

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für den Widerruf  
der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) stimmt unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 16. Mai 2013 in Bezug auf Almitrin-haltige Arzneimittel zum Einnehmen mit der darin wie unten aufgeführten Empfehlung überein:

### **Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung Almitrin-haltiger Arzneimittel zum Einnehmen durch den PRAC**

Almitrin-Bismesylat ist bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz mit Hypoxämie in Verbindung mit obstruktiver Bronchitis angezeigt.

Die erste Genehmigung für das Inverkehrbringen in der EU wurde am 10. Dezember 1982 in Frankreich erteilt. Almitrin-haltige Arzneimittel zum Einnehmen sind derzeit in 3 europäischen Mitgliedstaaten (Frankreich, Polen und Portugal) zugelassen und werden nur in Frankreich und Polen vermarktet (siehe Anhang I für die Liste der in der EU zugelassenen Almitrin-haltigen Arzneimittel zum Einnehmen).

Am 27. November 2012 informierte Frankreich die Europäische Arzneimittel-Agentur gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG über seine Überlegung, bezugnehmend auf die Bewertung von Pharmakovigilanzdaten das Nutzen-Risiko-Verhältnis Almitrin-haltiger Arzneimittel zum Einnehmen bei der Behandlung chronischer Atemwegserkrankungen zu überprüfen.

In Frankreich wurden Almitrin-haltige Arzneimittel zum Einnehmen aufgrund schwerer unerwünschter Wirkungen streng überwacht. Bei den berichteten Reaktionen handelte es sich hauptsächlich um periphere Neuropathien und Gewichtsverlust. Frankreich unternahm eine Reihe von nationalen regulatorischen Maßnahmen, um das Risiko dieser unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit Almitrin zum Einnehmen zu minimieren. Im November 2012 war die zuständige nationale Behörde in Frankreich der Ansicht, dass die oben erwähnten schweren Sicherheitsbedenken in der klinischen Praxis trotz Maßnahmen zur Risikominimierung nicht vollständig kontrolliert sind. Dies wurde durch die Tatsache untermauert, dass zwischen September 2003 und November 2012 trotz implementierter Maßnahmen zur Risikominimierung (zu Beginn Empfehlungen für ein sequenzielles Verabreichungsschema und eine Dosisanpassung, danach Gegenanzeigen und Warnhinweise) weiterhin Fälle peripherer Neuropathie berichtet wurden. Darüber hinaus hatte Frankreich Bedenken in Bezug auf den Nutzen von Almitrin in den zugelassenen Anwendungsgebieten.

### **Sicherheit**

Auf Grundlage der Daten aus klinischen Studien und der Erfahrung nach der Markteinführung sind die zwei Hauptbedenken in Bezug auf die Sicherheit von Almitrin periphere Neuropathien und Gewichtsverlust. Nach der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden Maßnahmen zur Risikominimierung (Senkung der Dosis und Implementierung eines sequenziellen Behandlungsschemas) implementiert.

Die Langzeit-Anwendung von Almitrin-Bismesylat wird derzeit in Dosen von 50 bis 100 mg pro Tag empfohlen, wobei die Dosis bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 50 kg auf 50 mg pro Tag begrenzt ist. Nach einer 3-monatigen Behandlung wird eine sequenzielle Erhaltungstherapie empfohlen: ein 1-monatiges Intervall alle 2 Behandlungsmonate.

### Daten aus klinischen Prüfungen

Almitrin zum Einnehmen wurde in mehreren klinischen Studien untersucht. Von den klinischen Studien bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden nur jene mit mehr als 30 Patienten, die mit therapeutischen Dosen von Almitrin mindestens 3 Monate lang behandelt wurden, für eine Zusammenfassung zur Wirksamkeit und Sicherheit ausgewählt. Es wurden insgesamt 11 veröffentlichte klinische Studien, die nach der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurden, überprüft. Zusammen schlossen diese klinischen Prüfungen 2 036 Patienten (1 380 unter Almitrin, 656 unter Placebo) ein. Die ersten Prüfungen, die mit nichtsequenziellen Behandlungen durchgeführt wurden, umfassten 1 670 Patienten (1 006 im Zuge eines doppelblinden, placebokontrollierten Studiendesigns). Die letzten Prüfungen, die mit sequenziellen Behandlungen durchgeführt wurden und ein doppelblindes, placebokontrolliertes Studiendesign aufwiesen, umfassten 366 Patienten. Die Behandlungsdauer betrug bis zu 2 Jahre.

