

## **Dodatak II**

**Znanstveni zaključci i razlozi za ukidanje ili izmjenu primjenjivi na uvjete  
odobrenja za stavljanje lijeka u promet i detaljno pojašnjenje razlika u  
odnosu na preporuku PRAC-a**

## **Znanstveni zaključci i razlozi za ukidanje ili izmjenu primjenjivi na uvjete odobrenja za stavljanje lijeka u promet i detaljno pojašnjenje razlika u odnosu na preporuku PRAC-a**

CMDh je razmotrio niže navedenu preporuku PRAC-a od 5. rujna 2013. u vezi s lijekovima koji sadrže terbutalin, salbutamol, heksoprenalin, ritodrin, fenoterol i izoksuprin:

### **1. Cjelokupan sažetak PRAC-ove znanstvene ocjene lijekova koji sadrže terbutalin, salbutamol, heksoprenalin, ritodrin, fenoterol i izoksuprin (pogledajte Dodatak I)**

Dana 27. studenog 2012., nastavno na ocjenu podataka dobivenih iz aktivnosti provedenih na području farmakovigilancije, sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ, Mađarska je obavijestila Europsku agenciju za lijekove o svojim razmatranjima da je omjer rizika i koristi lijekova koji sadrže kratkodjelujuće beta-agoniste (SABA-ove) odobrenih u opstetričnim indikacijama postao nepovoljan ako se u obzir uzmu prijavljeni kardiovaskularni događaji. Mađarska je zaključila da je u interesu Unije da se predmet uputi PRAC-u, te je izrazila svoju zabrinutost u vezi s doziranjem i upozorenjima sadržanima u informacijama o proizvodu.

Kratkodjelujući beta-agonisti (SABA-ovi) (poznati i pod nazivom beta-mimetici) - salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, heksoprenalin i izoksuprin - odobreni su nacionalnim postupcima i u prometu su na području EU-a od 1960.-ih.

Odobrene opstetrične indikacije za SABA-ove razlikuju se među državama članicama. Odobrene opstetrične indikacije uključuju prijevremeni porod, tokolizu (za pojedine proizvode primjena je ograničena na određene tjedne gestacije, no u slučaju drugih proizvoda nije navedeno određeno razdoblje gestacije), eksternu cefaličku verziju (vanjski hvat prilikom okreta zatka na glavu – ECV) i pojačanu kontraktilnost maternice. Fenoterol sadrži također opise primjena u hitnim slučajevima u indikacijama poput otežanih poroda u dilataciji i faza izbacivanja tijekom poroda (poput pojačane aktivnosti maternice ili spazama koji nastupa spontano ili kao rezultat mehaničke opstrukcije ili prekomjerne stimulacije oksitoksičnim sredstvima); intrauterine asfiksije (indicirane znakovima poput usporavanja frekvencije srca fetusa ili početne do umjerene fetalne acidoze); opstetričnih hitnih slučajeva (poput prolapsa pupčane vrpce ili neposredne ruptуре maternice); opuštanje maternice u akutnim indikacijama poput primjerice carskoga reza. Tablete koje sadrže izoksuprin i heksoprenalin sadrže u indikacijama i „prijeteći pobačaj” kao i doziranje za profilaksu poroda. Obje formulacije heksoprenalina indicirane su također za imobilizaciju maternice prije, tijekom i nakon kirurškog zahvata cerklaže.

Tijekom pregleda ocijenjeni su podaci iz kliničkih ispitivanja, prijava nakon stavljanja lijekova u promet i objavljene literature, uključujući i značajne smjernice za liječenje. U ovu ocjenu uključene su oralne, parenteralne i supozitorne formulacije. Ne postoje formulacije za inhalaciju odobrene u opstetričnim indikacijama.

### **Sigurnost**

Prethodni sigurnosni pregledi istaknuli su rizik od ishemije miokarda povezane s primjenom SABA-ova u opstetričnim indikacijama te da se ovi proizvodi moraju primjenjivati oprezno u tokolizi i drugim opstetričnim indikacijama. Ovim pregledom koji je proveo PRAC ocijenjeni su svi postojeći podaci u smislu sigurnosti kardiovaskularnih događaja u slučaju primjene u ovim indikacijama. Ishod pregleda sažet je u nastavku teksta.

