ANEXO I

Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens, vias de administração dos medicamentos, dos requerentes titulares das autorizações de introdução no mercado nos estados-membros

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
França	Les Laboratoires Servier 50, Rue Carnot 92284 Suresnes Cedex FRANCE	Vectarion	50mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Les Laboratoires Servier 50 rue Carnot 92284 Suresnes cedex FRANCE	Armanor	50mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar, 128 1069-133 Lisboa PORTUGAL	Vectarion	50mg	Comprimido revestido	Via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas e fundamentos para a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado

O CMDh, tendo em conta a recomendação do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) de 16 de maio de 2013, relativa aos medicamentos contendo almitrina para uso oral, concorda com a referida recomendação, conforme descrito de seguida:

Resumo da avaliação científica dos medicamentos contendo almitrina para uso oral efetuada pelo PRAC

O bismesilato de almitrina está indicado em doentes que apresentam insuficiência respiratória com hipoxemia relacionada com bronquite obstrutiva.

A primeira Autorização de Introdução no Mercado na UE foi concedida em França, a 10 de dezembro de 1982. Os medicamentos contendo almitrina para uso oral estão atualmente autorizados em 3 Estados-Membros europeus (França, Polónia e Portugal) e apenas são comercializados em França e na Polónia (consultar no Anexo I a lista de medicamentos contendo almitrina para uso oral autorizados na UE).

Em 27 de novembro de 2012, a França informou a Agência Europeia de Medicamentos, nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, que estava a ponderar a revisão da relação benefício-risco da almitrina para uso oral no tratamento de doenças respiratórias crónicas, com base na avaliação dos dados relacionados com a farmacovigilância.

Em França, os medicamentos contendo almitrina para uso oral têm sido utilizados sob monitorização apertada devido a reações adversas graves. As reações notificadas consistiram essencialmente em neuropatia periférica e perda de peso. A França implementou uma série de ações regulamentares a nível nacional, com o propósito de minimizar o risco destas reações adversas associadas à almitrina para uso oral. Em novembro de 2012, a autoridade nacional competente de França considerou que as importantes preocupações de segurança acima referidas não estavam totalmente controladas na prática clínica, apesar das medidas de minimização dos riscos implementadas. Esta decisão teve por base o facto de terem continuado a ser notificados casos de neuropatia periférica entre setembro de 2003 e novembro de 2012, apesar das medidas de minimização dos riscos implementadas (recomendação relativa, em primeiro lugar, a um regime de administração sequencial e a um ajuste de dose, a que se seguem contra-indicações e advertências). Além disso, a França manifestou preocupações relativamente ao benefício da almitrina nas indicações aprovadas.

Segurança

Com base em dados de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização no mercado, as duas principais preocupações de segurança associadas à almitrina são a neuropatia periférica e a perda de peso. Foram implementadas medidas de minimização dos riscos (redução da dose e implementação de um regime de tratamento sequencial) após a Autorização de Introdução no Mercado inicial.

Atualmente, a utilização a longo prazo do bismesilato de almitrina está recomendada a um nível posológico de 50 a 100 mg por dia, com limitação da dose a 50 mg por dia nos doentes com um peso corporal inferior a 50 kg. Após 3 meses de tratamento, recomenda-se uma terapêutica de manutenção de tipo sequencial: um intervalo de 1 mês a cada 2 meses de tratamento.

Dados de ensaios clínicos

A almitrina para uso oral foi estudada em diversos estudos clínicos. Entre os estudos clínicos em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), apenas foram escolhidos para uma análise da eficácia e da segurança os que incluíram mais de 30 doentes tratados com doses terapêuticas de almitrina durante pelo menos 3 meses. Assim, procedeu-se à revisão de um total de 11 estudos clínicos publicados após a Autorização de Introdução no Mercado inicial. Em conjunto, estes ensaios clínicos incluíram 2036 doentes (1380 tomaram almitrina, 656 receberam placebo). Os primeiros ensaios, realizados com um tratamento não sequencial, contaram com 1670 doentes (1006 incluídos num estudo em dupla ocultação e controlado por placebo). Os últimos ensaios, realizados com tratamento sequencial e segundo um estudo em dupla ocultação e controlado por placebo, incluíram 366 doentes. O tratamento teve uma duração máxima de 2 anos.

Em estudos clínicos publicados, com administração contínua¹²³⁴⁵⁶⁷, constatou-se a ocorrência de neuropatias periféricas e perda de peso quando a duração dos estudos foi superior a 3 meses, o que indica que a duração da exposição contínua desempenhou um papel no seu desenvolvimento.

Em comparação com o placebo, as doses de 100-200 mg de almitrina administradas de forma contínua estavam associadas a uma incidência mais elevada de efeitos adversos e de abandonos do estudo.

