

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen

Gezien de aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van 16 mei 2013 met betrekking tot de almitrine-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik, stemt de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) als volgt in met genoemde aanbeveling:

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van almitrine-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik door het PRAC

Almitrinebismesilaat is geïndiceerd voor patiënten met ademhalingsinsufficiëntie met hypoxemie samenhangend met obstructieve bronchitis.

De eerste handelsvergunning in de EU werd verleend in Frankrijk op 10 december 1982. Almitrine-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik zijn momenteel goedgekeurd in drie Europese lidstaten (Frankrijk, Polen en Portugal) en worden alleen in de handel gebracht in Frankrijk en Polen (zie bijlage I voor de lijst van in de EU goedgekeurde almitrine-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik).

Op 27 november 2012 stelde Frankrijk overeenkomstig artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG het Europees Geneesmiddelenbureau op de hoogte van haar overweging de baten-risicoverhouding te herbeoordelen met betrekking tot almitrine voor oraal gebruik bij de behandeling van chronische luchtwegaandoeningen, naar aanleiding van gegevens betreffende geneesmiddelenbewaking.

In Frankrijk staan almitrine-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik al onder nauwlettend toezicht vanwege ernstige bijwerkingen. De gemelde bijwerkingen bestonden voornamelijk uit perifere neuropathie en gewichtsverlies. Frankrijk heeft een aantal op nationale regelgeving gebaseerde maatregelen genomen om het risico op deze bijwerkingen van almitrine voor oraal gebruik zoveel mogelijk te beperken. In november 2012 constateerde de Franse nationale bevoegde instantie dat de bovengenoemde ernstige veiligheidsrisico's ondanks de genomen risicobeperkende maatregelen niet volledig onder controle werden gebracht in de klinische praktijk. Dit werd ondersteund door het feit dat er van september 2003 tot november 2012 meldingen bleven komen van gevallen van perifere neuropathie, ondanks de ingevoerde beperkende maatregelen (aanvankelijk de aanbeveling voor een sequentieel toedieningsschema en dosisaanpassing, gevolgd door contra-indicaties en waarschuwingen). Daarnaast had Frankrijk bedenkingen met betrekking tot het voordeel van almitrine voor de indicaties waarvoor het middel was goedgekeurd.

Veiligheid

Uit de gegevens uit klinische onderzoeken en de ervaringen na het in de handel brengen, blijkt dat de twee belangrijkste veiligheidsrisico's van almitrine perifere neuropathie en gewichtsverlies zijn. Nadat de eerste handelsvergunning werd verleend, werden risicobeperkende maatregelen (verlaging van de dosis en invoering van een sequentieel behandelingschema) ingevoerd.

Langdurig gebruik van almitrinebismesilaat wordt momenteel aanbevolen in een dosering van 50 tot 100 mg per dag, waarbij voor patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg geldt dat de dosis wordt beperkt tot 50 mg per dag. Na drie maanden behandeling wordt sequentiële

onderhoudsbehandeling aanbevolen: een tussenpoos van één maand per behandeling van twee maanden.

Gegevens uit klinische proeven

Almitrine voor oraal gebruik werd onderzocht in diverse klinische onderzoeken. Van de klinische onderzoeken bij patiënten met chronische obstructieve longziekte (COPD) werden alleen de onderzoeken waarin meer dan 30 patiënten gedurende ten minste drie maanden met therapeutische doses van almitrine werden behandeld, geselecteerd voor een overzicht betreffende werkzaamheid en veiligheid. Er werden in totaal elf gepubliceerde klinische onderzoeken bestudeerd die beschikbaar zijn gekomen nadat de eerste handelsvergunning werd verleend. In totaal namen aan deze klinische proeven 2036 patiënten deel (waarvan 1380 patiënten almitrine kregen en 656 placebo). Bij de eerste proeven, die werden uitgevoerd met niet-sequentiële behandeling, waren 1670 patiënten betrokken (waarvan 1006 een dubbelblinde, placebogecontroleerde opzet volgden). Bij de laatste proeven, die werden uitgevoerd met sequentiële behandeling en een dubbelblinde, placebogecontroleerde opzet hadden, waren 366 patiënten betrokken. De behandelduur was ten hoogste twee jaar.

