

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della revoca o variazione, a seconda dei casi, dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio e spiegazione dettagliata delle differenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Conclusioni scientifiche e motivi della revoca o variazione, a seconda dei casi, dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio e spiegazione dettagliata delle differenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Il CMDh ha preso in esame la raccomandazione del PRAC del 5 settembre 2013 sotto riportata, riguardante i medicinali contenenti terbutalina, salbutamolo, esoprenalina, ritodrina, fenoterolo e isossisuprina.

1. Riassunto generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti terbutalina, salbutamolo, esoprenalina, ritodrina, fenoterolo e isossisuprina da parte del PRAC (vedere allegato I)

In data 27 novembre 2012, in seguito alla valutazione dei dati derivati dalle attività di farmacovigilanza, l'Ungheria ha comunicato all'Agenzia europea per i medicinali, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, che, in base alla propria valutazione, il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti beta-agonisti a breve durata d'azione (SABA) autorizzati nelle indicazioni ostetriche è divenuto sfavorevole, in considerazione degli eventi cardiovascolari segnalati. L'Ungheria ha ritenuto che fosse nell'interesse dell'Unione deferire la questione al PRAC e ha espresso preoccupazione in merito alla posologia e alle avvertenze riportate nelle informazioni sul prodotto.

I beta-agonisti a breve durata d'azione (SABA) (noti anche come beta-mimetici) salbutamolo, terbutalina, fenoterolo, ritodrina, esoprenalina e isossisuprina sono tutti autorizzati a livello nazionale e sono in commercio all'interno dell'UE sin dagli anni sessanta.

Le indicazioni ostetriche autorizzate per i SABA sono diverse tra i vari Stati membri. Le indicazioni ostetriche autorizzate comprendono: parto pretermine, tocolisi (per alcuni prodotti l'uso è limitato a particolari settimane di gestazione, ma per altri non è specificato alcun periodo), rivolgimento cefalico per manovre esterne (RME) e ipercontrattilità uterina. Il fenoterolo contiene inoltre descrizioni di impiego di emergenza in indicazioni quali distocie nelle fasi della dilatazione ed espulsione del travaglio (ad es. iperattività o spasmo uterini che si verificano spontaneamente o in conseguenza di ostruzione meccanica o iperstimolazione da parte di agenti ossitocici); asfissia intrauterina (indicata da segni, quali decelerazione della frequenza cardiaca fetale o acidosi fetale da incipiente a moderata); emergenze ostetriche (come prolasso del funicolo ombelicale o rottura d'utero imminente); rilassamento uterino in indicazioni acute, come taglio cesareo. Le compresse di isossisuprina ed esoprenalina riportano tra le indicazioni anche "minaccia d'aborto" e una posologia per la profilassi del parto. Entrambe le formulazioni di esoprenalina sono indicate inoltre per l'immobilizzazione dell'utero prima, durante e dopo un intervento di cerchiaggio.

Nel corso della presente revisione, sono stati valutati i dati derivati da studi clinici, segnalazioni post-immissione in commercio e letteratura pubblicata, incluse le linee guida di trattamento pertinenti. Nella valutazione sono state incluse le formulazioni orali, parenterali e in supposte. Non vi sono formulazioni per inalazione autorizzate nelle indicazioni ostetriche.

Sicurezza

Le precedenti revisioni della sicurezza hanno evidenziato il rischio di ischemia del miocardio associato all'uso di SABA nelle indicazioni ostetriche e sottolineato la raccomandazione di utilizzare questi prodotti con cautela nella tocolisi e in altre indicazioni ostetriche. Questa revisione del PRAC ha valutato tutti i dati esistenti in termini di sicurezza degli eventi cardiovascolari, quando i medicinali sono utilizzati in queste indicazioni, e l'esito della revisione è riassunto di seguito.

Salbutamolo

La revisione di tutti gli eventi cardiovascolari per il salbutamolo ha dimostrato che questo medicinale può indurre eventi avversi cardiovascolari gravi, con possibile esito letale per la madre e/o il feto. Sono state individuate in totale 98 segnalazioni comprendenti eventi cardiovascolari, la maggior parte delle quali rappresentata da aritmie cardiache, quali tachicardia o palpitazioni. Due delle segnalazioni di tachicardia hanno avuto ulteriore sviluppo e sono risultate fatali. Vi sono state diverse segnalazioni di edema polmonare che ha contribuito a tali eventi e in un caso è stato riferito edema polmonare in associazione a cardiomegalia, dopo l'assunzione di un ciclo di compresse per cinque settimane, quando la tocolisi è stata inefficace. Sono stati segnalati inoltre due casi di tocolisi mantenuta esclusivamente con supposte in cui si è sviluppato edema polmonare. Il PRAC ha osservato otto decessi di neonati, due dei quali in associazione a edema polmonare ed eventi cardiovascolari. Molti di questi casi si sono verificati in associazione sia a salbutamolo per via endovenosa (e.v.) sia a salbutamolo per via orale; sembrerebbe che questo evento avverso non sia specifico per una particolare formulazione.

