korjaantunut tai se oli korjaantunut, mutta siitä oli jäänyt jälkitila. Vaikka perifeerisen neuropatian esiintymistä COPD-potilailla, joilla on vastaavia oireita, voitaisiinkin pitää sekoittavana tekijänä, näiden tapausten esiintyminen almitriiniin liittyvän positiivisen uudelleenaltistumisen yhteydessä markkinoille tulon jälkeisen kokemusten perusteella puoltaa vahvasti sitä, että almitriinin ja perifeerisen neuropatian välillä on kausaalinen suhde.

Painonlaskun osalta on ilmoitettu 795 tapausta lääkkeen markkinoille tulon jälkeen. Osa tapauksista oli vakavia. Keskimääräinen aika näiden tapausten ilmaantumiseen oli viisi kuukautta, mutta se vaihteli 15 päivästä 2,5 vuoteen. Puolessa tapauksista ilmoitettiin myös neuropatiaa. PRAC totesi, että ilmoitetuista painonlaskutapauksista 90,9 prosenttia lopetti almitriinilääkityksen.

Merkittävässä osassa tapauksia vaikuttaa ilmoitusten mukaan siltä, ettei tilanne ole korjaantunut syyskuun 2003 ja joulukuun 2012 välisenä aikana (viisi tapausta seitsemästä ilmoitetusta).

Hengitysvajauksesta kärsivillä potilailla havaittu painonlasku on etenevä. PRAC kuitenkin totesi, että almitriinin käytön yhteydessä ilmoitettu painonlasku voi ilmetä nopeammin ja olla vakavampi kuin kroonisen hengitysvajauksen yhteydessä on yleensä havaittu. Pelkästään hypoksemia ei ole riittävä selitys almitriiniin liittyvälle vakavalle painonlaskulle. Tämä haittavaikutus havaittiin selvästi myös tutkimuksissa, joissa suuria almitriiniannoksia verrattiin lumelääkkeeseen.

Edellä mainitun perusteella PRAC katsoi, että suun kautta otettavan almitriinin käyttöön liittyy vakavia haittavaikutuksia eli perifeeristä neuropatiaa ja painonlaskua, joihin liittyy joskus jälkitila.

Lisäksi PRAC totesi, että näiden kahden haittavaikutuksen mekanismeja ei edelleenkään tunneta. Myyntiluvan haltija ei ole toteuttanut tutkimuksia tai selvityksiä näiden haittavaikutusten vaikutusmekanismin dokumentoimiseksi/määrittämiseksi. Myyntiluvan haltija ei ole liioin toimittanut julkaistuja tietoja, joissa käsitellään almitriinin koko mekanismeja näiden haittatapahtumien esiintymisen yhteydessä.

Lisäksi on esitetty huolenaiheita maksaan ja sappeen liittyvien häiriöiden, ihosairauksien ja sytopenian mahdollisista riskeistä, jotka liittyvät suun kautta otettavan almitriinin käyttöön.

Saatavissa olevien julkaistujen tietojen ja spontaanien ilmoitusten tietojen perusteella PRAC katsoo, että almitriinin käyttöön liittyy vakavia perifeerisen neuropatian tapauksia, joista joihinkin liittyy positiivinen uudelleenaltistus, sekä painonlaskua. Almitriinin käytöstä ilmoitetaan edelleen merkittävää painonlaskua ja perifeeristä neuropatiaa, jotka eivät mahdollisesti korjaannu tai jotka aiheuttavat jälkitilan, vaikka riskinpientämistoimia on ollut käytössä jo monta vuotta. Keskustelujen aikana pohdittiin myös muita myyntiluvan haltijan ehdottamia riskinpientämistoimia. Niitä olivat esimerkiksi tuotetietoihin tehtävät lisämuutokset (käyttöaiheen rajoittaminen ja vasta-aiheet), tiedotusmateriaali (terveydenhoidon

ammattilaiselle osoitettava kirje) sekä lääkkeen määräämisen rajoittaminen (käytön rajoittaminen yhteen kuukauteen ja sairaalakäyttöön sekä määräämisoikeuden rajoittaminen keuhkotautien erikoislääkäreihin). Julkaistun kirjallisuuden ja markkinoilletulon jälkeisten tietojen perusteella PRAC kuitenkin katsoo, ettei myyntiluvan haltijan ehdottamilla riskinpientämistoimilla pystytä riittävästi vähentämään vakavien haittavaikutusten riskejä kliinisesti hyväksyttävälle tasolle, eivätkä uudet tiedotteet neuropatian ja painonlaskun riskeistä, jotka ovat jo hyvin lääkkeen määrääjien tiedossa, vaikuta muuttamalla valmisteen käyttöä turvallisemmaksi. Saatavissa ei myöskään ole tietoja, jotka vahvistaisivat almitriinin hyödyn rajoitetussa käyttöaiheessa, jota myyntiluvan haltija on ehdottanut (potilas, jonka PaO₂: 55 mmHg < PaO₂ < 65 mmHg).

