

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění zrušení nebo případně změny podmínek rozhodnutí o registraci a podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Vědecké závěry a zdůvodnění zrušení nebo případně změny podmínek rozhodnutí o registraci a podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Skupina CMDh zvážila níže uvedené doporučení výboru PRAC ze dne 5. září 2013 s ohledem na léčivé přípravky obsahující terbutalin, salbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol nebo isoxsuprin.

1. Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících terbutalin, salbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol nebo isoxsuprin výborem PRAC (viz příloha I)

Po vyhodnocení údajů vyplývajících z činností v rámci farmakovigilance informovalo Maďarsko dne 27. listopadu 2012 Evropskou agenturu pro léčivé přípravky podle článku 31 směrnice 2001/83/ES o svých obavách, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících krátkodobě působící beta-agonisty (SABA) registrovaných v porodnických indikacích není vzhledem k hlášeným kardiovaskulárním příhodám nadále příznivý. Maďarsko bylo toho názoru, že je v zájmu Unie předat tuto záležitost výboru PRAC, a vyjádřilo obavu s ohledem na dávkování a upozornění uvedená v informacích o přípravku.

Všechny léky ze skupiny krátkodobě působících beta-agonistů (SABA) (známých také jako betamimetika), tedy salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin nebo isoxsuprin, jsou registrovány na základě vnitrostátních postupů a na trhu jsou v EU od 60. let 20. století.

Registrované porodnické indikace přípravků ze skupiny SABA se v rámci členských států liší. Registrované porodnické indikace zahrnují předčasný porod, tokolýzu (u některých přípravků je použití omezeno na konkrétní týdny těhotenství, ale u jiných není konkrétní období těhotenství specifikováno), obrat zevními hmaty (ECV) a nadměrné děložní kontrakce. U fenoterolu je také uveden popis neodkladného použití v indikacích, jako je dystokie v dilatačním a vypuzovacím stádiu porodu (např. hyperaktivita dělohy nebo spasmus objevující se buď spontánně, nebo v důsledku mechanické obstrukce či nadměrné stimulace přípravky s oxytocinem), intrauterinní asfyxie (na niž ukazují příznaky jako zpomalování fetální tepové frekvence nebo počínající až mírná fetální acidóza), neodkladné stavy v porodnictví (například prolaps pupečníku nebo hrozící děložní ruptura), relaxace dělohy u akutních indikací, např. u císařského řezu. Mezi indikace tablet s isoxsuprinem a hexoprenalinem patří také „hrozící potrat“ a podávání přípravku v rámci prevence porodu. Obě lékové formy hexoprenalinu jsou také indikovány k imobilizaci dělohy před cerklážním chirurgickým výkonem, během něj a po něm.

Během tohoto přezkoumání byly hodnoceny údaje z klinických studií, zpráv z období po uvedení přípravku na trh a z publikované literatury včetně relevantních léčebných pokynů. Do tohoto hodnocení byly zařazeny perorální a parenterální lékové formy a čípky. V porodnických indikacích nejsou registrovány žádné lékové formy k inhalaci.

Bezpečnost

Předchozí přezkoumání bezpečnosti upozornilo ve spojení s použitím přípravků ze skupiny SABA v porodnických indikacích na riziko ischemie myokardu a na to, že tyto léčivé přípravky by u tokolýzy i dalších porodnických indikací měly být používány obezřetně. V rámci tohoto přezkoumání výborem PRAC byly hodnoceny veškeré existující údaje týkající se bezpečnosti a kardiovaskulárních příhod při použití v těchto indikacích a výsledky přezkoumání jsou shrnuty níže.