Fenoterolo

Una revisione dei dati di sicurezza per fenoterolo ha evidenziato che gli eventi cardiovascolari tachicardia e palpitazioni sono stati segnalati di frequente negli studi clinici e sono elencati come effetti indesiderati molto comuni del farmaco. In 10 studi clinici comprendenti 425 donne in gravidanza, angina pectoris e aritmia sono state segnalate ciascuna solo in un caso. Infarto del miocardio o aritmie gravi non sono stati segnalati nei rapporti sulle sperimentazioni cliniche a disposizione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Circa il 9% delle 425 donne in queste sperimentazioni era stato esposto alla formulazione orale e circa il 2% degli eventi avversi segnalati era associato alla formulazione orale del farmaco. Tachicardia, palpitazioni e alterazioni della pressione arteriosa hanno costituito circa 2/3 degli eventi avversi associati alla formulazione orale.

Terbutalina

Sono stati valutati i dati di sicurezza derivati dalle sperimentazioni cliniche del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e meta-analisi di sperimentazioni cliniche ben progettate. Questi dati hanno tuttavia fornito informazioni sulla sicurezza limitate. Hibbard (1996) ha eseguito uno studio caso-controllo per indagare l'eventuale associazione tra uso orale di terbutalina a lungo termine e cardiomiopatia *peripartum*. Quattro pazienti senza patologia cardiaca preesistente hanno sviluppato cardiomiopatia *peripartum* durante l'assunzione orale prolungata di terbutalina per trattamenti di varia durata (9,5-53 giorni). Anche dopo la correzione per le potenziali variabili di confondimento, la relazione fra terapia orale a lungo termine con terbutalina per parto pretermine e successiva cardiomiopatia *peripartum* è rimasta significativa.

Gli studi pubblicati forniscono risultati e interpretazioni contrastanti sulla sicurezza di terbutalina (e dei beta-agonisti) nella tocolisi. La comparsa dei tipici effetti avversi caratteristici della stimolazione dei beta-recettori è ben documentata e tali effetti variano da un fastidio lieve e transitorio a effetti indesiderati cardiovascolari gravi, che richiedono un sollecito intervento medico, ad es. in caso di aritmie o edema polmonare. Non vi è pressoché nessuna evidenza di morte materna in questi studi e i dati sugli esiti fetali avversi (ad es. tachicardia, iperinsulinemia) sono molto limitati.

Otto casi di morte neonatale/fetale, inclusi aborti, sono stati individuati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Le informazioni sulle condizioni fetali o neonatali con esito fatale non erano sufficienti per trarre conclusioni sull'associazione con l'esposizione intrauterina alla terbutalina. Inoltre il parto pretermine è un fattore di rischio accertato di morbilità e mortalità neonatale.

Nonostante ciò, 18 casi cardiovascolari gravi sono stati identificati in EudraVigilance, a dimostrazione che non solo i soggetti predisposti, ma anche soggetti altrimenti sani, hanno sviluppato complicanze cardiovascolari gravi. Ciò ribadisce l'importanza di un attento monitoraggio medico durante la terapia e mette in dubbio la sicurezza della tocolisi ambulatoriale con terbutalina.

Ritodrina

L'uso di ritodrina è associato a rischi di importante disfunzione cardiaca e polmonare (raramente infarto del miocardio), alterazione della glicemia e della potassiemia, disturbi gastrointestinali, tremori, cefalea ed eritema. Più raramente, sono stati descritti casi di ansia, capogiri, discrasia ematica, rhabdmiolisi, reazioni avverse cutanee gravi (*Severe Cutaneous Adverse Reaction*, SCAR) e shock anafilattico. La gravità degli eventi avversi sembra essere direttamente correlata alla dose di ritodrina somministrata alla paziente, ma anche alla durata del trattamento, poiché la maggior parte degli eventi avversi potenzialmente letali si è verificata dopo la somministrazione prolungata di ritodrina (da >72 h a mesi).