### Salbutamol

Pregledom svih kardiovaskularnih događaja za salbutamol utvrđeno je da ovaj lijek može izazvati ozbiljne kardiovaskularne nuspojave, koje mogu rezultirati smrću majke i/ili fetusa. Identificirano je ukupno 98 prijava, koje su uključivale kardiovaskularne događaje. Većina ovih prijava odnosila se na srčane aritmije, poput primjerice tahikardije ili palpitacija. U slučaju dvije prijave, tahikardija se dalje razvila i imala je smrtonosan ishod. Zabilježen je niz prijava pulmonalnog edema koji doprinosi događajima, a u jednom je slučaju prijavljen pulmonalni edem povezan s kardiomegalijom nakon uzimanja kure tableta tijekom razdoblja od pet tjedana u slučaju kada tokoliza nije bila uspješna. Prijavljeno je da su se samo dva slučaja tokolize održane supozitorijima razvila u pulmonalni edem. PRAC je zabilježio osam smrti nedonoščadi, od koji su dva smrtna slučaja bila povezana s pulmonalnim edemom i kardiovaskularnim događajima. Mnoge od ovih prijava nastupile su povezane kako s intravenoznim salbutamolom (i.v.) tako i s oralnim salbutamolom. Čini se da ova nuspojava nije specifična za određenu formulaciju.

### Fenoterol

Pregledom sigurnosnih podataka za fenoterol utvrđeno je da su kardiovaskularni događaji tahikardije i palpitacije često prijavljivani u kliničkim ispitivanjima, te da su navedeni kao vrlo česta nuspojava lijeka. U 10 kliničkih ispitivanja koja su obuhvatila 425 trudnica, samo u jednom slučaju prijavljene su angina pectoris i aritmija. Infarkt miokarda ili ozbiljne aritmije nisu prijavljene u izvještajima kliničkih ispitivanja dostupnima nositeljima odobrenja. Otprilike 9% od 425 žena obuhvaćenih ovim ispitivanjima bilo je izloženo oralnoj formulaciji, a otprilike 2% je prijavilo nuspojave povezane s oralnom formulacijom lijeka. Tahikardija, palpitacije i promjene u krvnome tlaku odgovorne su za otprilike 2/3 nuspojave povezanih s oralnom formulacijom.

### Terbutalin

Ocijenjeni su sigurnosni podaci iz kliničkih ispitivanja nositelja odobrenja i meta-analize dobro osmišljenih kliničkih ispitivanja. No, ovi su podaci pružili samo ograničene sigurnosne informacije. Hibbard (1996.) je proveo ispitivanje slučajeva s kontrolom kako bi istražio postoji li veza između dugotrajne primjene oralnog terbutalina i *peripartum* kardiomiopatije. Četiri bolesnika bez prethodno postojeće srčane patologije razvilo je *peripartum* kardiomiopatiju dok su produženo uzimali oralni terbutalin tijekom različitih duljina liječenja (9,5-53 dana). Čak i nakon ispravka mogućih zbunjujućih varijabli, zadržala se značajna veza između dugotrajne terapije oralnim terbutalinom za prijevremeni porod i naknadne *peripartum* kardiomiopatije.

Objavljena ispitivanja donose oprečne rezultate i interpretacije o sigurnosti terbutalina (i beta agonista) u tokolizi. Nastupanje tipičnih nuspojava karakterističnih za stimulaciju beta receptora dobro je dokumentirano, a raspon nuspojava obuhvaća od blage i prolazne neugode do ozbiljnih kardiovaskularnih nuspojava koje zahtijevaju hitnu medicinsku intervenciju, primjerice u slučaju aritmija ili pulmonalnog edema. Gotovo da i nema dokaza o smrti majke u ovim ispitivanjima, te su vrlo ograničeni podaci o negativnim ishodima za fetus (primjerice tahikardiji, hiperinzulinemiji).

Nositelji odobrenja utvrdili su osam slučajeva neonatalne/fetalne smrti, uključujući pobačaje. Informacije o smrtonosnim fetalnim ili neonatalnim uvjetima nisu bile dovoljne za donošenje bilo kakvih zaključaka o povezanosti intrauterinog izlaganja terbutalinu. Nadalje, prijevremeni porod utvrđeni je čimbenik rizika neonatalnog morbiditeta i smrtnosti.

Bez obzira na prethodno navedeno, u sustavu EudraVigilance utvrđeno je 18 ozbiljnih kardiovaskularnih slučajeva koji dokazuju da nisu samo predisponirani, nego i inače zdravi subjekti razvili ozbiljne kardiovaskularne komplikacije. Ovo ponovno naglašava važnost pomnog medicinskog nadzora tijekom terapije i pitanja o sigurnosti tokolize s terbutalinom u ambulantnih bolesnika.