Salbutamol

Přezkoumání veškerých kardiovaskulárních příhod u salbutamolu ukázalo, že tato léčivá látka může navodit závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody, které mohou mít za následek smrt matky a/nebo plodu. Bylo zjištěno celkem 98 hlášení zahrnujících kardiovaskulární příhody, přičemž ve většině případů se jednalo o srdeční arytmie, např. tachykardie nebo palpitace. Dvě zprávy o tachykardii popisují další vývoj a tyto případy byly fatální. Vyskytla se řada hlášení plicního edému, který k příhodám přispíval, a jeden případ uváděl plicní edém v souvislosti s kardiomegalií po pětítýdenní kúře tablet při selhání tokolýzy. U dvou případů tokolýzy udržované pouze pomocí čípků byl také hlášen rozvoj plicního edému. Výbor PRAC konstatoval výskyt osmi fatálních událostí u dětí, z nichž dvě nastaly v souvislosti s plicním edémem a kardiovaskulárními příhodami. Mnoho z těchto zpráv se objevilo v souvislosti s intravenózním (i.v.) i perorálním salbutamolem; zdá se tedy, že tyto nežádoucí příhody nebyly specifické pro konkrétní lékovou formu.

Fenoterol

Přezkoumání údajů týkajících se bezpečnosti fenoterolu ukázalo, že v klinických studiích byly často hlášeny kardiovaskulární příhody ve smyslu tachykardie a palpitací, které jsou uváděny jako velmi časté nežádoucí účinky tohoto léčiva. V 10 klinických studiích zahrnujících 425 těhotných žen byl hlášen pouze jeden případ anginy pectoris a jeden případ arytmie. Ve zprávách z klinických studií dostupných držiteli rozhodnutí o registraci nebyl hlášen infarkt myokardu ani závažné arytmie. Přibližně 9 % z 425 žen v těchto studiích bylo vystaveno perorální lékové formě a s perorální lékovou formou léčiva byla spojena přibližně 2 % uváděných nežádoucích příhod. Přibližně 2/3 nežádoucích příhod spojených s perorální lékovou formou tvořily tachykardie, palpitace a změny krevního tlaku.

Terbutalin

Byly hodnoceny údaje týkající se bezpečnosti z klinických studií držitele rozhodnutí o registraci a z metaanalýz dobře navržených klinických studií. Tyto údaje nicméně poskytly pouze omezené množství informací o bezpečnosti. Hibbard (1996) provedl studii případů a kontrol za účelem zkoumání, zda existuje spojitost mezi dlouhodobým perorálním užíváním terbutalinu a peripartální kardiomyopatií. U čtyř pacientek bez preexistující patologie srdce se peripartální kardiomyopatie rozvinula během dlouhodobé perorální léčby terbutalinem s různou dobou trvání léčby (9,5 až 53 dní). I po korekci na možné zkreslující proměnné zůstal vztah mezi dlouhodobou terapií předčasného porodu perorálním terbutalinem a následnou peripartální kardiomyopatií významný.

Publikované studie přinášejí rozporuplné výsledky a interpretace bezpečnosti terbutalinu (a beta-agonistů) u tokolýzy. Dobře je zdokumentován výskyt typických nežádoucích účinků charakteristických pro stimulaci beta receptorů v rozsahu od mírného a přechodného dyskomfortu až po závažné kardiovaskulární nežádoucí účinky vyžadující okamžitý lékařský zásah, např. v případě arytmií nebo plicního edému. V rámci těchto studií neexistují téměř žádné důkazy o úmrtí matek a existuje velmi omezené množství údajů o nepříznivých výsledcích u plodu (např. tachykardie, hyperinzulinemie).

Držitel rozhodnutí o registraci identifikoval osm případů neonatálních/fetálních úmrtí včetně potratů. Informace o fatálních stavech u plodů nebo novorozenců nebyly dostatečné pro odvození jakýchkoli závěrů v souvislosti s nitroděložní expozicí terbutalinu. Předčasný porod je navíc uznávaný rizikový faktor neonatální morbidit i mortality.

Bez ohledu na tyto skutečnosti bylo v rámci EudraVigilance zjištěno 18 závažných kardiovaskulárních případů, které ukazují, že závažné kardiovaskulární komplikace se nerozvinuly pouze u predisponovaných, ale i u jinak zdravých žen. To opět ukazuje na význam pečlivého lékařského sledování během terapie a zpochybňuje to bezpečnost ambulantní tokolýzy terbutalinem.