In gepubliceerde klinische onderzoeken met continue toediening¹²³⁴⁵⁶⁷ was sprake van perifere neuropathieën en gewichtsverlies als het onderzoek langer duurde dan drie maanden, wat erop wijst dat de duur van continue blootstelling een rol heeft gespeeld bij het ontstaan deze bijwerkingen.

In vergelijking met placebo was er bij de doses van 100-200 mg almitrine voortdurend sprake van een hogere incidentie van bijwerkingen en terugtrekkingen uit het onderzoek.

Naast perifere neuropathieën met abnormale gewaarwordingen in het onderbeen of paresthesie en gewichtsverlies tot 6% kwamen in de publicaties waarin werd gerapporteerd over klinische onderzoeken met continue toediening de volgende bijwerkingen ook vaker voor in de almitrinegroepen:

- Ademhalingsvoorvallen, voornamelijk als gevolg van bewustzijn van ademhalingsbewegingen;
- Spijsverteringsvoorvallen (misselijkheid, branderig gevoel en zwaar gevoel in het epigastrium (de bovenbuik), dyspepsie);
- Voorvallen van het centrale zenuwstelsel (slaapstoornissen zoals slapeloosheid, sufheid, agitatie, angst, hartkloppingen, duizeligheid).

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)

Op grond van de beschikbare publicaties van klinische onderzoeken met een sequentieel behandelingschema^{8,9,10,11} (d.w.z. twee maanden behandeling gevolgd door een maand waarin de behandeling wordt onderbroken) bleef in de meeste publicaties sprake van een belangrijk terugtrekkingspercentage in de almitrinegroepen, vergeleken met de placebogroepen.

Spontane meldingen

Naast publicaties van klinische onderzoeken bestudeerde het PRAC door de houder van de handelsvergunning verstrekte gegevens die waren verkregen na het in de handel brengen.

Met betrekking tot perifere neuropathie zijn in totaal 2304 gevallen van perifere neuropathie spontaan gemeld bij patiënten die waren blootgesteld aan almitrine sinds de introductie van het middel (van 1983 tot december 2012). Zelfs na de invoering van het sequentiële toedieningsschema worden er nog steeds spontane meldingen van perifere neuropathie ontvangen. Tijdens de periode van september 2003 tot en met december 2012 werden 20 gevallen van perifere neuropathie gemeld, wat erop duidt dat met de risicobeperkende maatregelen het optreden van deze bijwerkingen niet kon worden voorkomen. De door de houder van de handelsvergunning genoemde afname van meldingen van perifere neuropathie houdt waarschijnlijk voornamelijk verband met de lagere omzet in de afgelopen tien jaar.

Wereldwijd had een belangrijk deel van de gevallen een uitkomst die werd gerapporteerd als niet hersteld of hersteld met nasleep (489 gevallen van de 2304 gemelde gevallen, d.w.z. 21,2%). Het PRAC merkte op dat de meeste gevallen van perifere neuropathie die waren gemeld van september 2003 tot en met december 2012 niet waren hersteld of waren hersteld met nasleep. Zelfs als het optreden van perifere neuropathie bij patiënten met COPD met geassocieerde aandoeningen kan worden beschouwd als een verwarrende factor, is het optreden van gevallen van terugkeer bij herhaalde blootstelling aan almitrine tijdens de ervaring na het in de handel brengen een sterke aanwijzing ten gunste van een causaal verband tussen almitrine en perifere neuropathieën.

Van gewichtsverlies werden 795 gevallen gemeld sinds de introductie, waarvan sommige ernstig. De gemiddelde tijd tot het ontstaan bedroeg voor de gemelde gevallen vijf maanden, maar varieerde van 15 dagen tot 2,5 jaar. In 50% van de gevallen werd ook een neuropathie gemeld. Het PRAC merkte op dat het gewichtsverlies in 90,9% van de gemelde gevallen aanleiding was de behandeling met almitrine te staken.

Gedurende de periode van september 2003 tot en met december 2012 lijkt een belangrijk deel van de gevallen te zijn gemeld met als uitkomst niet hersteld (vijf van de zeven gemelde gevallen).