Durante il periodo 2002-2012, sono stati segnalati in totale 210 casi comprendenti almeno un evento avverso dopo il trattamento con ritodrina. Questi casi di eventi avversi durante la terapia con ritodrina includevano sia casi clinici ben documentati, tratti dalla letteratura, sia casi registrati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sulla base di segnalazioni spontanee da parte del personale sanitario o delle autorità sanitarie. Fatta eccezione per le segnalazioni di rhabdmiolisi e SCAR, i casi erano per lo più in linea con il profilo di sicurezza noto di ritodrina.

Esoprenalina

Secondo gli studi pubblicati, la somministrazione endovenosa di esoprenalina si accompagna con frequenza molto comune alla comparsa di reazioni avverse al farmaco. Tachicardia materna è la reazione avversa più comunemente segnalata dopo la somministrazione endovenosa di esoprenalina. Anche ipotensione, palpitazioni, tremori, vampate, sudorazione, cefalea e nausea nella madre si sono verificate con frequenza comune. Le reazioni avverse al farmaco più gravi sono state registrate individualmente; sono stati segnalati dolore toracico, dispnea, ileo, perdita di coscienza, aritmia e anche diversi casi clinici di edema polmonare (quattro in una pubblicazione di Van Iddekinge *et al.*, 1991, una nel database EV e quattro nel rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza). Contrariamente ad altri SABA, non sono stati segnalati morte materna o casi di infarto del miocardio dopo la somministrazione di esoprenalina per tocolisi.

Per quanto riguarda l'esoprenalina orale, i dati di sicurezza sono molto limitati. È stato segnalato un caso di emorragia uterina, che presenta tuttavia il fattore di confondimento di una patologia dell'utero concomitante.

Isossisuprina

I dati post-immissione in commercio per l'isossisuprina sono stati riassunti dal 2000 al 2013; non sono stati segnalati eventi avversi gravi per il medicinale somministrato per via endovenosa, mentre sono stati riferiti tre eventi non gravi. Per la compressa orale, sono stati segnalati tre eventi avversi gravi (perdita di coscienza, trisma e una reazione cutanea grave) e sei non gravi.

Conclusioni generali sulla sicurezza

Sulla base di tutti i dati disponibili per tutti i SABA oggetto della presente revisione (terbutalina, salbutamolo, esoprenalina, ritodrina, fenoterolo, isossisuprina), esistono evidenze di un'associazione tra le formulazioni orali e in supposte ed eventi avversi gravi e dose-dipendenti.

Con le formulazioni iniettabili, esistono problemi di sicurezza durante l'uso prolungato di questi principi attivi nel contesto delle indicazioni ostetriche; tuttavia potrebbe esserci un beneficio nella somministrazione delle formulazioni parenterali nell'indicazione ostetrica di tocolisi a breve termine (massimo 48 ore). Il rischio per la madre e il feto può essere minimizzato se i principi attivi vengono somministrati da ostetrici/medici esperti nell'uso di agenti tocolitici.

Le formulazioni orali e le supposte sono utilizzate per il mantenimento nella tocolisi, dopo la somministrazione di forme iniettabili, e considerato il profilo di sicurezza cardiovascolare, il PRAC ritiene che questi medicinali non dimostrino più un rapporto rischi/benefici favorevole.

Per le formulazioni parenterali, il PRAC, considerati tutti i dati a disposizione e in particolare per la gestione del parto pretermine non complicato, raccomanda di somministrare questi principi attivi per la gestione a breve termine (fino a 48 ore), tra la ventiduesima e la trentasettesima settimana di gestazione, in pazienti senza controindicazione medica o ostetrica alla terapia tocolitica. Inoltre devono essere fornite indicazioni specifiche sul metodo di somministrazione per queste formulazioni iniettabili. Il trattamento deve essere eseguito in strutture adeguatamente equipaggiate per il monitoraggio continuo dello stato di salute della madre e del feto e deve essere somministrato il prima possibile dopo la diagnosi di parto pretermine, e dopo la valutazione della paziente, al fine di eliminare eventuali controindicazioni d'uso. Deve essere prevista un'adeguata valutazione dello stato cardiovascolare della paziente, con monitoraggio mediante elettrocardiogramma (ECG) per tutta la durata del trattamento, al fine di individuare con tempestività l'insorgenza di eventi cardiovascolari e minimizzare ulteriormente il rischio di un evento cardiovascolare grave. I SABA non devono essere utilizzati in donne con anamnesi positiva per cardiopatia o in presenza di condizioni della madre o del feto nelle quali il prolungamento della gravidanza rappresenti un pericolo. Un attento controllo del livello di idratazione è essenziale per evitare il rischio di edema polmonare materno.