Ritodrin

Použití ritodrinu je spojeno s rizikem závažné srdeční a plicní dysfunkce (vzácně infarktu myokardu), poruch glykemie a koncentrace draslíku v krvi, gastrointestinálních poruch, třesu, bolesti hlavy a erytému. Vzácněji byly popsány případy úzkosti, závratí, krevních dyskrazií, rabdomyolýzy, závažných kožních nežádoucích účinků (SCAR) a anafylaktického šoku. Zdá se, že závažnost nežádoucích účinků se přímo vztahuje k dávce ritodrinu podávané pacientce, ale také k době trvání léčby, protože většina život ohrožujících nežádoucích účinků se objevila po dlouhodobém podávání ritodrinu (>72 hodin až měsíce).

V letech 2002–2012 bylo hlášeno celkem 210 případů včetně minimálně jedné nežádoucí příhody po léčbě ritodrinem. Tyto případy nežádoucích příhod na terapii ritodrinem zahrnovaly jak dobře dokumentované kazuistiky z literatury, tak případy, které zaznamenal držitel rozhodnutí o registraci ze spontánního hlášení od zdravotnického personálu nebo zdravotnických orgánů. S výjimkou zpráv o rabdomyolýze a závažných kožních nežádoucích účincích byly případy většinou v souladu se známým bezpečnostním profilem ritodrinu.

Hexoprenalin

Podle publikovaných studií je intravenózní podávání hexoprenalinu velmi často doprovázeno výskytem nežádoucích účinků léčivého přípravku. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem po intravenózním podání hexoprenalinu je tachykardie u matky. Běžně se také vyskytuje hypotenze, palpitace, třes, návaly tepla, pocení, bolest hlavy a nevolnost u matky. Individuálně byly zaznamenány závažnější nežádoucí účinky léčivého přípravku, jako bolest na hrudi, dušnost, ileus, ztráta vědomí, arytmie a bylo také hlášeno několik případů plicního edému (čtyři v publikaci od Van Iddenkinge a kol. 1991, jeden v databázi EV, čtyři ve zprávách PSUR). Na rozdíl od jiných přípravků ze skupiny SABA nebyla po podání hexoprenalinu kvůli tokolýze hlášena žádná fatální událost u matky ani žádný případ infarktu myokardu.

Pro perorální hexoprenalin je k dispozici velmi málo údajů týkajících se bezpečnosti. Vyskytl se jeden hlášený případ děložního krvácení, ten byl ale zkeslen souběžným patologickým stavem dělohy.

Isoxsuprin

Pro isoxsuprin byl vytvořen souhrn údajů z období po uvedení přípravku na trh z let 2000 až 2013; pro i.v. přípravek nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky a byly hlášeny tři nezávažné příhody. U perorálních tablet byly hlášeny tři závažné nežádoucí příhody (ztráta vědomí, trismus a závažná kožní reakce) a šest nezávažných nežádoucích příhod.

Celkové závěry ohledně bezpečnosti

Na základě veškerých dostupných údajů u všech přípravků ze skupiny SABA zahrnutých do tohoto přezkoumání (terbutalinu, salbutamolu, hexoprenalinu, ritodrinu, fenoterolu, isoxsuprinu) existují důkazy o tom, že perorální lékové formy i čípky jsou spojeny se závažnými a na dávce závislými nežádoucími příhodami.

U injekčních lékových forem existují obavy o bezpečnost při dlouhodobém užívání těchto léčivých látek v kontextu porodnických indikací, nicméně podání parenterálních lékových forem v porodnické indikaci tokolýzy v krátkodobém měřítku (maximálně 48 hodin) může být přínosné. Riziko pro matku i plod by mohlo být minimalizováno, kdyby léčivé látky podávali porodníci / kliničtí lékaři se zkušenostmi s používáním tokolytických přípravků.

Perorální lékové formy a čípky se používají k udržování tokolýzy po podání injekčních forem a vzhledem ke kardiovaskulárnímu bezpečnostnímu profilu je výbor PRAC toho názoru, že u těchto léčivých přípravků již není nadále prokázán příznivý poměr přínosů a rizik.

