

Priloga II

**Znanstveni zaključki in podlaga za odvzem dovoljenj za promet z
zdravili**

Znanstveni zaključki in podlaga za odvzem dovoljenj za promet z zdravili

CMDh se je po proučitvi priporočila, ki ga je za zdravila za peroralno uporabo, ki vsebujejo almitrin, dne 16. maja 2013 izdal PRAC, strinjala s priporočilom, ki je navedeno v nadaljevanju:

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za peroralno uporabo, ki vsebujejo almitrin

Almitrin bismesilat je indiciran pri bolnikih z odpovedjo dihal s hipoksemijo, povezano z obstruktivnim bronhitisom.

Prvo dovoljenje za promet z zdravilom v EU je bilo odobreno 10. decembra 1982 v Franciji. Zdravila za peroralno uporabo, ki vsebujejo almitrin, so trenutno odobrena v 3 evropskih državah članicah (v Franciji, na Poljskem in Portugalskem), tržijo pa se samo v Franciji in na Poljskem (za seznam zdravil za peroralno uporabo, ki vsebujejo almitrin in so odobrena za uporabo v EU, glejte Prilogo I).

27. novembra 2012 je Francija v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES obvestila Evropsko agencijo za zdravila, da namerava na podlagi ocene podatkov iz dejavnosti farmakovigilance ponovno proučiti razmerje med tveganji in koristmi almitrina za peroralno uporabo pri zdravljenju kroničnih boleznih dihal.

V Franciji so zdravila za peroralno uporabo, ki vsebujejo almitrin, podrobno spremljali zaradi resnih neželenih učinkov. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so večinoma vključevali periferno nevropatijo in zmanjšanje telesne mase. Za zmanjšanje tveganja za te neželene učinke, povezane z almitrinom za peroralno uporabo, je Francija uvedla več nacionalnih regulativnih ukrepov. Novembra 2012 je francoski pristojni nacionalni organ ugotovil, da zgoraj omenjeni veliki zadržki v zvezi z varnostjo kljub izvajanju ukrepov za zmanjšanje tveganja v klinični praksi niso dovolj nadzorovani. To so utemeljili z dejstvom, da so med septembrom 2003 in novembrom 2012 kljub izvajanju ukrepov za zmanjšanje tveganja (najprej so priporočili sekvenčno shemo odmerjanja in prilagoditev odmerka, nato so sledile kontraindikacije in opozorila) še naprej poročali o primerih periferne nevropatije. Poleg tega je imela Francija pomisleke glede koristi almitrina pri odobrenih indikacijah.

Varnost

Glede na podatke iz kliničnih študij in izkušnje v obdobju trženja sta glavna zadržka glede varnosti almitrina periferna nevropatija in zmanjšanje telesne mase. Ukrepi za zmanjšanje tveganja (zmanjšanje odmerka in uvedba sekvenčne sheme zdravljenja) se izvajajo od odobritve prvega dovoljenja za promet z zdravilom.

Priporočeni odmerek pri dolgoročni uporabi almitrin bismesilata je trenutno od 50 do 100 mg na dan, pri čemer je pri bolnikih s telesno maso manj kot 50 kg omejen na 50 mg na dan. Po 3-mesečnem zdravljenju se priporoča vzdrževalno zdravljenje sekvenčnega tipa: 1-mesečna prekinitiv na vsaka 2 meseca zdravljenja.

Podatki iz kliničnih preskušanj

Almitrin za peroralno uporabo so raziskali v več kliničnih študijah. Od vseh kliničnih preskušanj z bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so za pregled učinkovitosti in varnosti izbrali samo tiste, v katerih je sodelovalo več kot 30 bolnikov, ki so bili najmanj 3 mesece

zdravljeni s terapevtskimi odmerki almitrina. Skupno so pregledali 11 kliničnih študij, ki so jih objavili po odobritvi prvega dovoljenja za promet z zdravilom. Skupno je bilo v teh kliničnih preskušanih zdravljenih 2 036 bolnikov (1 380 z almitrinom, 656 pa s placebom). V prvih preskušanih, izvedenih z nesekvenčnim zdravljenjem, je sodelovalo 1 670 bolnikov (1 006 v dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanih). V zadnjih preskušanih, izvedenih s sekvenčnim zdravljenjem, ki so bila dvojno slepa in nadzorovana s placebom, je sodelovalo 366 bolnikov. Zdravljenje je trajalo do 2 leti.