In veröffentlichten klinischen Studien mit anhaltender Verabreichung<sup>1234567</sup> wurden periphere Neuropathien und Gewichtsverlust festgestellt, wenn die Studiendauer mehr als 3 Monate betrug. Dies weist darauf hin, dass die Dauer einer anhaltenden Exposition eine Rolle beim Auftreten dieser Reaktionen spielt.

Die Gabe von Dosen von 100-200 mg Almitrin war im Vergleich zu Placebo ständig mit einer höheren Inzidenz unerwünschter Wirkungen und mit Absetzen der Behandlung verbunden.

Neben peripheren Neuropathien mit abnormalem Gefühl der unteren Gliedmaßen oder Parästhesien und Gewichtsverlusten von bis zu -6 % wurden in den Veröffentlichungen über klinische Studien mit anhaltender Verabreichung die folgenden unerwünschten Ereignisse ebenfalls häufiger in den Almitrin-Gruppen berichtet:

- Respiratorische Ereignisse, vor allem aufgrund der Wahrnehmung der Atmungsbewegungen
- Ereignisse des Verdauungssystems (Übelkeit, Sodbrennen und ein Gefühl von Magenschwere, Dyspepsie)
- Ereignisse des Zentralnervensystems (Schlafstörungen wie etwa Schlaflosigkeit, Benommenheit, Agitiertheit, Angst, Palpitationen, Schwindelgefühl).

---

<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)

Auf Grundlage der verfügbaren Veröffentlichungen klinischer Studien mit sequenziellem Behandlungsschema<sup>8,9,10,11</sup> (d. h. eine Behandlung über zwei Monate, gefolgt von einem Monat, in dem die Behandlung unterbrochen wird) kann festgestellt werden, dass die Rate des Absetzens der Behandlung in den Almitrin-Gruppen im Vergleich zu den Placebo-Gruppen in den meisten Veröffentlichungen überwog.

### Spontane Berichte

Zusätzlich zu den Veröffentlichungen klinischer Studien überprüfte der PRAC die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten, die nach der Markteinführung erfasst wurden.

In Bezug auf periphere Neuropathien wurden insgesamt 2 304 Fälle spontan bei Patienten berichtet, die seit der Markteinführung des Arzneimittels Almitrin erhalten hatten (von 1983 bis Dezember 2012). Spontane Berichte peripherer Neuropathien gingen auch nach Einführung des sequenziellen Verabreichungsschemas ein. Zwischen September 2003 und Dezember 2012 wurden 20 Fälle peripherer Neuropathie berichtet. Dies weist darauf hin, dass die Maßnahmen zur Risikominimierung dem Auftreten dieser Reaktionen nicht vorbeugen können. Der Rückgang bei den Berichten peripherer Neuropathien, der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen angeführt wurde, hängt wahrscheinlich hauptsächlich mit dem Rückgang der Verkaufszahlen im Laufe der letzten 10 Jahre zusammen.

Im Allgemeinen wurde bei einem bedeutenden Anteil an Fällen der Ausgang als „nicht erholt“ oder „erholt mit Folgeschäden“ angegeben (489 der 2 304 berichteten Fälle, d. h. 21,2 %). Der PRAC stellte fest, dass die meisten Fälle peripherer Neuropathie, die zwischen September 2003 und Dezember 2012 berichtet wurden, als „nicht erholt“ oder „erholt mit Folgeschäden“ klassifiziert wurden. Auch wenn das Auftreten peripherer Neuropathien bei Patienten mit COPD mit assoziierten Erkrankungen als Störfaktor erachtet werden könnte, weist das Auftreten von Fällen mit positiver Rechallenge mit Almitrin in der Erfahrung nach der Markteinführung deutlich auf einen Kausalzusammenhang zwischen Almitrin und peripheren Neuropathien hin.

In Bezug auf Gewichtsverlust wurden seit der Markteinführung 795 Fälle berichtet. Davon waren einige schwer. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten betrug bei diesen berichteten Fällen 5 Monate. Allerdings variierte die Zeit bis zum Auftreten zwischen 15 Tagen und 2,5 Jahren. Bei 50 % der Fälle wurde außerdem eine Neuropathie berichtet. Der PRAC stellte fest, dass Gewichtsverlust in 90,9 % der Fälle laut den Berichten zu einem Beenden der Behandlung mit Almitrin führte.

Bei einem bedeutenden Anteil der Fälle zwischen September 2003 und Dezember 2012 wurde der Ausgang als „nicht erholt“ angegeben (5 der 7 berichteten Fälle).