U parenterálních lékových forem výbor PRAC po zvážení veškerých dostupných údajů a specificky u léčby nekomplikovaného předčasného porodu doporučuje, aby byly tyto léčivé látky podávány v rámci krátkodobé léčby (maximálně 48 hodin) mezi 22. a 37. týdnem těhotenství u pacientek bez zdravotní nebo porodnické kontraindikace tokolytické léčby. U těchto injekčních lékových forem by navíc měly být poskytnuty specifické pokyny ohledně metody podání. Léčba by měla probíhat v zařízení adekvátně vybaveném pro provádění nepřetržitého monitorování zdravotního stavu matky i plodu. Přípravky by se měly podávat co nejdříve po diagnóze předčasného porodu a po posouzení pacientky za účelem vyloučení veškerých kontraindikací použití. To by mělo zahrnovat vhodné posouzení kardiovaskulárního stavu pacientky pomocí monitorování elektrokardiogramu (EKG) po celou dobu léčby za účelem zjištění časného nástupu kardiovaskulárních příhod a další minimalizace rizika závažné kardiovaskulární příhody. Přípravky ze skupiny SABA by neměly být užívány u žen s onemocněním srdce v anamnéze nebo u takových stavů matky či plodu, u kterých je prodloužení těhotenství nebezpečné. Pro prevenci rizika plicního edému u matky je nezbytná pečlivá kontrola úrovně hydratace.

Použití přípravků ze skupiny SABA u naléhavých stavů a pro umožnění obratu zevními hmaty je podporováno, protože se jedná o omezenou dobu trvání použití a minimální dávkování, a z bezpečnostního pohledu by tyto indikace měly být zachovány všude tam, kde jsou registrovány.

Účinnost

Salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin nebo isoxsuprin jsou v porodnických indikacích registrovány od 60. let 20. století.

V tomto přezkoumání byly zohledněny údaje dostupné z klinických studií, zpráv z období po uvedení přípravku na trh a z literatury. Výbor PRAC zjistil, že u perorální lékové formy a u čípků jsou údaje týkající se účinnosti silně omezené, a vzal na vědomí nově dostupné údaje a/nebo současné lékařské znalosti ohledně použití těchto přípravků v porodnických indikacích. Po zvážení profilu kardiovaskulárních nežádoucích účinků spojeného s použitím těchto léčivých přípravků v porodnických indikacích výbor PRAC dospěl k závěru, že perorální lékové formy a čípky by se již neměly k tlumení děložních kontrakcí používat. Některé z přípravků pro perorální použití nebo čípků, na které tento postup odkazuje, jsou registrovány pouze v porodnických indikacích. Odstranění těchto indikací dle doporučení výboru PRAC povede ke zrušení rozhodnutí o registraci těchto přípravků. Výbor PRAC doporučuje u těchto specifických přípravků jejich stažení.

Dostupné údaje ukázaly, že injekční formy jsou účinné při krátkodobém potlačování porodních kontrakcí (do 48 hodin). U těchto indikací, které zahrnují krátkodobou léčbu nekomplikovanou tokolýzou, výbor PRAC doporučil, aby byly parenterální přípravky podávány pouze krátkodobě (maximálně 48 hodin) v porodnických indikacích u pacientek mezi 22. a 37. týdnem těhotenství. Doba trvání léčby by neměla překročit 48 hodin, protože údaje ukazují, že hlavním účinkem tokolytické terapie je oddálení porodu po dobu až 48 hodin. Toto oddálení je možné použít k podání glukokortikoidů nebo k zavedení dalších známých opatření pro zlepšení perinatálního zdravotního stavu. Výbor PRAC rovněž doporučil, aby použití parenterálních lékových forem u obratu zevními hmaty a v neodkladných situacích bylo považováno za přínosné tam, kde jsou tyto indikace již registrovány.

Ohledně období nejnižší gestační viability vzal výbor PRAC v úvahu epidemiologický přehled porodnických zásahů v evropských zemích (Kollée a kol., 2009) a novější přehled v USA (Kyser a kol., 2012), které naznačují, že toto období se pohybuje mezi 22 a 24 týdny. Pro snadnější optimalizaci bezpečného a účinného použití by proto měla indikace odrážet i gestační stáří.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že přínosy injekčních forem převyšují při omezených podmínkách použití kardiovaskulární rizika: tyto léčivé látky by měly být podávány v rámci krátkodobé léčby (maximálně 48 hodin) mezi 22. a 37. týdnem těhotenství u pacientek bez lékařské nebo porodnické kontraindikace tokolytické terapie.