Além das neuropatias periféricas com sensações anormais nos membros inferiores ou parestesia e perda de peso até -6 %, nas publicações que apresentaram os resultados dos estudos clínicos com administração contínua, os seguintes acontecimentos adversos foram também mais frequentes nos grupos com almitrina:

- acontecimentos respiratórios, essencialmente devido à consciencialização dos movimentos respiratórios;
- acontecimentos digestivos (náuseas, sensação de ardor e sensação de peso epigástrico, dispepsia);
- acontecimentos do sistema nervoso central (distúrbios do sono, como insónias, sonolência, agitação, ansiedade, palpitações e tonturas).

Na maioria das publicações disponíveis relativas aos estudos clínicos que incluíram o regime de tratamento sequencial⁸⁹¹⁰¹¹ (ou seja, dois meses de tratamento seguidos por uma interrupção do

---

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)

tratamento com a duração de um mês), a taxa de abandonos foi igualmente predominante nos grupos da almitrina, em comparação com os grupos de placebo.

Notificações espontâneas

Além das publicações dos estudos clínicos, o PRAC reviu os dados pós-comercialização no mercado fornecidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Em termos de neuropatia periférica, foram notificados espontaneamente um total de 2304 casos em doentes expostos à almitrina desde o lançamento do medicamento (de 1983 a dezembro de 2012). As notificações espontâneas de neuropatias periféricas persistem, mesmo após a introdução do regime de administração sequencial. Entre setembro de 2003 e dezembro de 2012, foram notificados 20 casos de neuropatias periféricas, o que sugere que as medidas de minimização dos riscos não impedem a ocorrência destas reações. A diminuição das notificações de neuropatia periférica indicada pelo titular da AIM está provavelmente relacionada com a diminuição das vendas ao longo dos últimos 10 anos.

Globalmente, uma percentagem importante de casos apresentou um resultado classificado como não recuperado ou recuperado com sequelas (489 casos do total de 2304 notificados, ou seja, 21,2 %). O PRAC constatou que a maioria dos casos de neuropatia periférica notificados entre setembro de 2003 e dezembro de 2012 não recuperou ou recuperou com sequelas. Mesmo que a ocorrência de neuropatia periférica nos doentes com DPOC com patologias associadas seja considerada um fator de confusão, a ocorrência de casos com retoma positiva com almitrina durante a experiência pós-comercialização no mercado é fortemente a favor de uma relação causal entre a almitrina e as neuropatias periféricas.

Relativamente à perda de peso, foram notificados 795 casos desde o lançamento, alguns deles graves. O tempo médio até ao início relativamente aos casos notificados foi de 5 meses mas o tempo até ao início variou de 15 dias a 2,5 anos. Em 50 % dos casos, também foi notificada neuropatia. O PRAC constatou que a perda de peso notificada levou a uma descontinuação da toma da almitrina em 90,9 % dos casos.

Entre setembro de 2003 e dezembro de 2012, os resultados de uma percentagem significativa de casos notificados foram aparentemente considerados não recuperados (5 casos dos 7 notificados).

A perda de peso observada nos doentes com insuficiência respiratória é progressiva. Contudo, o PRAC constatou que a perda de peso notificada com a almitrina podia ocorrer de forma mais rápida e podia ser mais grave do que o habitual na insuficiência respiratória crónica. A hipoxemia isoladamente não é suficiente para explicar a perda de peso grave notificada com a almitrina. Este efeito adverso foi também claramente reconhecido nos ensaios que comparam a almitrina em doses elevadas com o placebo.

Tendo em conta o que foi acima referido, o PRAC considerou que a utilização da almitrina por via oral está associada às reações adversas graves de neuropatia periférica e perda de peso, por vezes com sequelas.

Além disso, o PRAC constatou que o mecanismo destas duas reações adversas ainda é desconhecido. O titular da AIM nunca realizou ensaios ou investigações com o propósito de documentar/estabelecer o mecanismo de ação destes efeitos adversos. O titular da AIM não forneceu dados publicados centrados no mecanismo da almitrina no que se refere à ocorrência desses acontecimentos adversos.

---

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)

Foram também referidas preocupações relativas aos riscos potenciais de perturbações hepatobiliares, perturbações cutâneas e citopenia com a utilização de almitrina por via oral.

