

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību atsaukšanas pamatojums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību atsaukšanas pamatojums

CMDh, ņemot vērā PRAC 2013. gada 16. maija ieteikumu attiecībā uz almitrīnu saturošām iekšķīgi lietojamām zālēm, piekrīt turpmāk norādītajam ieteikumam:

PRAC veiktā almitrīnu saturošo iekšķīgi lietojamo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Almitrīna bis-mezilāts ir indicēts pacientiem ar obstruktīva bronhīta izraisītu elpošanas mazspēju un hipoksēmiju.

Pirmo reģistrācijas apliecību Eiropas Savienībā izsniedza Francijā 1982. gada 10. decembrī. Almitrīnu saturošas iekšķīgi lietojamās zāles pašlaik ir reģistrētas trīs Eiropas dalībvalstīs (Francijā, Polijā un Portugālē), bet tirgotas tiek tikai Francijā un Polijā (Eiropas Savienībā reģistrēto almitrīnu saturošo iekšķīgi lietojamo zāļu sarakstu skat. I pielikumā).

2012. gada 27. novembrī Francija saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu informēja Eiropas Zāļu aģentūru par vēlmi pārskatīt iekšķīgi lietojamā almitrīna ieguvumu un riska attiecību hronisku elpceļu slimību ārstēšanā, izvērtējot farmakovigilances datus.

Francijā almitrīnu saturošas iekšķīgi lietojamās zāles rūpīgi uzrauga, jo ir bijušas būtiskas nevēlamas blakusparādības. Aprakstītās reakcijas ietvēra galvenokārt perifēru neiropātiju un ķermeņa masas zudumu. Francijā ir veikti vairāki normatīvi pasākumi valsts līmenī, lai mazinātu šo nevēlamo blakusparādību risku saistībā ar iekšķīgi lietojamo almitrīnu. 2012. gada novembrī Francijas nacionālā kompetentā iestāde uzskatīja, ka iepriekš minētās būtiskās bažas par drošumu klīniskā praksē nav pilnībā kontrolētas, neraugoties uz veiktajiem riska mazināšanas pasākumiem. To apliecināja fakts, ka laikposmā no 2003. gada septembra līdz 2012. gada novembrim, neraugoties uz veiktajiem riska mazināšanas pasākumiem (ieteikums sākotnēji īstenot secīgu lietošanas shēmu un devas pielāgošanu, kā arī ņemt vērā kontrindikācijas un brīdinājumus), aizvien tika saņemti ziņojumi par perifēras neiropātijas gadījumiem. Turklāt Francijai bija bažas par almitrīna ieguvumu reģistrēto indikāciju gadījumā.

Drošums

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem un pēcreģistrācijas pieredzi, divi galvenie aspekti, kas rada bažas par almitrīna drošumu, ir perifēra neiropātija un ķermeņa masas zudums. Kopš zāļu pirmās reģistrācijas ir veikti riska mazināšanas pasākumi (devas samazināšana un secīgas terapijas shēmas izmantošana).

Ilgstošas lietošanas gadījumā pašlaik ieteicamā almitrīna bis-mezilāta deva ir 50–100 mg dienā, ierobežojot devu līdz 50 mg dienā pacientiem, kuriem ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg. Pēc trīs mēnešus ilgas terapijas ieteicama secīga veida balstterapija: vienu mēnesi ilgs starplaiks ik pēc diviem terapijas mēnešiem.

Klīnisko pētījumu dati

Iekšķīgi lietojamo almitrīnu pētīja vairākos klīniskos pētījumos. No klīniskiem pētījumiem, kas veikti pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), iedarbīguma un drošuma pārskatīšanai atlasīja tikai tos, kuros vairāk nekā 30 pacienti ar terapeitiskām almitrīna devām bija ārstēti vismaz trīs mēnešus. Kopumā pārskatīja 11 klīniskos pētījumus, kas bija publicēti pēc zāļu

pirmās reģistrācijas. Kopumā šajos klīniskajos pētījumos bija iesaistīti 2036 pacienti (1380 lietoja almitrīnu, 656 lietoja placebo). Pirmajos pētījumos, kuros neveica secīgu ārstēšanu, piedalījās 1670 pacientu (1006 dubultmaskēta, placebo kontrolēta plānojuma pētījumos). Pēdējos pētījumos, kuros veica secīgu ārstēšanu un kuriem bija dubultmaskēts placebo kontrolēts plānojums, piedalījās 366 pacienti. Ārstēšana bija līdz divus gadus ilga.