Der Gewichtsverlust, der bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz beobachtet wird, ist progressiv. Allerdings stellte der PRAC fest, dass der in Zusammenhang mit Almitrin berichtete Gewichtsverlust schneller auftreten und einen schwereren Verlauf haben konnte, als es

---

<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)

üblicherweise bei chronischer respiratorischer Insuffizienz beobachtet wird. Hypoxämie allein ist nicht ausreichend, um den schweren Gewichtsverlust unter Almitrin zu erklären. Diese unerwünschte Wirkung wurde auch in den Prüfungen, die Almitrin in hohen Dosen mit Placebo verglichen, deutlich festgestellt.

Auf Grundlage des oben Gesagten gelangte der PRAC zu der Ansicht, dass die Anwendung von Almitrin zum Einnehmen mit den schweren unerwünschten Wirkungen periphere Neuropathie und Gewichtsverlust – manchmal mit Folgeschäden – assoziiert ist.

Darüber hinaus stellte der PRAC fest, dass der Wirkmechanismus dieser 2 unerwünschten Wirkungen unbekannt ist. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führte keine Prüfungen oder Untersuchungen durch, um den Wirkmechanismus dieser unerwünschten Wirkungen zu dokumentieren/zu bestimmen. Es wurden keine veröffentlichten Daten, die sich auf den wirksamen Mechanismus von Almitrin beim Auftreten dieser unerwünschten Ereignisse konzentrieren, vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt.

Es wurden auch Bedenken hinsichtlich der potenziellen Risiken für hepatobiliäre Störungen, Hauterkrankungen und Zytopenien im Zusammenhang mit der Anwendung von Almitrin zum Einnehmen geäußert.

Insgesamt stellte der PRAC auf Grundlage der verfügbaren veröffentlichten Daten sowie der Daten aus Spontanberichten fest, dass die Anwendung von Almitrin mit schweren Fällen von peripherer Neuropathie (einige mit positiver Rechallenge) und Gewichtsverlust assoziiert ist. Bedeutende Gewichtsverluste und periphere Neuropathien, von denen sich die Patienten potenziell nicht erholen oder Folgeschäden zurückbehalten, werden trotz Maßnahmen zur Risikominimierung, die seit mehreren Jahren bestehen, immer noch im Zusammenhang mit Almitrin berichtet. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung, wie vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagen, wie etwa zusätzliche Änderungen an den Produktinformationen (Beschränkung des Anwendungsgebiets und Gegenanzeigen), Kommunikationsmaterial (Schreiben an Angehörige der Gesundheitsberufe) und eine beschränkte Verschreibung (Beschränkung auf einen Monat für Fachärzte für Lungenheilkunde und Krankenhäuser) wurden während der Diskussionen ebenfalls in Erwägung gezogen. Auf Grundlage der veröffentlichten Literatur und Daten, die nach der Markteinführung erfasst wurden, gelangte der PRAC zu der Ansicht, dass die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung die Risiken schwerer unerwünschter Wirkungen nicht angemessen auf ein klinisch akzeptables Niveau senken könnten: weitere Mitteilungen bezüglich der Risiken von Neuropathien und Gewichtsverlust, welche den verschreibenden Ärzten bereits bekannt sind, würden nicht zu einer sichereren Anwendung des Arzneimittels beitragen. Außerdem sind keine Daten verfügbar, die den Nutzen von Almitrin im beschränkten Anwendungsgebiet unterstützen, das vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagen wurde (Patienten mit  $\text{PaO}_2$ : 55 mmHg <  $\text{PaO}_2$  < 65 mmHg).

Insgesamt ist eine bedeutende Anzahl an Fällen mit einem als „nicht erholt“ oder „erholt mit Folgeschäden“ angegebenen Ausgang für den PRAC nicht akzeptabel.

### **Wirksamkeit**

Angesichts der 11 oben genannten veröffentlichten klinischen Studien ist anerkannt, dass die Wirksamkeitsergebnisse in den klinischen Studien widersprüchlich sind und eine Extrapolation nicht möglich ist. Der PRAC stellte fest, dass die Wirkung von Almitrin in den klinischen Prüfungen mit Ergebnissen zugunsten von Almitrin überschätzt worden sein könnte, da ein hoher Anteil an Patienten vor allem in der Almitrin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe die Behandlung absetzte (Voisin et al., 1987 sowie in den meisten klinischen Prüfungen).