Kaiken kaikkiaan PRAC katsoo, ettei se voi hyväksyä näin suurta määrää tapauksia, joista on ilmoitettu, ettei tilanne ole korjaantunut tai että se on korjaantunut, mutta siitä on jäänyt jälkitila.

Teho

Yhdentoista edellä mainitun julkaistun kliinisen tutkimuksen perusteella on todettava, että kliinisten tutkimusten tulokset ovat tehon osalta ristiriitaiset, eivätkä ekstrapoloinnit ole toteuttamiskelpoisia. PRAC totesi, että kliinisissä tutkimuksissa, joiden tulokset olivat almitriinille suotuisia, on voitu yliarvioida almitriinin vaikutusta, sillä lumelääkeryhmään verrattuna varsin suuri osa almitriiniryhmän potilaista keskeytti tutkimuksen ennen aikaisesti (Voisin ja muut 1987 sekä miltei kaikki kliiniset tutkimukset).

PRAC:n mukaan monissa julkaisuissa kerrottiin, ettei suun kautta otettavasta almitriinista voitu havaita koituvan hyötyä esimerkiksi tilanteen pahenemisen tai sairaalahoitoon joutumisen, rasituskyvyn, kliinisen tuloksen, eloonjäämisen tai elämänlaadun kannalta. Keuhkojen toimintakykyyn kohdistuvaa vaikutusta ei havaittu.

Yksi myyntiluvan haltijan ehdottamista riskinpientämistoimista oli käyttöaiheen rajoittaminen siten, että lääkkeellä hoidettaisiin niitä potilaita, joiden PaO₂-arvo oli 55–65 mmHg, tai että sitä käytettäisiin lisälääkityksenä pitkäkestoisen happihoidon (LTOT:n) rinnalla.

Mitkään tiedot eivät kuitenkaan tue myyntiluvan haltijan ehdottamaa rajoitettua käyttöaihetta. Myyntiluvan haltijan mukaan pitkäkestoista happihoitoa voidaan siirtää almitriinin avulla, mutta tällaisen hyödyn perusteeksi ei ole esitetty vahvistavia tietoja. Väite, että pitkäkestoisen happihoito voidaan lopettaa tai että sitä voidaan lykätä tai että se voidaan jopa välttää kokonaan almitriinin avulla, ei liioin perustu tieteelliseen tai kliiniseen näyttöön. Almitriinin käyttämisestä kyseisen intervention rinnalla ei ole osoitettu koituvan minkäänlaista hyötyä. PRAC katsoo, ettei almitriinia voida pitää vaihtoehtona pitkäaikaiselle happihoidolle, jonka on osoitettu vähentävän kuolleisuutta.

PRAC pani merkille epävarmuuden, joka liittyy vaikutusmekanismin aiheuttamaan keuhkojen verisuonien supistumiseen (mikä on päinvastaista verrattuna pitkäkestoisen happihoidon suotuisaan vaikutukseen keuhkovaltimopaineeseen).

Lopuksi PRAC totesi, että nykyinen kansainvälinen konsensus keuhkohtaumataudin ja kroonisen hypoksemian hoidosta (Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) ja muut käytännön suositukset) ei enää viittaa almitriinin käyttöön.

Edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että saatavilla olevat tehokkuustiedot sekä ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen saataville tulleet tiedot osoittivat, että suun kautta otetun almitriinin teho on hyvin vähäinen sen hyväksytyissä käyttöaiheissa, eikä sitä voida pitää todisteena potilaille koituvasta hyödystä nykyisen hoitostrategian ja hengitystiesairauksia koskevan tiedon valossa.

Johtopäätökset

PRAC katsoi, että suun kautta otettavan almitriinin käyttöön liittyy vakavia haittavaikutuksia eli perifeeristä neuropatiaa ja painonlaskua, joihin liittyy joskus jälkitila.

PRAC arvioi myös jo toteutettuja riskinpientämistoimia (annoksen pienentäminen ja jaksottaisen hoito-ohjelman toteuttaminen), joilla oli tarkoitus lieventää neuropatian ja painonlaskun riskiä. PRAC totesi, että jaksottaisesta annosteluohjelmasta ja valmisteyhteenvetoon tehdyistä muutoksista huolimatta ilmoitettiin edelleen vakavia neuropatia- ja painonlaskutapauksia sekä joitakin tapauksia, joihin liittyy positiivinen uudelleenaltistus. Joskus näistä aiheutui myös jälkitila.

Muut riskinpientämistoimet, kuten tuotetietoihin tehdyt lisämuutokset (käyttöaiheen rajoittaminen ja vasta-aiheet), tiedotusmateriaali (terveydenhuollon ammattilaisille osoitettu kirje) ja lääkkeen määräämisen rajoittaminen otettiin myös huomioon keskusteluissa. PRAC katsoo, että myyntiluvan haltijan ehdottamilla riskinpientämistoimilla ei pystytä vähentämään vakavien haittavaikutusten riskejä riittävästi kliinisesti hyväksyttävälle tasolle, eivätkä uudet tiedotteet neuropatian ja painonlaskun riskeistä, jotka ovat jo hyvin lääkkeen määrääjien tiedossa, vaikuta siihen, että valmisteen käyttö muuttuisi turvallisemmaksi. Saatavilla ei myöskään ole tietoja, jotka vahvistaisivat almitriinin hyödyn rajoitetussa käyttöaiheessa, jota myyntiluvan haltija on ehdottanut (potilas, jonka PaO₂: 55 mmHg < PaO₂ < 65 mmHg).