Publicētajos klīniskajos pētījumos par nepārtrauktu zāļu lietošanu¹²³⁴⁵⁶⁷ perifēru neiropātiju un ķermeņa masas samazināšanos konstatēja, kad pētījums bija ilgāks par trīs mēnešiem, kas liecina, ka to attīstībā nozīme ir nepārtrauktas iedarbības ilgumam.

Nepārtraukta 100–200 mg almitrīna devu lietošana bija saistīta ar lielāku nevēlamo blakusparādību un zāļu lietošanas pārtraukšanas gadījumu sastopamību nekā placebo grupā.

Papildus perifērām neiropātijām ar patoloģiskām sajūtām apakšējās ekstremitātēs vai parestēzijām un ķermeņa masas zudumam pat par -6 % publikācijās par klīniskajiem pētījumiem ar nepārtrauktu ārstēšanu almitrīna grupās biežāk bija minētas arī šādas nevēlamās blakusparādības:

- elpošanas traucējumi, galvenokārt saistībā ar elpošanas kustību izjušanu;
- gremošanas traucējumi (slikta dūša, dedzināšanas sajūta un smaguma sajūta epigastrijā, dispepsija);
- centrālās nervu sistēmas traucējumi (miega traucējumi, piemēram, bezmiegs, miegainība, uzbudinājums, trauksme, sirdsklauves, reibonis).

Pamatojoties uz publikācijām par klīniskajiem pētījumiem ar secīgu ārstēšanas shēmu⁸⁹¹⁰¹¹, (t. i., divus mēnešus ilga ārstēšana, kam seko vienu mēnesi ilgs pārtraukums), lielākajā daļā publikāciju terapijas pārtraukšanas gadījumu skaits almitrīna grupās bija lielāks nekā placebo grupās.

-
- 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., Ivicevic A., Todici 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)

Spontānie ziņojumi

Papildus klīnisko pētījumu publikācijām *PRAC* pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos pēcreģistrācijas datus.

Attiecībā uz perifēro neiropātiju almitrīnu lietojušiem pacientiem kopš šo zāļu reģistrācijas (laikposmā no 1983. gada līdz 2012. gada decembrim) kopumā ziņots par 2304 perifēras neiropātijas gadījumiem. Spontāni ziņojumi par perifērām neiropātijām tiek saņemti pat pēc secīgas lietošanas shēmas ieviešanas. Laikposmā no 2003. gada septembra līdz 2012. gada decembrim ziņots par 20 perifēras neiropātijas gadījumiem, kas liecina, ka riska mazināšanas pasākumi nespēj novērst šo reakciju rašanos. Reģistrācijas apliecības īpašnieka minētais perifēras neiropātijas ziņojumu skaita samazinājums, iespējams, saistīts galvenokārt ar pārdošanas apjomu samazināšanos pēdējo 10 gadu laikā.

Visā pasaulē nozīmīgā daļā gadījumu ziņots par neatveseļošanās vai par atveseļošanos ar sekām (489 no 2304 ziņotiem gadījumiem, t. i., 21,2 %). *PRAC* ņēma vērā, ka lielākajā daļā perifēru neiropātiju gadījumu, par kuriem ziņots kopš 2003. gada septembra līdz 2012. gada decembrim, atveseļošanās nav notikusi vai ir notikusi atveseļošanās ar sekām. Pat ja perifēras neiropātijas rašanos HOPS pacientiem ar saistītiem traucējumiem varētu uzskatīt par jaucējfaktoru, gadījumi, kas radušies pēc atkārtotas almitrīna lietošanas pēcreģistrācijas laikā, skaidri liecina par cēlonisku saistību starp almitrīnu un perifērām neiropātijām.

Attiecībā uz ķermeņa masas zudumu kopš zāļu laišanas apgrozībā ziņots par 795 gadījumiem, daži no kuriem bijuši smagi. Vidējais laiks līdz šo gadījumu sākumam bija pieci mēneši, bet kopumā tas bija dažāds no 15 dienām līdz 2,5 gadiem. 50 % šo gadījumu novēroja arī neiropātiju. *PRAC* ņēma vērā, ka ziņotā ķermeņa masas zuduma dēļ almitrīna lietošanu pārtrauca 90,9 % gadījumu.