V objavljenih kliničnih študijah z neprekinjenim zdravljenjem¹²³⁴⁵⁶⁷ so periferno nevropatijo in zmanjšanje telesne mase opazili, kadar je zdravljenje trajalo več kot 3 mesece, kar kaže na to, da je imelo trajanje neprekinjene izpostavljenosti pomembno vlogo pri njunem razvoju. Neprekinjeno dajanje odmerkov od 100–200 mg almitrina je bilo povezano z večjo pojavnostjo neželenih učinkov in prekinitev zdravljenja v primerjavi s placebom.

Iz publikacij, v katerih so poročali o kliničnih študijah z neprekinjenim dajanjem odmerkov, je razvidno, da so bili poleg periferne nevropatije z nenavadnimi občutki v spodnjih okončinah ali parestezijo in zmanjšanja telesne mase za do 6 % v skupinah z almitrinom pogostejši tudi naslednji neželeni dogodki:

- dogodki na dihalih, zlasti zaradi zavedanja dihalnih gibov;
- prebavni dogodki (navzeja, pekoč občutek in občutek teže v epigastrični regiji, dispepsija),
- dogodki v osrednjem živčevju (motnje spanja, na primer nespečnost, zaspanost, agitacija, anksioznost, palpitacije, omotica).

Glede na razpoložljive objavljene klinične študije s sekvenčno shemo zdravljenja⁸⁹¹⁰¹¹ (tj. dvomesečno zdravljenje, ki mu sledi enomesečna prekinitev zdravljenja) je bila stopnja prekinitve zdravljenja v večini študij še vedno višja v skupinah z almitrinom kot v skupini s placebom.

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., 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)

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)

Spontana poročila

Poleg objavljenih kliničnih študij je PRAC pregledal tudi podatke iz obdobja trženja, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet.

Od začetka trženja zdravila (od leta 1983 do decembra 2012) so spontano poročali o 2 304 primerih periferne nevropatije pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni almitrinu. Spontana poročila o periferni nevropatiji beležijo tudi po uvedbi sekvenčne sheme odmerjanja. V obdobju med septembrom 2003 in decembrom 2012 so poročali o 20 primerih periferne nevropatije, kar kaže na to, da ukrepi za zmanjšanje tveganja niso preprečili pojavljanja teh neželenih učinkov. Zmanjšanje števila poročil o periferni nevropatiji, ki ga je izpostavil imetnik dovoljenja za promet, je verjetno povezano predvsem z upadom prodaje v zadnjih 10 letih.

Skupno so pri velikem odstotku primerov poročali o tem, da se bolezen ni popravila ali da je pustila posledice (489 od 2 304 primerov, tj. 21,2 %). PRAC je upošteval, da se pri večini primerov, o katerih so poročali med septembrom 2003 in decembrom 2012, periferna nevropatija ni popravila ali pa je pustila posledice. Četudi bi lahko bila pojavnost periferne nevropatije pri bolnikih s KOPB in povezanimi bolezenskimi stanji obravnavana kot sočasen dejavnik, pojavnost primerov s ponovnim nastopom simptomov po ponovni uporabi almitrina v obdobju trženja močno kaže na vzročno razmerje med almitrinom in perifernimi nevropatijami.

V zvezi z zmanjšanjem telesne mase so od začetka trženja poročali o 795 primerih, med katerimi so bili tudi resni primeri. Povprečen čas do pojava neželenih učinkov pri zabeleženih primerih je bil 5 mesecev, vendar pa je bil čas spremenljiv in je znašal od 15 dni do 2,5 leta. V 50 % primerov so poročali tudi o nevropatiji. PRAC je upošteval, da je zmanjšanje telesne mase v 90,9 % primerov privedlo do prekinitve zdravljenja z almitrinom.

Med septembrom 2003 in decembrom 2012 so zabeležili znaten delež primerov, ko si bolniki niso opomogli (5 primerov od 7, o katerih so poročali).