### Ritodrin

Primjena ritodrina povezana je s rizicima velike srčane i pulmonalne disfunkcije (rijetko infarktom miokarda), promjenom u glikemiji i koncentraciji kalcija u krvi, gastrointestinalnim poremećajima, tremorima, glavoboljom i eritemom. Rjeđe su opisani slučajevi tjeskobe, vrtoglavice, diskrazije krvi, rabdomiolize, ozbiljnih kožnih nuspojava (SCAR-ova) i anafilaktičkog šoka. Čini se da je težina nuspojava izravno povezana s dozom ritodrina koja se primjenjuje u bolesnika, no i s trajanjem liječenja s obzirom da većina nuspojava opasnih po život nastupa nakon produžene primjene ritodrina (>72 sata do mjeseci).

Tijekom razdoblja od 2002. do 2012. prijavljeno je ukupno 210 slučajeva, uključujući i najmanje jednu nuspojavu nakon liječenja ritodrinom. Ovi slučajevi nuspojava pod terapijom ritodrinom uključivali su kako dobro dokumentirane prijave slučajeva iz literature tako i slučajeve koje su registrirali nositelji odobrenja iz spontanijih prijava zdravstvenog osoblja i zdravstvenih tijela. Uz iznimku izvještaja o rabdomiolizi i SCAR-ovima, slučajevi su uglavnom u skladu s poznatim sigurnosnim profilom ritodrina.

### Heksoprenalin

Sukladno objavljenim ispitivanjima, intravenozna primjena heksoprenalina vrlo je često popraćena nastupanjem nuspojava. Majčina tahikardija najčešća je prijavljena nuspojava nakon intravenozne primjene heksoprenalina. Često također nastupaju majčina hipotenzija, palpitacije, tremor, crvenilo, znojenje, glavobolja i mučnina. Ozbiljnije nuspojave zabilježene su u pojedinačnim slučajevima - bol u prsima, dispneja, ileus, gubitak svijesti, aritmija, te je dostavljeno i nekoliko prijavi slučaja pulmonalnog edema (četiri u publikaciji objavljenoj od strane Van Iddekinge *et al.*, 1991., jedna u bazi podataka EV, četiri u PSUR-u). Za razliku od ostalih SABA-ova, smrtnosti majki i slučajevi infarkta miokarda nisu prijavljeni nakon primjene heksoprenalina za tokolizu.

Za oralni heksoprenalin postoji vrlo ograničeni broj sigurnosnih podataka. Postoji jedna prijava krvarenja iz maternice, no ova se nuspojava može zabunom zamijeniti s istovremenom patologijom maternice.

### Izoksuprin

Za izoksuprin sažeti su podaci prikupljeni nakon stavljanja lijeka u promet od 2000. do 2013. Ne postoje prijave ozbiljnih nuspojava za intravenozni lijek, te su prijavljene tri nuspojave koje nisu ozbiljne. U slučaju oralnih tableta, prijavljene su tri ozbiljne nuspojave (gubitak svijesti, trizmus i ozbiljna kožna reakcija) i šest nuspojava koje nisu ozbiljne.

### *Cjelokupni sigurnosni zaključci*

Na temelju svih dostupnih podataka za sve SABA-ove razmotrene u ovom pregledu (terbutalin, salbutamol, heksoprenalin, ritodrin, fenoterol, izoksuprin), nema dokaza da su oralne i supozitorne formulacije povezane s ozbiljnim nuspojavama ovisnima o dozi.

U slučaju injekcijskih formulacija prisutna su sigurnosna pitanja tijekom produljene primjene ovih djelatnih tvari u kontekstu opstetričnih indikacija, no mogu biti prisutne koristi u kratkoročnoj primjeni parentalnih formulacija u opstetričnoj indikaciji tokolize (maksimalno 48 sati). Rizik za majku i fetus može se minimizirati, ako se djelatne tvari primjenjuju od strane opstetričara/liječnika iskusnog u primjeni tokolitičkih sredstava.

Oralne formulacije i supozitoriji primjenjuju se za održavanje u tokolizi nakon što su primijenjeni injekcijski oblici, a uzimajući u obzir kardiovaskularni sigurnosni profil, PRAC smatra da ovi lijekovi više ne iskazuju povoljan omjer koristi i rizika.