V rámci opatření pro minimalizaci rizik navrhl výbor PRAC revidované indikace parenterálních lékových forem zohledňující veškeré dostupné údaje a objasňující podmínky, za kterých jsou tyto přípravky indikovány. Použití by mělo být kontraindikováno u pacientek s gestačním stářím pod 22 týdnů, u pacientek s preexistující ischemickou chorobou srdeční nebo u pacientek s významnými rizikovými faktory ischemické choroby srdeční a u pacientek s hrozícím potratem během prvního a druhého trimestru těhotenství. Výbor také zdůraznil, že u pacientek dostávajících tyto parenterální léčivé přípravky je během léčby nutné nepřetržitě monitorovat krevní tlak, tepovou frekvenci, bilanci elektrolytů a tekutin, hladiny glukózy, laktátu a draslíku.

Poměr přínosů a rizik

Vzhledem k výše konstatovaným skutečnostem dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik perorálních lékových forem a čípků není příznivý vzhledem k celkovým dostupným údajům týkajícím se bezpečnosti, zejména vzhledem k riziku závažných kardiovaskulárních příhod, i vzhledem k omezené účinnosti. Tyto léčivé přípravky by proto již neměly být v porodnických terapeutických indikacích indikovány. U těchto léčivých přípravků by měly být odpovídajícím způsobem aktualizovány informace o přípravku; tato rozhodnutí o registraci by proto měla být pozměněna. U přípravků, u kterých se perorální lékové formy a čípky používají pouze v porodnických indikacích, by měla být oprávnění zrušena a přípravky by měly být staženy z trhu.

Ohledně parenterálních léčivých přípravků obsahujících SABA (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin nebo isoxsuprin) v porodnických indikacích dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, protože přínosy i nadále převyšují rizika. U těchto indikací, které zahrnují krátkodobou léčbu nekomplikovanou tokolýzou, výbor PRAC doporučuje, aby byly parenterální přípravky podávány pouze krátkodobě (maximálně po dobu 48 hodin) u pacientek mezi 22. a 37. týdnem těhotenství. Výbor PRAC rovněž doporučil, aby použití parenterálních lékových forem u obratu zevními hmaty a v neodkladných situacích bylo považováno za přínosné tam, kde jsou tyto indikace již registrovány. U pacientek by po celou dobu léčby měly být pečlivě monitorovány příznaky kardiovaskulárních nežádoucích účinků. Parenterální léčivé přípravky obsahující SABA by měly být kontraindikovány u pacientek s gestačním stářím pod 22 týdnů, u pacientek s preexistující ischemickou chorobou srdeční nebo u pacientek s významnými rizikovými faktory ischemické choroby srdeční a u pacientek s hrozícím potratem během prvního a druhého trimestru těhotenství. Navíc je nutné nepřetržitě monitorovat krevní tlak, tepovou frekvenci, bilanci elektrolytů a tekutin, hladiny glukózy, laktátu a draslíku.