Zmanjšanje telesne mase, ki ga opažajo pri bolnikih z dihalno insuficienco, je progresivno. Vendar pa je PRAC ugotovil, da se lahko zmanjšanje telesne mase pojavi hitreje in v hujši obliki, kot je sicer običajno pri kronični dihalni insuficienci. Hipoksemija sama ne more pojasniti hudega zmanjšanja telesne mase, opaženega pri uporabi almitrina. Ta neželeni učinek so jasno prepoznali tudi v preskušanjih, v katerih so almitrin pri visokih odmerkih primerjali s placebom.

Na podlagi zgoraj navedenega je PRAC menil, da je uporaba almitrina za peroralno uporabo povezana z resnima neželenima učinkoma periferno nevropatijo in zmanjšanjem telesne mase, ki včasih lahko pustita posledice.

Poleg tega je PRAC upošteval, da mehanizem teh dveh neželenih učinkov še vedno ni znan. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni izvedel nobenih preskušanj ali raziskav, s katerimi bi dokumentiral/ugotovil mehanizem delovanja teh neželenih učinkov. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predložil nobenih javno dostopnih podatkov o mehanizmu almitrina pri pojavu teh neželenih učinkov.

Zadržki so se pojavili tudi v zvezi z možnimi tveganji za boleznijeter, žolčnika in žolčevodov, boleznijekože in citopenijo, povezanimi z almitrinom za peroralno uporabo.

Na podlagi razpoložljivih javno dostopnih podatkov in podatkov iz spontanih poročil je PRAC na splošno menil, da je uporaba almitrina povezana z resnimi primeri periferne nevropatije, vključno s

primeri ponovnega pojava simptomov po ponovni uporabi, in zmanjšanjem telesne mase. Kljub ukrepom za zmanjšanje tveganja, ki se izvajajo že več let, v povezavi z almitrinom še vedno poročajo o velikem zmanjšanju telesne mase in periferni nevropatiji, ki se ne popravita oziroma lahko pustita posledice. Med razpravo so obravnavali tudi dodatne ukrepe za zmanjšanje tveganja, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, na primer dodatne spremembe informacij o zdravilu (omejitev indikacije in kontraindikacije), gradivo za obveščanje (obvestilo zdravstvenim delavcem) in omejeno predpisovanje (omejitev na en mesec za uporabo s strani pnevmologov in bolnišnično uporabo). Na podlagi objavljene literature in podatkov iz obdobja trženja je PRAC menil, da z ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ne bi bilo mogoče zmanjšati tveganja za resne neželene učinke na klinično sprejemljivo raven: dodatna opozorila o tveganjih za nevropatijo in zmanjšanje telesne mase, ki jih zdravniki, ki predpisujejo tovrstna zdravila, že dobro poznajo, ne bi pripomogla k varnejši uporabi zdravila. Poleg tega ni na voljo nobenih podatkov, ki bi dokazovali koristi almitrina pri omejeni indikaciji, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (bolniki s PaO_2 : $55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 6 \text{ mmHg}$).

Na splošno je PRAC menil, da veliko število primerov, pri katerih so poročali o tem, da se bolezen ni popravila ali pa je pustila posledice, ni sprejemljivo.

Učinkovitost

V zvezi z zgoraj omenjenimi 11 objavljenimi kliničnimi študijami je bilo ugotovljeno, da so si rezultati o učinkovitosti iz kliničnih študij nasprotujoči, zato ekstrapolacije niso mogoče. PRAC je ugotovil, da bi lahko bil učinek almitrina v kliničnih preskušanjih z rezultati v korist almitrina precejšen, saj je v skupini z almitrinom velik delež bolnikov predčasno prekinil zdravljenje v primerjavi s skupino s placebom (Voisin et al., 1987 ter v večini kliničnih preskušanj).

PRAC je upošteval, da številne publikacije navajajo, da almitrin za peroralno uporabo ni izkazal kliničnih koristi v smislu eksacerbacij ali hospitalizacije, telesne zmogljivosti, kliničnega izida, preživetja ali kakovosti življenja. Prav tako niso opazili učinka na funkcionalno stanje pljuč.