U slučaju parenteralnih formulacija, nakon što je razmotrio sve dostupne podatke, a posebice za upravljanjem prijevremenim porodom bez komplikacija, PRAC preporuča da se ove djelatne tvari primjenjuju za kratkotrajno upravljanje (do maksimalno 48 sati) između 22. i 37. tjedna gestacije u bolesnika bez medicinskih ili opstetričnih kontraindikacija na tokolitičku terapiju. Nadalje, za ove injekcijske formulacije treba se dati specifična smjernica o metodi primjene. Liječenje se treba provoditi u institucijama koje su primjereno opremljene za provođenje kontinuiranog nadzora materijala i zdravstvenog statusa fetusa. Lijekovi se moraju primijeniti što je ranije moguće nakon postavljanja dijagnoze prijevremenog poroda, te nakon ocjene bolesnika kako bi se isključile bilo kakve kontraindikacije tijekom primjene. Ovo mora uključivati primjerenu ocjenu kardiovaskularnog statusa bolesnika uz praćenje elektrokardiogramom (EKG-om) tijekom liječenja kako bi se otkrilo rano nastupanje kardiovaskularnih događaja i dodatno umanjio rizik ozbiljnog kardiovaskularnog događaja. SABA-ovi se ne smiju primjenjivati u žena s anamnezom srčanih bolesti ili u stanjima majke ili fetusa u kojima je produljenje trudnoće opasno. Pažljiva kontrola razine hidratacije neophodna je za izbjegavanje rizika od pulmonalnog edema u majke.

Podržana je primjena SABA-ova u hitnim slučajevima, kao i omogućavanje eksterne cefalične verzije s obzirom da se ove primjene odražavaju u ograničenom trajanju primjene i minimalnom doziranju. Sa sigurnosnog stajališta ove se indikacije trebaju zadržati u slučajevima kada su već odobrene.

## Djelotvornost

Salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrine, heksoprenalin i izoksuprin odobreni su u opstetričnim indikacijama od 1960.-ih godina.

U pregledu su uzeti u obzir podaci dostupni iz kliničkih ispitivanja, prijava nakon stavljanja lijeka u promet i literature. PRAC je utvrdio ozbiljna ograničenja podataka o djelotvornosti za supozitorne formulacije i istaknuo dostupne nove dokaze i/ili aktualno medicinsko znanje o primjeni ovih proizvoda u opstetričnim indikacijama. Nakon uzimanja u obzir profila kardiovaskularnih nuspojava povezanog s primjenom ovih medicinskih proizvoda u opstetričnim indikacijama, PRAC je zaključio da se oralni oblici i supozitoriji više ne smiju primjenjivati za suzbijanje kontrakcija maternice. Pojedini proizvodi za oralnu primjenu ili supozitoriji navedeni u ovom postupku odobreni su za primjenu samo u opstetričnim indikacijama. Uklanjanje ovih indikacija po preporuci PRAC-a rezultat će povlačenjem ovih odobrenja za stavljanje proizvoda u promet. U slučaju ovih specifičnih proizvoda PRAC preporuča povlačenje lijekova.

Dostupnim je podacima utvrđeno da su injekcijski oblici kratkoročno učinkoviti u suzbijanju porođajnih kontrakcija (do 48 sati). Za ove indikacije koje uključuju kratkoročno upravljanje tokolizom bez komplikacija, PRAC je preporučio da se parenteralni lijekovi trebaju primjenjivati samo za kratkotrajno upravljanje (do 48 sati) u opstetričnim indikacijama u bolesnika između 22. i 37. tjedna gestacije. Trajanje liječenja ne smije premašiti 48 sati jer podaci ukazuju da je glavno djelovanje tokolitičke terapije odgođeno pri porodu do maksimalno 48 sati. Ovo se odgođeno djelovanje može iskoristiti za primjenu glukokortikoida ili za implementaciju drugih mjera za koje je poznato da poboljšavaju perinatalno zdravlje. PRAC je također preporučio da se primjena parenteralnih formulacija za ECV i hitne slučajeve smatra povoljnom u slučajevima kada su ove indikacije već odobrene.

S obzirom na prozor najmanje vijabilnosti ploda, PRAC je istaknuo epidemiološki pregled opstetričnih intervencija u europskim zemljama (Kollée *et al.*, 2009.), te noviji pregled od strane SAD-a (Kyser *et al.*, 2012), koji predlaže da se ovaj prozor nalazi između 22. i 24. tjedna. Stoga, gestacijska dob mora biti iskazana u indikaciji kako bi se osigurala pomoć pri optimiziranju sigurne i djelotvorne primjene.