L'impiego di SABA in condizioni di emergenza e per consentire il rivolgimento cefalico per manovre esterne è confermato, in quanto esso riflette una durata d'uso limitata e una posologia minima; pertanto, dal punto di vista della sicurezza, tali indicazioni devono essere mantenute, ove autorizzate.

Efficacia

Salbutamolo, terbutalina, fenoterolo, ritodrina, esoprenalina e isossisuprina sono autorizzati nelle indicazioni ostetriche sin dagli anni sessanta.

Nella presente revisione sono stati presi in considerazione i dati disponibili derivati dalle sperimentazioni cliniche, dalle segnalazioni post-immissione in commercio e dalla letteratura. Il PRAC ha individuato gravi limitazioni dei dati di efficacia per le formulazioni orali e in supposte e ha preso nota delle nuove prove disponibili e/o della conoscenza medica attuale sull'uso di questi medicinali per le indicazioni ostetriche. Considerato il profilo di reazioni avverse cardiovascolari associate all'uso di questi medicinali nelle indicazioni ostetriche, il PRAC ha concluso che le formulazioni orali e le supposte non debbano essere più utilizzate per arrestare le contrazioni uterine. Alcuni dei prodotti per uso orale o in supposte oggetto di questa procedura sono autorizzati solo nelle indicazioni ostetriche.

L'eliminazione di queste indicazioni, come da raccomandazione del PRAC, comporterà la revoca delle relative autorizzazioni all'immissione in commercio. Per tali casi specifici, il PRAC raccomanda il richiamo dei prodotti.

I dati disponibili hanno evidenziato che le forme iniettabili sono efficaci nell'arrestare le contrazioni del travaglio a breve termine (fino a 48 ore). Per queste indicazioni, che comprendono la gestione a breve termine della tocolisi non complicata, il PRAC ha raccomandato la somministrazione dei prodotti parenterali solo per la gestione a breve termine (fino a 48 ore) delle indicazioni ostetriche, in pazienti tra la ventiduesima e la trentasettesima settimana di gestazione. La durata del trattamento non deve superare le 48 ore, poiché i dati dimostrano che l'effetto principale della terapia tocolitica è un ritardo del parto per un periodo fino a 48 ore. Questo ritardo può essere utilizzato per somministrare glucocorticoidi o per attuare altre misure note per migliorare lo stato di salute perinatale. Il PRAC ha altresì raccomandato di considerare favorevole l'uso delle formulazioni parenterali per l'RME e le situazioni di emergenza, laddove queste indicazioni siano già autorizzate.

Con riferimento alla finestra dell'età gestazionale minima, il PRAC ha preso in esame una revisione epidemiologica degli interventi ostetrici nei paesi europei (Kollée *et al.*, 2009) e, più di recente, negli Stati Uniti (Kyser *et al.*, 2012), in base alla quale essa è compresa tra le 22 e le 24 settimane. Pertanto, al fine di contribuire a ottimizzare l'uso sicuro ed efficace, l'età gestazionale deve essere riportata nell'indicazione.

Il PRAC ha concluso che i benefici delle forme iniettabili superano i rischi cardiovascolari in condizioni di utilizzo limitate: questi principi attivi devono essere somministrati per la gestione a breve termine (fino a 48 ore), tra la ventiduesima e la trentasettesima settimana di gestazione, in pazienti senza controindicazione medica o ostetrica alla terapia tocolitica.

Nell'ambito delle misure di minimizzazione del rischio, il PRAC ha proposto una revisione delle indicazioni per le formulazioni parenterali, tenendo conto di tutti i dati e specificando chiaramente le condizioni cliniche per cui questi prodotti sono indicati. L'uso deve essere controindicato nelle pazienti a meno di 22 settimane di gestazione, nelle pazienti con cardiopatia ischemica preesistente, o nelle pazienti con fattori di rischio significativi per cardiopatia ischemica, e nelle pazienti con minaccia d'aborto durante il primo e secondo trimestre di gestazione. Il comitato ha sottolineato inoltre che, nelle pazienti che ricevono questi medicinali per via parenterale, devono essere costantemente monitorati pressione arteriosa e frequenza cardiaca, bilancio idro-elettrolitico, livelli di glucosio e lattato e livelli di potassio.