Het waargenomen gewichtsverlies bij patiënten met ademhalingsinsufficiëntie is voortschrijdend. Het PRAC constateerde echter dat het met almitrine gemelde gewichtsverlies sneller kon optreden en ernstiger kon zijn dan wat doorgaans wordt waargenomen bij chronische ademhalingsinsufficiëntie. Hypoxemie alleen is niet voldoende om het met almitrine gemelde

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)

ernstige gewichtsverlies te verklaren. Deze bijwerking werd ook duidelijk gezien in de proeven waarin almitrine in hoge doses werd vergeleken met placebo.

Op grond van het bovenstaande was het PRAC van oordeel dat het gebruik van oraal almitrine gepaard gaat met ernstige bijwerkingen van perifere neuropathie en gewichtsverlies, soms met nasleep.

Daarnaast merkte het PRAC op dat het mechanisme van deze twee bijwerkingen onbekend blijft. De houder van de handelsvergunning heeft nooit proeven of onderzoeken uitgevoerd om het werkingsmechanisme van deze bijwerkingen te documenteren of vast te stellen. Er zijn door de houder van de handelsvergunning geen gepubliceerde gegevens verstrekt die zijn gericht op het juiste mechanisme van almitrine wat betreft het optreden van deze bijwerkingen.

Er zijn ook zorgen gerezen met betrekking tot de mogelijke risico's op lever- en galaandoeningen, huidaandoeningen en cytopenie door het gebruik van oraal almitrine.

Over het geheel genomen is het PRAC op grond van de beschikbare gepubliceerde gegevens en gegevens van spontane meldingen van oordeel dat het gebruik van almitrine gepaard gaat met ernstige gevallen van perifere neuropathie, waarvan sommige met terugkeer na herhaalde blootstelling, en gewichtsverlies. Er worden met almitrine nog steeds gevallen van aanzienlijk gewichtsverlies en perifere neuropathieën gemeld waarvan patiënten mogelijk niet kunnen herstellen of die kunnen leiden tot een nasleep, ondanks de risicobeperkende maatregelen die sinds enkele jaren van kracht zijn. Tijdens de discussies werden ook andere, door de houder van de handelsvergunning voorgestelde risicobeperkende maatregelen overwogen, zoals extra wijzingen in de productinformatie (beperking van de indicatie en contra-indicaties), communicatiemateriaal ("Dear Healthcare Professional Communication", brief aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg) en beperkt voorschrijven (beperking tot een maand, alleen door longartsen en bij ziekenhuisgebruik). Op grond van de gepubliceerde literatuur en gegevens die zijn verkregen na het in de handel brengen is het PRAC van mening dat met de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde risicobeperkende maatregelen de risico's op ernstige bijwerkingen niet afdoende kunnen worden verlaagd tot een klinisch aanvaardbaar niveau: extra berichtgeving over de risico's op neuropathieën en gewichtsverlies, die al algemeen bekend zijn bij voorschrijvers, zal niet bijdragen tot een veiliger gebruik van het middel. Bovendien zijn er geen gegevens beschikbaar die voordelen van almitrine in de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde beperkte indicatie ondersteunen (patiënt met PaO_2 : $55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$).

Over het geheel genomen is het feit dat er sprake is van een significant aantal gevallen met uitkomsten die zijn gerapporteerd als niet-hersteld of hersteld met nasleep niet aanvaardbaar voor het PRAC.

Werkzaamheid

In het licht van de elf bovengenoemde gepubliceerde klinische onderzoeken wordt erkend dat de werkzaamheidsresultaten uit klinische onderzoeken elkaar tegenspreken en extrapolaties niet mogelijk zijn. Het PRAC constateerde dat in de klinische proeven met positieve resultaten voor almitrine het effect van almitrine kon zijn overschat aangezien een hoog percentage patiënten voornamelijk werd teruggetrokken in de almitrinegroep in vergelijking met de placebogroep (Voisin *et al.*, 1987 en in de meeste van alle klinische proeven).

Het PRAC was van oordeel dat in veel van de publicaties werd gerapporteerd dat er geen klinisch voordeel van oraal almitrine kon worden gezien wat betreft exacerbaties of ziekenhuisopname,

inspanningscapaciteit, klinische uitkomst, overleving of kwaliteit van leven. Er werd evenmin een effect gezien op de longfunctie.