PRAC je zaključio da koristi injekcijskih formulacija nadmašuju kardiovaskularne rizike u ograničenim uvjetima primjene: ove djelatne tvari trebaju se primjenjivati za kratkotrajno upravljanje (do 48 sati)

između 22. i 37. tjedan gestacije u bolesnika bez medicinskih i opstetričnih kontraindikacija za tokolitičku terapiju.

Kao dio mjera za smanjivanje rizika, PRAC je predložio revidirane indikacije za parenteralne formulacije uzimajući u obzir sve podatke i jasno naglašavajući uvjete u kojima su ovi lijekovi indicirani. Primjena mora biti kontraindicirana u bolesnika u gestacijskoj dobi mlađoj od 22. tjedna, u bolesnika s već postojećom ishemijskom srčanom bolesti i u bolesnika s prijetućim pobačajem tijekom prvog i drugog tromjesečja gestacije. Povjerenstvo je također naglasilo da se u bolesnika koji zaprimaju ove parenteralne lijekove, krvni tlak i puls, elektroliti i ravnoteža tekućine, razine glukoze i laktata te razine kalija trebaju kontinuirano pratiti.

### **Omjer koristi i rizika**

Nakon što je istaknuo prethodno navedeno, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika nije povoljan za oralne formulacije i supozitorije s obzirom na sve sigurnosne podatke, posebice u odnosu na rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i ograničene djelotvornosti. Stoga se ovi lijekovi više ne smiju indicirati u opstetričnim terapijskim indikacijama. Informacije o proizvodu za ovaj lijek trebaju se primjereno obnoviti. Stoga se ova odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju razlikovati. Licence proizvoda za koje se koriste oralne i supozitorne formulacije, a primjenjuju se samo u opstetričnim indikacijama, trebaju se ukinuti i povući iz prometa.

Vezano uz primjenu lijekova koji sadrže parenteralne SABA-ove (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, heksoprenalin i izoksuprin) u opstetričnim indikacijama, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika povoljan s obzirom da koristi nadmašuju rizike. Za ove indikacije koje uključuju kratkoročno upravljanje tokolizom bez komplikacija, PRAC je preporučio da se parenteralni lijekovi trebaju primjenjivati za kratkoročno upravljanje (do 48 sati) u bolesnika između 22. i 37. tjedna gestacije. PRAC je također preporučio da se primjena parenteralnih formulacija za ECV i hitne slučajeve smatra povoljnom u slučajevima u kojima su ove indikacije već odobrene. Bolesnici se moraju pažljivo pratiti kako bi se uočili znakovi kardiovaskularnih nuspojava tijekom liječenja. Parenteralni lijekovi koji sadrže SABA-ove trebaju se kontraindicirati u bolesnika do 22. tjedna gestacije, u bolesnika s prethodno postojećom ishemijskom srčanom bolešću ili bolesnika sa značajnim čimbenicima rizika za ishemijsku srčanu bolest i u bolesnika s prijetućim pobačajem tijekom prvog i drugog tromjesečja gestacije. Nadalje, krvni tlak i frekvencija srca, ravnoteža elektrolita i tekućine, razine glukoze i laktata te koncentracije kalija trebaju se pažljivo pratiti.

Povjerenstvo je zaključilo da postoji potreba za daljnjim mjerama za smanjivanje rizika kako bi se zdravstveni djelatnici obavijestili o novim ograničenjima u primjeni i zahtjevima za praćenje, koji se uvode kako bi se osigurala sigurna primjena parenteralnih formulacija u opstetričnim indikacijama. Nadalje, isti se moraju obavijestiti o nepovoljnom omjeru koristi i rizika oralnih i supozitornih formulacija u ovim indikacijama.