Výbor dospěl k závěru, že v rámci opatření pro další minimalizaci rizik je nutné informovat zdravotnické pracovníky o nových omezeních použití a požadavcích na monitorování, které byly zavedeny pro zajištění bezpečného používání parenterálních lékových forem v porodnických indikacích, a také o nepříznivém poměru přínosů a rizik u perorálních lékových forem a čípků v těchto indikacích.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě údajů z farmakovigilančních studií pro léčivé přípravky obsahující krátkodobě působící beta-agonisty (SABA) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin nebo isoxsuprin) v porodnických indikacích (viz příloha I).
- Výbor přezkoumal veškeré dostupné údaje z klinických studií, farmakoepidemiologických studií, publikované literatury a zkušenosti z období po uvedení přípravku na trh týkající se bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících krátkodobě působící beta-agonisty (SABA) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin nebo isoxsuprin) v porodnických indikacích.
- Výbor je toho názoru, že přínosy parenterálních lékových forem léčivých přípravků obsahujících krátkodobě působící beta-agonisty (SABA) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin nebo isoxsuprin) v rámci porodnických indikací u krátkodobé léčby nekomplikovanou tokolýzou i nadále převyšují rizika.
- Výbor dále zdůraznil, že parenterální přípravky by měly být podávány pouze v rámci krátkodobé léčby (maximálně 48 hodin) v porodnických indikacích u pacientek mezi 22. a 37. týdnem těhotenství. U pacientek by po celou dobu léčby měly být pečlivě monitorovány příznaky kardiovaskulárních nežádoucích účinků.
- Výbor je toho názoru, že vzhledem k aktuálně dostupným údajům o bezpečnosti by pro udržení příznivého poměru přínosů a rizik měly být tyto parenterální léčivé přípravky obsahující SABA (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin nebo isoxsuprin) kontraindikovány u pacientek s gestačním stářím pod 22 týdnů, u pacientek s preexistující ischemickou chorobou srdeční nebo u pacientek s významnými rizikovými faktory ischemické choroby srdeční a u pacientek s hrozícím potratem v prvním a druhém trimestru těhotenství. Výbor také zdůraznil, že u pacientek dostávajících tyto parenterální léčivé přípravky je po celou dobu léčby nutné monitorovat krevní tlak, tepovou frekvenci, bilanci elektrolytů a tekutin, hladiny glukózy, laktátu a draslíku.
- U perorálních lékových forem a čípků vzhledem k veškerým dostupným údajům týkajícím se bezpečnosti, zejména ve spojitosti s rizikem závažných kardiovaskulárních příhod a velmi omezeným množstvím údajů o účinnosti, dospěl výbor PRAC v souladu se článkem 116 směrnice 2001/83/ES k závěru, že poměr přínosů a rizik není příznivý a že tyto léčivé přípravky by se v porodnických terapeutických indikacích již dále neměly indikovat.
- Výbor dospěl k závěru, že jsou nutná další opatření pro minimalizaci rizik, jako jsou informace pro zdravotnické pracovníky s cílem informovat o výsledku přezkoumání a o bezpečném použití parenterálních lékových forem v porodnických indikacích.

Výbor PRAC proto v souladu s článkem 31 a 32 směrnice 2001/83/ES doporučuje pro všechny léčivé přípravky uvedené v příloze I, pro něž jsou v příloze III doporučení uvedeny potřebné úpravy informací o přípravku, provést změnu podmínek rozhodnutí o registraci, případně zrušení registrace.

- a. U perorálních lékových forem a čípků, které jsou registrovány pouze v indikacích navržených k odstranění (v souladu se změnami v informacích o přípravku uvedenými v příloze III), by mělo být rozhodnutí o registraci zrušeno a přípravky by měly být v daných lhůtách staženy.

Podmínky případného zrušení rozhodnutí o registraci pro tyto léčivé přípravky jsou uvedeny v příloze IV.

- b. Veškerá další rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících SABA (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin nebo isoxsuprin) indikovaných v rámci tokolýzy a v dalších porodnických indikacích (viz příloha I) by měla být pozměněna (v souladu se změnami v informacích o přípravku uvedenými v příloze III).
- c. Všichni držitelé rozhodnutí o registraci by měli zavést opatření pro minimalizaci rizik.

2. Podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s celkovými vědeckými závěry a odůvodněním doporučení. Skupina CMDh je nicméně toho názoru, že ve slovním odůvodnění podmínek registrace (příloha IV) je nutná drobná úprava. Pro zajištění rychlého postupu u přípravků bez registrace navrhla skupina CMDh zkrácení času pro stažení přípravků, které mají pouze porodnické indikace a na které se vztahuje zrušení.

Dohoda koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh)

Skupina CMDh po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 5. září 2013 podle čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES dosáhla shody ohledně změny, případně zrušení rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující terbutalin, salbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol nebo isoxsuprin, pro které jsou v příloze III uvedeny odpovídající body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace, za předpokladu, že budou dodrženy podmínky uvedené v příloze IV.

Harmonogram plnění dohody je uveden v příloze V.