Šķiet, nozīmīgā daļā gadījumu laikposmā no 2003. gada septembra līdz 2012. gada decembrim norādīts, ka atveseļošanās nav notikusi (piecos gadījumos no septiņiem ziņotajiem).

Pacientiem ar elpošanas mazspēju novērotais ķermeņa masas zudums ir progresējošs. Tomēr *PRAC* ņēma vērā, ka ķermeņa masas zudums, par kuru ziņots, lietojot almitrīnu, var notikt ātrāk un būt smagāks nekā tas, ko parasti novēro hroniskas elpošanas mazspējas gadījumā. Ar hipoksēmiju vien nevar izskaidrot smago ķermeņa masas zudumu, par kuru ziņots, lietojot almitrīnu. Šo nevēlamo blakusparādību pārliecinoši konstatēja arī pētījumos, kuros lielas almitrīna devas salīdzināja ar placebo.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* uzskatīja, ka iekšķīga almitrīna lietošana ir saistīta ar nopietnu nevēlamu perifēru neiropātiju un ķermeņa masas zudumu, kas dažkārt atstāj paliekošas sekas.

Turklāt *PRAC* norādīja, ka šo divu nevēlamo blakusparādību mehānisms aizvien nav zināms. Reģistrācijas apliecības īpašnieks nekad nav veicis pētījumus vai izpēti, lai dokumentētu/fiksētu šo nevēlamo blakusparādību rašanās mehānismu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks neiesniedza publicētus datus par mehānismu, ar kādu almitrīns izraisa šīs nevēlamās blakusparādības.

Tika izteiktas bažas arī par iespējamu hepatobiliāru traucējumu, ādas bojājumu un citopēnijas risku, lietojot iekšķīgi almitrīnu.

Kopumā, pamatojoties uz pieejamajiem publicētajiem datiem un spontāno ziņojumu datiem, *PRAC* uzskata, ka almitrīna lietošana ir saistīta ar nopietnas perifēras neiropātijas gadījumiem, no kuriem daži atjaunojās pēc atkārtotas zāļu lietošanas, un ķermeņa masas zudumu. Neraugoties uz vairākus gadus veiktajiem riska mazināšanas pasākumiem, lietojot almitrīnu, aizvien ziņo par nozīmīgu ķermeņa masas zudumu un perifērām neiropātijām, kas var neizzust vai radīt sekas. Apspriežu laikā izvērtēja arī reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātos papildu riska

mazināšanas pasākumus, piemēram, papildu grozījumi zāļu aprakstā (indikācijas un kontrindikāciju ierobežošana), saziņas materiāls (vēstule veselības aprūpes speciālistam) un ierobežota zāļu parakstīšana (drīkst parakstīt pulmonologi tikai vienam mēnesim un drīkst lietot slimnīcā). Pamatojoties uz publicēto literatūru un pēcreģistrācijas datiem, *PRAC* uzskata, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi nespētu atbilstoši mazināt nopietnu nevēlamu blakusparādību risku līdz klīniski pieņemama līmenim: papildu informācija par neiropātiju un ķermeņa masas zuduma risku, kas zāļu parakstītājiem jau ir labi zināms, neveicinātu drošāku zāļu lietošanu. Turklāt nav pieejami dati, kas apliecinātu almitrīna ieguvumu reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātās sašaurinātās indikācijas gadījumā (pacienti, kam PaO_2 ir $55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$).

Kopumā *PRAC* nav pieņemams nozīmīgais skaits gadījumu, kad pacients nav atveseļojies vai notikusi atveseļošanās ar sekām.

Iedarbīgums

Ņemot vērā 11 iepriekš minētos publicētos klīniskos pētījumus, uzskata, ka klīnisko pētījumu iedarbīguma rezultāti ir pretrunīgi un ekstrapolācija nav veicama. *PRAC* ņēma vērā, ka klīniskajos pētījumos ar almitrīnam labvēlīgiem rezultātiem almitrīna ietekme varētu būt novērtēta pārāk augstu, jo daudz pacientu izstājās no pētījuma galvenokārt almitrīna grupā, salīdzinot ar placebo grupu (*Voisin and al, 1987 un lielākajā daļā visu klīnisko pētījumu*).