## Osnove za preporuku PRAC-a

Budući da

- PRAC je razmotrio postupak prema članku 31. Direktive 2001/83/EZ koji je rezultirao iz podataka na području farmakovigilancije za lijekove koji sadrže kratkodjelujuće beta-agoniste (SABA-ove) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, heksoprenalini i izoksuprin) u opstetričnim indikacijama (pogledajte Dodatak I).
- Povjerenstvo je pregledalo sve dostupne podatke iz kliničkih ispitivanja, farmakoepidemioloških ispitivanja, objavljene literature i iskustva nakon stavljanja lijekova u promet u vezi sa sigurnošću lijekova koji sadrže kratkodjelujuće beta-agoniste (SABA-ove) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, heksoprenalin i izoksuprin) u opstetričnim indikacijama.
- Mišljenje je Povjerenstva da koristi parenteralne formulacije lijekova koji sadrže kratkodjelujuće beta-agoniste (SABA-ove) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, heksoprenalin i izoksuprin) i dalje nadmašuju rizike u opstetričnim indikacijama kratkotrajnog upravljanja tokolizom bez komplikacija.
- Povjerenstvo je naglasilo da se parenteralni lijekovi trebaju primjenjivati samo za kratkotrajno upravljanje (do 48 sati) u opstetričnim indikacijama u bolesnika između 22. i 37. tjedna gestacije. Bolesnici se trebaju pažljivo pratiti kako bi se uočili znakovi kardiovaskularnih nuspojava tijekom liječenja.
- Povjerenstvo je zaključilo da u svjetlu trenutno dostupnih sigurnosnih podataka te s ciljem održavanja povoljnog omjera koristi i rizika, ovi parenteralni lijekovi koji sadrže SABA-ove (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, heksoprenalin i izoksuprin) trebaju biti kontraindicirani u bolesnika gestacijske dobi mlađe od 22 tjedna, u bolesnika s prethodno postojećom ishemijskom srčanom bolešću ili bolesnika sa značajnim čimbenicima rizika za ishemijsku srčanu bolest, te u bolesnika s prijetućim pobačajem tijekom prvog i drugog tromjesečja gestacije. Povjerenstvo je također naglasilo da u bolesnika koji primaju ove parenteralne lijekove treba tijekom liječenja pratiti krvni tlak i srčanu frekvenciju, omjer elektrolita i tekućine, razine glukoze i laktata te koncentracije kalija.
- PRAC je u svjetlu svih dostupnih sigurnosnih podataka za oralne i supozitorske formulacije, a posebice vezano uz rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, te vrlo skromnih podataka o djelotvornosti zaključio u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ da omjer koristi i rizika više nije povoljan. Stoga ovi lijekovi više nisu indicirani u opstetričnim terapijskim indikacijama.
- Povjerenstvo je zaključilo da postoji potreba za daljnjim mjerama za smanjivanje rizika poput informiranja zdravstvenih djelatnika kako bi se iste obavijestilo o ishodu pregleda i sigurnoj primjeni parenteralnih formulacija u opstetričnim indikacijama.

Stoga, u skladu s člancima 31. i 32. Direktive 2001/83/EZ, PRAC preporuča izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili ukidanje, ukoliko je primjenjivo, za lijekove navedene u Dodatku I te za koje su izmjene informacija o proizvodu navedene u Dodatku III preporuke.

- a. Potrebno je ukinuti odobrenja za stavljanje lijekova u promet za oralne i supozitorne formulacije koje su odobrene samo u indikacijama čije je uklanjanje predloženo (u skladu s izmjenama u informacijama o proizvodu kako je navedeno u Dodatku III), te se lijekovi moraju povući unutar

zadanih rokova. Uvjeti za ukidanje odobrenja za stavljanje lijekova u promet ovih proizvoda navedeni su u Dodatku IV.

- b. Sva ostala odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže SABA-ove (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, heksoprenalin i izoksuprin) indicirane u tokolizi i drugim opstetričnim indikacijama (pogledajte Dodatak I) moraju se izmijeniti (u skladu s promjenama u informacijama o proizvodu navedenima u Dodatku III).
- c. Svi nositelji odobrenja trebaju primijeniti mjere za smanjivanje rizika.

## **2. Detaljno pojašnjenje razlika u odnosu na preporuku PRAC-a**

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh se suglasio sa svim znanstvenim zaključcima i osnovama za preporuku. No, CMDh smatra da su potrebne manje izmjene u tekstu predloženom u uvjetima Odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Dodatak IV). CMDh je predložio skraćivanje vremena povlačenje za lijekove samo s opstetričnim indikacijama i za koje je opoziv primjenjiv kako bi se osiguralo brzo provođenje radnje za lijekove bez odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

## **Sporazum CMDh-a**

Nakon razmatranja preporuke PRAC-a od 5. rujna 2013. u skladu s člankom 107.k stavcima 1. i 2. Direktive 2001/83/EZ, CMDh je postigao sporazum u vezi s izmjenom ili ukidanjem, prema potrebi, odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže terbutalin, salbutamol, heksoprenalin, ritodrin, fenoterol i izoksuprin za koje su relevantni odjeljci sažetka opisa svojstava lijekova i upute o lijeku navedeni u Dodatku III i podliježu uvjetima navedenima u Dodatku IV.

Raspored primjene sporazuma utvrđen je u Dodatku V.