Der PRAC war der Ansicht, dass viele der Veröffentlichungen berichteten, dass ein klinischer Nutzen von Almitrin zum Einnehmen in Bezug auf Verschlimmerungen oder Krankenhausaufenthalte,

körperliche Leistungsfähigkeit, klinische Ergebnisse, Überleben oder Lebensqualität nicht festgestellt wurde. Es wurde keine Wirkung auf den Lungenfunktionsstatus beobachtet.

Eine der Maßnahmen zur Risikominimierung, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagen wurden, war die Beschränkung des Anwendungsgebiets auf Patienten mit PaO<sub>2</sub> zwischen 55 mmHg und 65 mmHg oder als Begleitbehandlung zu Sauerstoff-Langzeittherapie (engl. Long Term Oxygen Therapy, kurz LTOT).

Allerdings liegen keine Daten vor, welche die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Beschränkung des Anwendungsgebiets unterstützen. Darüber hinaus wird der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannte Nutzen, dass unter Almitrin eine Sauerstoff-Langzeittherapie verzögert werden kann, von den unterstützenden Daten nicht untermauert. Die Angabe, dass unter Almitrin eine Sauerstoff-Langzeittherapie beendet, verzögert oder sogar verhindert werden kann, basiert nicht auf wissenschaftlicher oder klinischer Evidenz. Es wurde kein Nutzen nachgewiesen, wenn Almitrin als Begleitbehandlung zu Sauerstoff-Langzeittherapie angewendet wurde. Der PRAC ist der Meinung, dass Almitrin nicht als Alternative zu LTOT, durch die in der Tat ein Rückgang der Mortalität erzielt wurde, erachtet werden kann.

Der PRAC merkte die Unsicherheiten in Bezug auf die Wirkmechanismen, die zu einer Vasokonstriktion der Lungengefäße (invers zum Nutzen einer LTOT für den Pulmonalarteriendruck) beitragen, an.

Abschließend stellte der PRAC fest, dass der aktuelle internationale Konsens in Bezug auf das Management von COPD und chronischer Hypoxämie (Global Initiative for Obstructive Lung Disease, kurz GOLD, und andere praktische Empfehlungen) keinen Bezug mehr auf die Anwendung von Almitrin nehmen.

Auf Grundlage des oben Gesagten gelangte der PRAC zu der Ansicht, dass die verfügbaren Wirksamkeitsdaten, einschließlich der Daten, die nach der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurden, nur eine sehr begrenzte Wirksamkeit von Almitrin zum Einnehmen in den zugelassenen Anwendungsgebieten zeigen und sich nicht in Belege für einen Nutzen für Patienten im derzeitigen Kontext der therapeutischen Strategie und des Wissens über Atemwegkrankungen übersetzen lassen.

### **Schlussfolgerung**

Der PRAC war der Ansicht, dass die Anwendung von Almitrin zum Einnehmen mit den schweren unerwünschten Wirkungen periphere Neuropathie und Gewichtsverlust – manchmal mit Folgeschäden – assoziiert ist.

Der PRAC berücksichtigte die Maßnahmen zur Risikominimierung, die bereits zur Minimierung des Risikos von Neuropathien und Gewichtsverlust implementiert wurden (Senkung der Dosis und Einführung eines sequenziellen Behandlungsschemas). Trotz sequenziellen Dosierungsschemas und Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels stellte der PRAC fest, dass weiterhin schwere Fälle von Neuropathie und Gewichtsverlust berichtet wurden, einschließlich einiger Fälle mit positiver Rechallenge und manchmal mit Folgeschäden.

Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung, wie etwa zusätzliche Änderungen an den Produktinformationen (Beschränkung des Anwendungsgebiets und Gegenanzeigen), Kommunikationsmaterial (Schreiben an Angehörige der Gesundheitsberufe) und eine Beschränkung der Verschreibung, wurden während der Diskussionen ebenfalls in Erwägung gezogen. Der PRAC gelangte zu der Ansicht, dass die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung die Risiken schwerer unerwünschter Wirkungen nicht angemessen auf ein klinisch akzeptables Niveau senken könnten: weitere Mitteilungen bezüglich der Risiken von Neuropathien und Gewichtsverlust, welche den verschreibenden Ärzten

bereits bekannt sind, würden nicht zu einer sichereren Anwendung des Arzneimittels beitragen. Außerdem sind keine Daten verfügbar, die den Nutzen von Almitrin im beschränkten Anwendungsgebiet unterstützen, das vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagen wurde (Patienten mit  $\text{PaO}_2: 55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$ ).