Een van de andere door de houder van de handelsvergunning voorgestelde risicobeperkende maatregelen was een beperkte indicatie bij patiënten met een PaO₂ tussen 55 mmHg en 65 mmHg of als aanvullende behandeling op langdurige zuurstoftherapie (Long Term Oxygen Therapy, LTOT).

Er zijn echter geen gegevens die de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde beperkte indicatie ondersteunen. Daarnaast wordt het door de houder van de handelsvergunning gestelde voordeel dat langdurige zuurstoftherapie kan worden uitgesteld met almitrine niet onderbouwd met ondersteunende gegevens. De overweging dat langdurige zuurstoftherapie kan worden gestaakt, uitgesteld of zelfs voorkomen met almitrine is niet gebaseerd op wetenschappelijk of klinisch bewijs. Er is geen voordeel aangetoond van het gebruik van almitrine als aanvulling op die behandeling. Het PRAC is van mening dat almitrine niet kan worden beschouwd als een alternatief voor LTOT, waarmee verlaging van de sterfte is bereikt.

Het PRAC heeft kennis genomen van de onzekerheden met betrekking tot de werkingsmechanismen die vaatvernauwing van het pulmonale vaatstelsel impliceren (wat het omgekeerde is van het gunstige effect van LTOT op de pulmonale arteriële druk).

Ten slotte merkte het PRAC op dat in de huidige internationale consensus voor de behandeling van COPD en chronische hypoxemie (Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) en andere praktische aanbevelingen) het gebruik van almitrine niet meer wordt genoemd.

Op grond van het bovenstaande was het PRAC van oordeel dat de beschikbare werkzaamheidsgegevens, met inbegrip van gegevens die beschikbaar zijn gekomen nadat de eerste handelsvergunning werd verleend, slechts een zeer beperkte klinische werkzaamheid van oraal almitrine aantoonde voor de indicaties waarvoor het middel werd goedgekeurd, en dit vertaalt zich niet in bewijs voor een voordeel voor patiënten in de huidige context van de therapeutische strategie en verworven kennis over ademhalingsaandoeningen.

Algehele conclusie

Het PRAC was van oordeel dat het gebruik van oraal almitrine gepaard gaat met ernstige bijwerkingen van perifere neuropathie en gewichtsverlies, soms met nasleep.

Het PRAC beoordeelde de al genomen risicobeperkende maatregelen (verlaging van de dosis en invoering van een sequentieel behandelingschema) om het risico op neuropathieën en gewichtsverlies te beperken. Het PRAC constateerde dat er, ondanks een behandelingschema van sequentiële doses en wijzigingen in de SPC, nog steeds ernstige gevallen van neuropathie en gewichtsverlies werden gemeld, waaronder enkele gevallen van terugkeer na herhaalde blootstelling en soms met nasleep tot gevolg.

Tijdens de discussies werden ook andere risicobeperkende maatregelen overwogen, zoals extra wijzigingen in de productinformatie (beperking van de indicatie en contra-indicaties), communicatiemateriaal ("Dear Healthcare Professional Communication", brief aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg) en beperkt voorschrijven. Het PRAC is van mening dat met de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde risicobeperkende maatregelen de risico's op ernstige bijwerkingen niet afdoende kunnen worden verlaagd tot een klinisch aanvaardbaar niveau: extra berichtgeving over de risico's op neuropathieën en gewichtsverlies, die al algemeen bekend zijn bij voorschrijvers, zal niet bijdragen tot een veiliger gebruik van het

middel. Bovendien zijn er geen gegevens beschikbaar die voordelen van almitrine in de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde beperkte indicatie ondersteunen (patiënt met $\text{PaO}_2: 55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$).

Naar aanleiding van de bestudering van de beschikbare werkzaamheidsgegevens, met inbegrip van gegevens die beschikbaar zijn gekomen nadat de eerste handelsvergunning werd verleend, concludeerde het PRAC dat de beschikbare gegevens slechts een zeer beperkte werkzaamheid van oraal almitrine aantoonde voor de indicaties waarvoor het middel werd goedgekeurd, en dit vertaalt zich niet in bewijs voor een voordeel voor patiënten in de huidige context van de therapeutische strategie en verworven kennis over ademhalingsaandoeningen. Daarnaast constateerde het PRAC ook dat de kennis op het gebied van fysiopathologische mechanismen en de behandeling van COPD (inclusief de levensverwachting bij COPD) aanzienlijk is verbeterd. Ten slotte merkte het PRAC op dat in de huidige internationale consensus voor de behandeling van COPD en chronische hypoxemie (Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) en andere praktische aanbevelingen) het gebruik van almitrine niet meer wordt genoemd.