Globalmente, com base nos dados publicados disponíveis e nos dados das notificações espontâneas, o PRAC considera que a utilização da almitrina está associada a casos graves de neuropatia periférica, alguns dos quais com retoma positiva, e perda de peso. Na sequência da administração de almitrina e apesar das medidas de minimização dos riscos implementadas há vários anos, continuam a ser notificados casos significativos de perda de peso e de neuropatia periférica que podem potencialmente causar sequelas ou não recuperar. Durante as discussões, foram também tidas em conta medidas de minimização dos riscos adicionais, propostas pelo titular da AIM, como alterações adicionais da informação do medicamento (restrição da indicação e contraindicações), material de comunicação (comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde) e prescrição restrita (restrição a um mês para os pneumologistas e para a utilização em hospitais). Com base na literatura publicada e nos dados de pós-comercialização no mercado, o PRAC considera que as medidas de minimização dos riscos propostas pelo titular da AIM não reduziram de forma adequada os riscos de reações adversas graves para um nível clinicamente aceitável: qualquer comunicação adicional relativa aos riscos de neuropatias e perda de peso, que já são do conhecimento dos prescritores, não contribuiria para um uso mais seguro do medicamento. Além disso, não estão disponíveis dados que fundamentem qualquer benefício da almitrina na indicação restrita proposta pelo titular da AIM (doente com PaO_2 : $55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$).

Globalmente, um número significativo de casos com resultados classificados como não recuperados ou recuperados com sequelas não é aceitável para o PRAC.

Eficácia

Relativamente aos 11 estudos clínicos publicados supramencionados, quando se compara os respetivos resultados de eficácia, verifica-se que são contraditórios e que as extrapolações não são exequíveis. O PRAC constatou que, nos estudos clínicos com resultados favoráveis à almitrina, o efeito desta substância poderá ter sido sobrestimado, dado que ocorreu uma elevada taxa de abandonos, principalmente no grupo da almitrina em comparação com placebo (Voisin *et al*, 1987 e na maioria dos ensaios clínicos).

O PRAC considerou que muitas das publicações comunicaram não ser possível observar um benefício clínico da almitrina por via oral em termos de exacerbações ou internamentos, capacidade para a prática de exercício físico, resultado clínico, sobrevivência ou qualidade de vida. Também não se observou qualquer efeito a nível do estado funcional pulmonar.

Uma das medidas de minimização dos riscos adicionais propostas pelo titular da AIM foi uma indicação restrita nos doentes com PaO_2 entre 55 mmHg e 65 mmHg ou como tratamento adjuvante na oxigenoterapia de longa duração (LTOT).

Contudo, não existem dados que apoiem a indicação restrita proposta pelo titular da AIM. Além disso, o benefício reivindicado pelo titular da AIM de que a oxigenoterapia de longa duração pode ser adiada com a almitrina não é fundamentado por dados de suporte. A noção de que a oxigenoterapia de longa duração pode ser descontinuada, adiada ou até evitada com a almitrina não se baseia em evidências científicas ou clínicas. Não se demonstrou a existência de qualquer benefício quando a almitrina foi utilizada como adjuvante dessa intervenção. O PRAC considera que a almitrina não pode ser considerada uma alternativa à LTOT, com a qual se obteve uma redução da mortalidade.

O PRAC teve em conta as incertezas relacionadas com os mecanismos de ação que implicam a vasoconstrição da vasculatura pulmonar (a qual é inversa ao efeito benéfico da LTOT na pressão arterial pulmonar).

Por último, o PRAC teve em consideração o facto de o atual consenso internacional em termos de tratamento da DPOC e hipoxemia crónica (GOLD (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) e outra recomendação prática) ter deixado de referir a utilização da almitrina.

Tendo em conta o que foi acima referido, o PRAC considerou que os dados de eficácia disponíveis, incluindo os dados que foram disponibilizados após a Autorização de Introdução no Mercado inicial, apenas demonstravam uma eficácia muito limitada da almitrina por via oral nas indicações aprovadas, o que não se traduz em evidências de um benefício para os doentes no atual contexto da estratégia terapêutica e dos conhecimentos adquiridos no campo das doenças respiratórias.

Conclusão geral

O PRAC considerou que a utilização da almitrina por via oral está associada às reações adversas graves de neuropatia periférica e perda de peso, por vezes com sequelas.

O PRAC teve em conta as medidas de minimização dos riscos já implementadas (redução da dose e implementação de um regime de tratamento sequencial) para mitigar o risco de neuropatias e perda de peso. Apesar do regime posológico sequencial e das alterações do RCM, o PRAC constatou que continuaram a ser notificados casos graves de neuropatia e perda de peso, incluindo alguns casos com retoma positiva, causando por vezes sequelas.

Durante as discussões, foram também tidas em conta medidas de minimização dos riscos adicionais, como alterações adicionais da informação do medicamento (restrição da indicação e contraindicações), material de comunicação (comunicação direta aos médicos e profissionais de saúde) e prescrição restrita. O PRAC considera que as medidas de minimização dos riscos propostas pelo titular da AIM não reduziram de forma adequada os riscos de reações adversas graves para um nível clinicamente aceitável: qualquer comunicação adicional relativa aos riscos de neuropatias e perda de peso, que já são do conhecimento dos prescritores, não contribuiria para um uso mais seguro do medicamento. Além disso, não estão disponíveis dados que fundamentem qualquer benefício da almitrina na indicação restrita proposta pelo titular da AIM (doente com $\text{PaO}_2: 55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$).