Bezugnehmend auf die Überprüfung der verfügbaren Wirksamkeitsdaten, einschließlich der Daten, die nach der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurden, stellte der PRAC fest, dass die verfügbaren Daten nur eine sehr begrenzte Wirksamkeit von Almitrin zum Einnehmen in den zugelassenen Anwendungsgebieten zeigen und sich nicht in Belege für einen Nutzen für Patienten im derzeitigen Kontext der therapeutischen Strategie und des Wissens über Atemwegerkrankungen übersetzen lassen. Ferner stellte der PRAC fest, dass sich das Wissen über den physiopathologischen Mechanismus und das Management von COPD (einschließlich der Lebenserwartung bei COPD) deutlich verbessert haben. Abschließend stellte der PRAC fest, dass der aktuelle internationale Konsens in Bezug auf das Management von COPD und chronischer Hypoxämie (Global Initiative for Obstructive Lung Disease, kurz GOLD, und andere praktische Empfehlungen) keinen Bezug mehr auf die Anwendung von Almitrin nehmen.

Während der Beurteilung bestätigte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass alle verfügbaren Daten vorgelegt wurden und er keine weiteren Daten zum Nachweis des klinischen Nutzens von Almitrin zum Einnehmen für das Management chronischer Hypoxämie bei COPD vorlegen kann. Der PRAC berücksichtigte die Position des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Der PRAC schlussfolgerte daher, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Almitrin-haltiger Arzneimittel zum Einnehmen nicht positiv ist.

Angesichts des negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses werden Patienten auf alternative Therapien umgestellt werden müssen. Die zuständigen nationalen Behörden sollten rechtzeitig Maßnahmen ergreifen, um ein angemessenes Umstellen der Patienten auf andere therapeutische Alternativen zu ermöglichen.

## Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Almitrin-haltige Arzneimittel zum Einnehmen (siehe Anhang I).
- Der PRAC berücksichtigte die Gesamtheit der für Almitrin-haltige Arzneimittel zum Einnehmen verfügbaren Daten in Bezug auf das Risiko von peripheren Neuropathien und Gewichtsverlust. Dies beinhaltete Daten der Mitgliedstaaten und Daten aus der veröffentlichten Literatur, die seit der Erteilung der ersten Genehmigungen für das Inverkehrbringen verfügbar geworden sind, sowie die Antwort des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen.
- Der PRAC war der Ansicht, dass die Anwendung von Almitrin zum Einnehmen mit den schweren unerwünschten Wirkungen periphere Neuropathie und Gewichtsverlust – manchmal mit Folgeschäden – assoziiert ist.
- Der PRAC gelangte auf Grundlage der Beurteilung des Einflusses der bereits implementierten Maßnahmen zur Risikominimierung (Senkung der Dosis und Einführung eines sequenziellen Behandlungsschemas) und der veröffentlichten Literatur zu der Ansicht, dass die zusätzlichen vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen und während der Beurteilungen erörterten Maßnahmen zur Risikominimierung die Risiken schwerer unerwünschter Wirkungen nicht angemessen auf ein klinisch akzeptables Niveau senken könnten.
- Der PRAC war der Ansicht, dass die verfügbaren Wirksamkeitsdaten, einschließlich Daten, die seit der ersten Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurden, nur eine sehr begrenzte klinische Wirksamkeit von Almitrin in den zugelassenen Anwendungsgebieten zeigten.
- Der PRAC berücksichtigte die Position des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass alle verfügbaren Daten vorgelegt wurden und keine weiteren Daten zum Nachweis des klinischen Nutzens von Almitrin zum Einnehmen bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) vorgelegt werden können.
- Der PRAC gelangte daher angesichts der verfügbaren Daten zu dem Schluss, dass die Risiken der schweren unerwünschten Wirkungen periphere Neuropathie und Gewichtsverlust im Zusammenhang mit Almitrin-haltigen Arzneimitteln zum Einnehmen bei der Behandlung respiratorischer Insuffizienz mit Hypoxämie in Verbindung mit obstruktiver Bronchitis gegenüber dem begrenzten Nutzen überwiegen –

schlussfolgerte der PRAC, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Almitrin-haltiger Arzneimittel zum Einnehmen nach Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG nicht positiv ist.

Daher empfiehlt der PRAC gemäß Artikel 31 und Artikel 32 der Richtlinie 2001/83/EG den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller Arzneimittel, die in Anhang I angeführt sind.

## Einigung der CMDh

Die CMDh erzielte unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 16. Mai 2013 gemäß Artikel 107k Absätze 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG eine Einigung in Bezug auf den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Almitrin-haltiger Arzneimittel zum Einnehmen.

Der Zeitplan für die Umsetzung der Einigung ist in Anhang III aufgeführt.