Arvioituaan saatavissa olevat tehokkuustiedot sekä ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen saataville tulleet tiedot PRAC katsoi näiden tietojen osoittavan, että suun kautta otetun almitriinin teho on hyvin vähäinen sen hyväksytyissä käyttöaiheissa eikä sitä voida pitää todisteena potilaille koituvasta hyödystä nykyisen hoitostrategian ja hengitystiesairauksia koskevan tiedon valossa. Tämän lisäksi PRAC totesi, että keuhkohtaumataudin fysiopatologista mekanismia ja hoitoa (sekä keuhkohtaumapotilaiden elinajanodotetta) koskeva tieto on karttunut huomattavasti. Lopuksi PRAC totesi, että nykyinen kansainvälinen konsensus keuhkohtaumataudin ja kroonisen hypoksemian hoidosta (Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) ja muut käytännön suositukset) ei enää viittaa almitriinin käyttöön.

Arvioinnin aikana myyntiluvan haltija vahvisti, että kaikki saatavissa olevat tiedot on toimitettu ja ettei se voi toimittaa lisätietoja, jotka osoittaisivat, että almitriinista koituu kliinistä hyötyä keuhkohtaumatautiin liittyvän kroonisen hypoksemian hoidossa. PRAC otti myyntiluvan haltijan näkemyksen huomioon.

Näin ollen PRAC katsoi, ettei almitriinia sisältävien suun kautta otettavien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ole suotuisa.

Koska hyöty-riskisuhde on siis kielteinen, potilaiden lääkitys on vaihdettava muuhun. Kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on ryhdyttävä viipymättä toimiin, jotta potilaille voidaan aloittaa muu sopiva lääkitys.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC toteutti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski almitriinia sisältäviä suun kautta otettavia lääkevalmisteita (katso liite I). Menettelyn perusteena olivat lääketurvatoiminnasta saadut tiedot.
- PRAC arvioi kaikki saatavissa olevat tiedot, jotka koskivat suun kautta otettavia almitriinia sisältäviä valmisteita, perifeerisen neuropatian ja painonlaskun riskin kannalta. Tähän sisältyivät myös jäsenvaltioista tulleet tiedot sekä julkaistusta kirjallisuudesta peräisin olevat tiedot, jotka ovat tulleet saataville alkuperäisten myyntilupien myöntämisen jälkeen, sekä myyntiluvan haltijan vastaus.
- PRAC katsoi, että suun kautta otettavan almitriinin käyttöön liittyy vakavia haittavaikutuksia eli perifeeristä neuropatiaa ja painonlaskua, joihin liittyy joskus jälkitila.
- Jo toteutettujen riskinpienentämistoimien vaikutuksen arvioinnin ja julkaistun kirjallisuuden perusteella PRAC katsoi, että myyntiluvan haltijan ehdottamalla lisätoimenpiteillä riskien pienentämiseksi, joita käsiteltiin arvioinnin aikana, ei voida vähentää vakavien haittavaikutusten riskejä riittävästi kliinisesti hyväksyttävälle tasolle.
- PRAC totesi, että saatavissa olevat tehokkuustiedot, mukaan luettuina ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen saataville tulleet tiedot, osoittivat, että almitriinin kliininen teho on hyvin vähäinen sen hyväksytyissä käyttöaiheissa.
- PRAC otti huomioon myyntiluvan haltijan käsityksen, jonka mukaan kaikki saatavissa olevat tiedot on toimitettu ja ettei ole mahdollista toimittaa lisätietoja sen osoittamiseksi, että suun kautta otettavasta almitriinista on kliinistä hyötyä keuhkohtaumataudin (COPD) hoidossa.
- Näin ollen PRAC katsoi saatavilla olevien tietojen pohjalta, että suun kautta otettaviin almitriinia sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyvät vakavien haittavaikutusten riskit, joita ovat perifeerinen neuropatia ja painonlasku, ovat suuremmat kuin lääkkeestä saatava vähäinen hyöty, kun sillä hoidetaan hengitysvajausta ja hypoksemiaa, jotka liittyvät ahtauttavaan keuhkoputkitulehdukseen,

PRAC katsoi, että direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla suun kautta otettavien almitriinia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuista.

Direktiivin 2001/83/EY 31 ja 32 artiklan mukaisesti PRAC suosittelee, että kaikkien liitteessä I lueteltujen lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan.

CMDh:n sopimus

Käsiteltyään PRAC:n suosituksen, joka on päivätty 16. toukokuuta 2013 ja joka on direktiivin 2001/83/EY 107k artiklan 1 ja 2 kohdan mukainen, CMDh pääsi sopimukseen suun kautta otettavien almitriinia sisältävien valmisteiden myyntilupien peruuttamisesta.

Sopimuksen toteuttamisaikataulu on liitteessä III.