Além da revisão dos dados de eficácia disponíveis, incluindo os dados que foram disponibilizados após a Autorização de Introdução no Mercado inicial, o PRAC concluiu que os dados disponíveis apenas demonstravam uma eficácia muito limitada da almitrina por via oral nas indicações aprovadas, o que não se traduz em evidências de um benefício para os doentes no atual contexto da estratégia terapêutica e dos conhecimentos adquiridos no campo das doenças respiratórias. Além disso, o PRAC constatou também que os conhecimentos sobre o mecanismo fisiopatológico e o tratamento da DPOC (incluindo a esperança de vida na DPOC) tinham melhorado consideravelmente. Por último, o PRAC teve em consideração o facto de o atual consenso internacional em termos de tratamento da DPOC e hipoxemia crónica (GOLD (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) e outra recomendação prática) ter deixado de referir a utilização da almitrina.

Durante a avaliação, o titular da AIM confirmou terem sido fornecidos todos os dados disponíveis, não estando em condições de fornecer dados adicionais com o objetivo de demonstrar o benefício clínico da almitrina por via oral no tratamento da hipoxemia crónica na DPOC. O PRAC teve em conta a posição do titular da AIM.

Por conseguinte, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo almitrina para administração por via oral não é favorável.

Considerando a relação benefício-risco negativa, os doentes terão de mudar para terapêuticas alternativas. As Autoridades Nacionais Competentes (ANC) devem tomar ações oportunas que permitam uma transferência adequada dos doentes para outras alternativas terapêuticas.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, resultante dos dados de farmacovigilância relativos aos medicamentos contendo almitrina para administração por via oral (ver Anexo I).
- O PRAC considerou a totalidade dos dados disponíveis relativos aos medicamentos contendo almitrina para administração por via oral, em termos de risco de neuropatia periférica e perda de peso. Tal incluiu dados dos Estados-Membros e dados da literatura publicada que foram disponibilizados após as Autorizações de Introdução no Mercado iniciais, bem como a resposta do titular da AIM.
- O PRAC considerou que a utilização da almitrina por via oral está associada às reações adversas graves de neuropatia periférica e perda de peso, por vezes com sequelas.
- O PRAC considerou, com base na avaliação do impacto das medidas de minimização dos riscos já implementadas (redução da dose e implementação de um regime de tratamento sequencial) e na literatura publicada, que as medidas de minimização dos riscos adicionais propostas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado e debatidas no decurso da avaliação não reduziriam de forma adequada os riscos de reações adversas graves para um nível clinicamente aceitável.
- O PRAC considerou que os dados de eficácia disponíveis, incluindo os dados que foram disponibilizados após a Autorização de Introdução no Mercado inicial, apenas demonstravam uma eficácia clínica muito limitada da almitrina nas indicações aprovadas.
- O PRAC teve em conta a posição do titular da AIM de que tinham sido fornecidos todos os dados disponíveis, não existindo a possibilidade de vir a fornecer dados adicionais com o objetivo de demonstrar o benefício clínico da almitrina por via oral no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).
- Por conseguinte, considerando os dados disponíveis, o PRAC concluiu que os riscos relativos às reações adversas graves de neuropatia periférica e perda de peso, que estão associados à utilização dos medicamentos contendo almitrina para administração por via oral no tratamento da insuficiência respiratória com hipoxemia na bronquite obstrutiva, são superiores aos benefícios limitados.

Consequentemente, o PRAC concluiu que, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, a relação benefício-risco dos medicamentos contendo almitrina para administração por via oral não é favorável.

Por conseguinte, de acordo com os artigos 31.º e 32.º da Diretiva 2001/83/CE, o PRAC recomenda a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos referidos no Anexo I.

Acordo do CMDh

O CMDh, depois de considerar a recomendação do PRAC de 16 de maio de 2013 e nos termos dos n.ºs 1 e 2 do artigo 107.º-k da Diretiva 2001/83/CE, chegou a acordo quanto à revogação das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo almitrina para uso oral.

O calendário de implementação do acordo é apresentado no Anexo III.

Anexo III

Calendário de implementação do acordo

Calendário de implementação do acordo

Adoção do acordo com o CMDh:	Reunião do CMDh de maio de 2013
Envio das traduções dos anexos do acordo às Autoridades Nacionais Competentes:	25 de junho de 2013
Implementação do acordo pelos Estados-Membros:	25 de julho de 2013