Eden od ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki jih predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je bila omejena indikacija pri bolnikih s PaO_2 med 55 mmHg in 65 mmHg ali indikacija adjuvantnega zdravljenja k trajnemu zdravljenju s kisikom (TZK).

Vendar pa omejene indikacije, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet, ne podpirajo nobeni podatki. Poleg tega podporni podatki ne dokazujejo trditve imetnika dovoljenja za promet, da je mogoče z almitrinom odložiti trajno zdravljenje s kisikom. Trditev, da je z almitrinom mogoče prekiniti, odložiti ali celo preprečiti trajno zdravljenje s kisikom, ni utemeljena z znanstvenimi ali kliničnimi dokazi. Pri uporabi almitrina kot adjuvantnega zdravljenja k zdravljenju s kisikom niso opazili nobenih koristi. PRAC meni, da almitrin ne more biti alternativa trajnemu zdravljenju s kisikom, s katerim so dosegli zmanjšanje umrljivosti.

PRAC je upošteval negotovosti v zvezi z mehanizmom delovanja, ki bi morda lahko povzročil vazokonstrikcijo pljučnega žilja (kar je ravno nasprotno koristnemu učinku TZK na pljučni arterijski tlak).

Prav tako je PRAC upošteval, da trenutne mednarodne smernice za zdravljenje KOPB in kronične hipoksemije (Globalna iniciativa za obstruktivno pljučno bolezen (Global Initiative for Obstructive Lung Disease – GOLD) in druga praktična priporočila) za uporabo almitrina ne veljajo več.

Na podlagi zgoraj navedenega je PRAC menil, da razpoložljivi podatki o učinkovitosti, vključno s podatki, ki so postali na voljo po odobritvi prvega dovoljenja za promet, kažejo zelo omejeno učinkovitost almitrina za peroralno uporabo pri odobrenih indikacijah, pri čemer ni dokazov o koristi za bolnike v okviru trenutnega načina zdravljenja in znanja na področju bolezni dihal.

Splošni zaključek

PRAC je menil, da je uporaba almitrina za peroralno uporabo povezana z resnima neželenima učinkoma periferno nevropatijo in zmanjšanjem telesne mase, ki včasih pustita posledice;

PRAC je obravnaval že obstoječe ukrepe za zmanjšanje tveganja (zmanjšanje odmerka in uvedba sekvenčne sheme zdravljenja), ki so namenjeni zmanjšanju tveganja za nevropatijo in zmanjšanje telesne mase. PRAC je upošteval, da kljub sekvenčni shemi odmerjanja in spremembam povzetka glavnih značilnosti zdravila še vedno poročajo o resnih primerih nevropatije in zmanjšanja telesne mase, ki vključujejo primere ponovnega pojava simptomov po ponovni uporabi zdravila in lahko včasih pustijo posledice.

Med razpravo so obravnavali tudi dodatne ukrepe za zmanjšanje tveganja, na primer dodatne spremembe informacij o zdravilu (omejitev indikacije in kontraindikacije), gradivo za obveščanje (obvestilo zdravstvenim delavcem) in omejeno predpisovanje. PRAC meni, da z ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ne bi bilo mogoče zmanjšati tveganja za resne neželene učinke na klinično sprejemljivo raven: dodatna opozorila o tveganjih za nevropatijo in zmanjšanje telesne mase, ki jih zdravniki, ki predpisujejo tovrstna zdravila, že dobro poznajo, ne bi pripomogla k varnejši uporabi zdravila. Poleg tega ni na voljo nobenih podatkov, ki bi dokazovali koristi almitrina pri omejeni indikaciji, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (bolniki s $\text{PaO}_2: 55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$).