Ten tijde van de beoordeling bevestigde de houder van de handelsvergunning dat alle beschikbare gegevens waren verstrekt en dat er niet meer gegevens konden worden verstrekt om het klinische voordeel van oraal almitrine bij de behandeling van chronische hypoxemie bij COPD aan te tonen. Het PRAC heeft het standpunt van de houder van de handelsvergunning in de overwegingen betrokken.

Het PRAC concludeerde derhalve dat de baten-risicoverhouding van almitrine-bevattende geneesmiddelen voor orale toediening niet positief is.

Gezien de negatieve baten-risicoverhouding is het noodzakelijk dat patiënten worden overgezet op andere therapieën. De nationale bevoegde instanties dienen tijdige maatregelen te treffen, zodat patiënten op gepaste wijze kunnen worden overgezet op andere behandelingen.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat

- het PRAC naar aanleiding van gegevens betreffende geneesmiddelenbewaking voor almitrine-bevattende geneesmiddelen voor orale toediening (zie bijlage I) de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC het geheel aan gegevens die voor almitrine-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik bekend zijn met betrekking tot het risico op perifere neuropathie en gewichtsverlies heeft bestudeerd. Dit betrof onder meer gegevens van de lidstaten en gepubliceerde literatuurgegevens die beschikbaar zijn gekomen nadat de oorspronkelijke handelsvergunningen werden verleend, alsmede de reactie van de houder van de handelsvergunning;
- het PRAC van oordeel was dat het gebruik van oraal almitrine gepaard gaat met ernstige bijwerkingen van perifere neuropathie en gewichtsverlies, soms met nasleep;
- het PRAC op grond van de beoordeling van de uitwerking van al genomen risicobeperkende maatregelen (verlaging van de dosis en invoering van een sequentieel behandelingschema) en van de gepubliceerde literatuur van oordeel was dat met de aanvullende risicobeperkende maatregelen die waren voorgesteld door de houder van de handelsvergunning en besproken tijdens de beoordeling, de risico's op ernstige bijwerkingen niet afdoende konden worden verlaagd tot een klinisch aanvaardbaar niveau;
- het PRAC oordeelde dat de beschikbare werkzaamheidsgegevens, met inbegrip van gegevens die beschikbaar zijn gekomen nadat de eerste handelsvergunning werd verleend, slechts een zeer beperkte klinische werkzaamheid van almitrine aantoonde voor de indicaties waarvoor het middel werd goedgekeurd;
- het PRAC het standpunt van de houder van de handelsvergunning dat alle beschikbare gegevens waren verstrekt en dat het niet mogelijk was aanvullende gegevens te verstrekken om het klinische voordeel van oraal almitrine bij chronische obstructieve longziekte (COPD) aan te tonen, in de overwegingen heeft betrokken;
- het PRAC in het licht van de beschikbare gegevens vaststelde dat de risico's op de ernstige bijwerkingen van perifere neuropathie en gewichtsverlies die gepaard gingen met het gebruik van almitrine-bevattende geneesmiddelen voor orale toediening bij de behandeling van ademhalingsinsufficiëntie met hypoxemie samenhangend met obstructieve bronchitis groter zijn dan de beperkte voordelen;

concludeerde het PRAC derhalve overeenkomstig artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG dat de baten-risicoverhouding voor almitrine-bevattende geneesmiddelen voor orale toediening niet positief is.

Overeenkomstig de artikelen 31 en 32 van Richtlijn 2001/83/EG adviseert het PRAC daarom de vergunningen voor het in de handel brengen van alle in bijlage I genoemde geneesmiddelen in te trekken.

Advies van het CMD(h)

Het CMD(h) is, met inachtneming van de aanbeveling van het PRAC van 16 mei 2013, overeenkomstig artikel 107 duodecies, lid 1 en lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, tot overeenstemming gekomen inzake de intrekking van de handelsvergunningen van almitrine-bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Het tijdschema voor de tenuitvoerlegging van het advies wordt uiteengezet in bijlage III.