PRAC ņēma vērā, ka daudzās publikācijās ziņots, ka iekšķīgi lietota almitrīna klīniskais ieguvums nav redzams, vērtējot paasinājumus vai hospitalizācijas gadījumus, slodzes panesību, klīnisko iznākumu, dzīvildzi un dzīves kvalitāti. Nekonstatēja arī ietekmi uz plaušu funkcionālo stāvokli.

Viens no reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātajiem papildu riska mazināšanas pasākumiem bija indikācijas ierobežošana, ļaujot to lietot pacientiem ar PaO_2 55–65 mmHg vai palīgvielas veidā ilgstošai skābekļa terapijai (IST).

Tomēr nav datu, kas apstiprinātu reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināto ierobežoto indikāciju. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieka paziņojumu par ieguvumu, ka, lietojot almitrīnu, var aizkavēt ilgstošu skābekļa terapiju, neapliecina atbalstoši dati. Apsvērums, ka, lietojot almitrīnu, ilgstošu skābekļa terapiju var pārtraukt, aizkavēt vai pat no tās izvairīties, nav pamatots ar zinātniskiem vai klīniskiem pierādījumiem. Lietojot almitrīnu papildus šai procedūrai, ieguvums nav pierādīts. *PRAC* uzskata, ka almitrīnu nevar uzskatīt par alternatīvu ilgstošai skābekļa terapijai, kuras gadījumā pierādīta mirstības samazināšanās.

PRAC ņēma vērā neskaidrības par darbības mehānismu, kas ietver plaušu asinsvadu sašaurināšanos (kas ir pretēji labvēlīgai ietekmei, ko uz pulmonālo arteriālo spiedienu rada ilgstoša skābekļa terapija)

PRAC ņēma vērā, ka spēkā esošā starptautiskā vienošanās par HOPS un hroniskas hipoksēmijas ārstēšanu (Vispasaules obstruktīvo plaušu slimību iniciatīva (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)*)) un citi praktiski ieteikumi) vairs neietver almitrīna lietošanu.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* uzskatīja, ka pieejamie dati par iedarbīgumu, tostarp dati, kas kļuvuši pieejami kopš zāļu pirmās reģistrācijas, liecina tikai par ļoti ierobežotu iekšķīgi lietojamo almitrīnu saturošo zāļu iedarbīgumu apstiprināto indikāciju gadījumā, kas nesniedz pierādījumus par ieguvumu pacientiem pašreizējās terapijas stratēģijas un par elpceļu slimībām iegūto zināšanu kontekstā.

Vispārējs secinājums

PRAC ņēma vērā, ka iekšķīga almitrīna lietošana ir saistīta ar nopietnu nevēlamu perifēru neiropātiju un ķermeņa masas zudumu, kas dažkārt atstāj paliekošas sekas.

PRAC ņēma vērā riska mazināšanas pasākumus, kas jau ir ieviesti (devas samazināšana un secīgas ārstēšanas shēmas īstenošana), lai mazinātu neiropātiju un ķermeņa masas zuduma risku. *PRAC* konstatēja, ka, neraugoties uz secīgu lietošanas shēmu un grozījumiem zāļu aprakstā, aizvien tiek saņemti ziņojumi par nopietnas neiropātijas un ķermeņa masas zuduma gadījumiem, ietverot dažus gadījumus, kad simptomi radušies pēc atkārtotas zāļu lietošanas un dažreiz radījuši sekas.

Apspriežu laikā izvērtēja arī papildu riska mazināšanas pasākumus, piemēram, papildu grozījumus zāļu aprakstā (indikācijas un kontrindikāciju ierobežošana), saziņas materiālu (vēstule veselības aprūpes speciālistam) un zāļu parakstīšanas ierobežošānu. *PRAC* uzskata, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi nespētu atbilstoši mazināt nopietnu nevēlamu blakusparādību risku līdz klīniski pieņemamam līmenim: papildu informācija par neiropātiju un ķermeņa masas zuduma risku, kas zāļu parakstītājiem jau ir labi zināms, neveicinātu drošāku zāļu lietošanu. Turklāt nav pieejami dati, kas apliecinātu almitrīna ieguvumu reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātās sašaurinātās indikācijas gadījumā (pacienti, kam PaO_2 ir $55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$).