Na podlagi pregleda razpoložljivih podatkov o učinkovitosti, vključno s podatki, ki so postali na voljo po odobritvi prvega dovoljenja za promet, je PRAC zaključil, da ti kažejo zelo omejeno učinkovitost almitrina za peroralno uporabo pri odobrenih indikacijah, pri čemer ni dokazov o koristi za bolnike v okviru trenutnega načina zdravljenja in znanja na področju bolezni dihal. Poleg tega je PRAC upošteval tudi, da sta se znanje o fiziopatološkem mehanizmu in zdravljenju KOPB (vključno s pričakovano življenjsko dobo pri KOPB) znatno izboljšala. Prav tako je PRAC upošteval, da trenutne mednarodne smernice za zdravljenje KOPB in kronične hipoksemije (Globalna iniciativa za obstruktivno pljučno bolezen (Global Initiative for Obstructive Lung Disease – GOLD) in druga praktična priporočila) za uporabo almitrina ne veljajo več.

Med postopkom ocenjevanja je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom potrdil, da je predložil vse razpoložljive podatke in da ne more predložiti nobenih dodatnih podatkov, ki bi dokazovali klinično korist almitrina za peroralno uporabo pri zdravljenju kronične hipoksemije pri KOPB. PRAC je upošteval mnenje imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Na koncu je PRAC zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi za zdravila za peroralno uporabo, ki vsebujejo almitrin, ni pozitivno.

Zaradi negativnega razmerja med tveganji in koristmi bodo morali bolniki poseči po alternativnih oblikah zdravljenja. Pristojne nacionalne agencije morajo nemudoma ukrepati in omogočiti bolnikom, da preidejo na druge oblike zdravljenja.

Podlaga za priporočilo PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- PRAC je obravnaval napotitev po členu 31 Direktive 2001/83/ES, ki je bila na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožena za zdravila za peroralno uporabo, ki vsebujejo almitrin (glejte Prilogo I);
- PRAC je upošteval vse razpoložljive podatke za zdravila za peroralno uporabo, ki vsebujejo almitrin, v zvezi s tveganjem za periferno nevropatijo in zmanjšanje telesne mase. Med njimi so bili podatki, ki so jih predložile države članice, in podatki iz literature, ki so bili objavljeni po odobritvi prvih dovoljenj za promet, ter odgovori imetnika dovoljenja za promet;
- PRAC je menil, da je uporaba almitrina za peroralno uporabo povezana z resnima neželenima učinkoma periferno nevropatijo in zmanjšanjem telesne mase, ki včasih lahko pustita posledice;
- PRAC je na podlagi ocene učinkovitosti že obstoječih ukrepov za zmanjšanje tveganja (zmanjšanje odmerka in uvedba sekvenčne sheme zdravljenja) in objavljene literature menil, da z dodatnimi ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in so jih obravnavali med postopkom, ne bi bilo mogoče zmanjšati tveganja za resne neželene učinke na klinično sprejemljivo raven;
- PRAC je menil, da razpoložljivi podatki o učinkovitosti, vključno s podatki, ki so postali na voljo po odobritvi prvega dovoljenja za promet z zdravilom, kažejo na zelo majhno klinično učinkovitost almitrina pri odobrenih indikacijah;
- PRAC je upošteval, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom menil, da je predložil vse razpoložljive podatke in da ne more predložiti nobenih dodatnih podatkov, ki bi dokazovali klinično korist almitrina za peroralno uporabo pri kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB);
- PRAC je na podlagi vseh razpoložljivih podatkov zaključil, da so tveganja za resna neželena učinka periferno nevropatijo in zmanjšanje telesne mase, povezana z uporabo zdravil za peroralno uporabo, ki vsebujejo almitrin, pri zdravljenju odpovedi dihal s hipoksemijo, povezano z obstruktivnim bronhitisom, večja od omejenih koristi zdravila.

Posledično je PRAC zaključil, da v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES razmerje med tveganji in koristmi za zdravila za peroralno uporabo, ki vsebujejo almitrin, ni ugodno.

Zato je PRAC v skladu s členoma 31 in 32 Direktive 2001/83/ES priporočil odvzem dovoljenj za promet z vsemi zdravili, navedenimi v Prilogi I.

Sporazum skupine CMDh

CMDh se je po proučitvi priporočila, ki ga je dne 16. maja 2013 v skladu s členoma 107k(1) in (2) Direktive 2001/83/ES podal PRAC, strinjala z odvzemanjem dovoljenj za promet z zdravili za peroralno uporabo, ki vsebujejo almitrin.

Časovni raspored za izvajanje sporazuma je opredeljen v Prilogi III.