Pārskatot pieejamos datus par iedarbīgumu, tostarp datus, kas kļuvuši pieejami kopš zāļu pirmās reģistrācijas, *PRAC* secināja, ka pieejamie dati liecina tikai par ļoti ierobežotu iekšķīgi lietota almitrīna ietekmi apstiprināto indikāciju gadījumā, kas nesniedz pierādījumus par ieguvumu pacientiem pašreizējās terapeitiskās stratēģijas un iegūtās elpceļu slimību izpratnes kontekstā. *PRAC* ņēma arī vērā, ka zināšanas par HOPS fiziopatoloģisko mehānismu un ārstēšanu (kā arī par paredzamo mūža ilgumu HOPS gadījumā) ir nozīmīgi uzlabojušās. *PRAC* ņēma vērā, ka spēkā esošā starptautiskā vienošanās par HOPS un hroniskas hipoksēmijas ārstēšanu (Vispasaules obstruktīvo plaušu slimību iniciatīva (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)*)) un citi praktiski ieteikumi) vairs neietver almitrīna lietošanu.

Vērtēšanas laikā reģistrācijas apliecības īpašnieks apstiprināja, ka visi pieejamie dati ir iesniegti un ka viņi nespēs sniegt papildu datus, lai pierādītu iekšķīgi lietota almitrīna klīnisko ieguvumu HOPS izraisītas hroniskas hipoksēmijas ārstēšanā. *PRAC* ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka nostāju.

Tādēļ *PRAC* secināja, ka almitrīnu saturošo iekšķīgi lietojamo zāļu ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga.

Ņemot vērā negatīvo ieguvumu un riska attiecību, pacientiem terapija būs jānomaina uz citām zālēm. Valstu kompetentajām iestādēm laicīgi jārikojas, lai pacientiem terapiju varētu atbilstoši nomainīt ar citām zālēm.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru, izvērtējot farmakovigilances datus par iekšķīgi lietojamām almitrīnu saturošām zālēm (skatīt I pielikumu);
- *PRAC* ņēma vērā visus par iekšķīgi lietojamām almitrīnu saturošām zālēm pieejamos datus saistībā ar perifēras neiropātijas un ķermeņa masas zuduma risku. Tas ietvēra datus no dalībvalstīm un literatūrā publicētos datus, kas bija kļuvuši zināmi kopš zāļu pirmās reģistrācijas, kā arī reģistrācijas apliecības īpašnieka atbildi.
- *PRAC* ņēma vērā, ka iekšķīga almitrīna lietošana ir saistīta ar nopietnu nevēlamu perifēru neiropātiju un ķermeņa masas zudumu, kas dažkārt atstāj paliekošas sekas;
- pamatojoties uz jau īstenoto riska mazināšanas pasākumu (devas samazināšana un secīgas ārstēšanas shēmas ieviešana) ietekmes novērtējumu un publicēto literatūru, *PRAC* uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātie un vērtēšanas laikā apspriestie papildu riska mazināšanas pasākumi nespētu atbilstoši mazināt nopietnu nevēlamu blakusparādību risku līdz klīniski pieņemam līmenim;
- *PRAC* uzskatīja, ka pieejamie dati par iedarbīgumu, to vidū dati, kas kļuvuši pieejami kopš zāļu pirmās reģistrācijas, liecina tikai par ļoti ierobežotu almitrīna klīnisko iedarbīgumu apstiprināto indikāciju gadījumā;
- *PRAC* ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka nostāju, ka visi pieejamie dati ir iesniegti un ka nav iespējams sniegt papildu datus, lai pierādītu iekšķīgi lietota almitrīna ieguvumu hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) gadījumā;
- tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus, *PRAC* secināja, ka nevēlamas nopietnas perifēras neiropātijas un ķermeņa masas zuduma risks saistībā ar almitrīnu saturošu iekšķīgi lietojamu zāļu lietošanu obstruktīva bronhīta izraisītas elpošanas mazspējas un hipoksēmijas ārstēšanā pārsniedz ierobežotos ieguvumus;

Līdz ar to *PRAC* secināja, ka saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu almitrīnu saturošo iekšķīgi lietojamo zāļu riska un ieguvumu attiecība nav labvēlīga.

Tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. un 32. pantu *PRAC* iesaka atsaukt reģistrācijas apliecības visām I pielikumā minētajām zālēm.

CMDh vienošanās

Ņemot vērā *PRAC* 2013. gada 16. maija ieteikumu, saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k panta 1. un 2. punktu *CMDh* panāca vienošanos par iekšķīgi lietojamo almitrīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību atsaukšanu.

Vienošānās izpildes termiņi ir norādīti III pielikumā.