Rapporto rischi/benefici

Tenuto conto di quanto sopra riportato, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici non è favorevole per le formulazioni orali e in supposte, in considerazione dei dati di sicurezza complessivi disponibili, in particolare in relazione al rischio di eventi cardiovascolari gravi, e dell'efficacia limitata. Pertanto, per questi medicinali non deve essere più prevista l'indicazione terapeutica in ostetricia. Le informazioni sul prodotto per questi medicinali devono essere aggiornate di conseguenza; devono essere pertanto modificate le autorizzazioni all'immissione in commercio. Riguardo ai prodotti per i quali le formulazioni orali e in supposte sono utilizzate esclusivamente nelle indicazioni ostetriche, le autorizzazioni devono essere revocate e i prodotti devono essere ritirati dal mercato.

Riguardo ai medicinali contenenti SABA (salbutamolo, terbutalina, fenoterolo, ritodrina, esoprenalina e isossisuprina) per via parenterale nelle indicazioni ostetriche, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici è favorevole, poiché i benefici continuano a superare i rischi. Per queste indicazioni, che comprendono la gestione a breve termine della tocolisi non complicata, il PRAC ha raccomandato la somministrazione dei prodotti per via parenterale solo per la gestione a breve termine (fino a 48 ore), in pazienti tra la ventiduesima e la trentasettesima settimana di gestazione. Il PRAC ha altresì raccomandato di considerare favorevole l'uso delle formulazioni parenterali per l'RME e le situazioni di emergenza, laddove queste indicazioni siano già autorizzate. Le pazienti devono essere tenute sotto

attenta osservazione, per tutta la durata del trattamento, al fine di rilevare segni di reazioni avverse cardiovascolari. I medicinali contenenti SABA per via parenterale devono essere controindicati nelle pazienti a meno di 22 settimane di gestazione, nelle pazienti con cardiopatia ischemica preesistente, o nelle pazienti con fattori di rischio significativi per cardiopatia ischemica, e nelle pazienti con minaccia d'aborto durante il primo e secondo trimestre di gestazione. Inoltre devono essere costantemente monitorati pressione arteriosa e frequenza cardiaca, bilancio idro-elettrolitico, livelli di glucosio e lattato e livelli di potassio.

Secondo le conclusioni del comitato, sono necessarie ulteriori misure di minimizzazione del rischio per informare gli operatori sanitari in merito alle nuove restrizioni d'uso e ai requisiti di monitoraggio, introdotti al fine di garantire un uso sicuro delle formulazioni parenterali nelle indicazioni ostetriche, e per informare in merito al rapporto rischi/benefici sfavorevole delle formulazioni orali e in supposte in queste indicazioni.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che

- il PRAC ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE derivante dai dati di farmacovigilanza, per i medicinali contenenti beta-agonisti a breve durata d'azione (SABA) (salbutamolo, terbutalina, fenoterolo, ritodrina, esoprenalina e isossisuprina) nelle indicazioni ostetriche (vedere allegato I);
- il comitato ha riesaminato tutti i dati disponibili derivati da studi clinici, studi farmacoepidemiologici, letteratura pubblicata ed esperienza post-immissione in commercio, in merito alla sicurezza dei medicinali contenenti beta-agonisti a breve durata d'azione (SABA) (salbutamolo, terbutalina, fenoterolo, ritodrina, esoprenalina e isossisuprina) nelle indicazioni ostetriche;
- il comitato è del parere che i benefici delle formulazioni parenterali dei medicinali contenenti beta-agonisti a breve durata d'azione (SABA) (salbutamolo, terbutalina, fenoterolo, ritodrina, esoprenalina e isossisuprina) continuino a superare i rischi nelle indicazioni ostetriche della gestione a breve termine della tocolisi non complicata;
- il comitato ha altresì sottolineato che i medicinali per via parenterale devono essere somministrati solo per la gestione a breve termine (fino a 48 ore) delle indicazioni ostetriche, in pazienti tra la ventiduesima e la trentasettesima settimana di gestazione. Le pazienti devono essere tenute sotto attenta osservazione per tutta la durata del trattamento, al fine di rilevare segni di reazioni avverse cardiovascolari;
- il comitato ha ritenuto che, in considerazione dei dati sulla sicurezza attualmente disponibili, al fine di mantenere un rapporto rischi/benefici favorevole, questi medicinali contenenti SABA (salbutamolo, terbutalina, fenoterolo, ritodrina, esoprenalina e isossisuprina) per via parenterale devono essere controindicati nelle pazienti a meno di 22 settimane di gestazione, nelle pazienti con cardiopatia ischemica preesistente, o nelle pazienti con fattori di rischio significativi per cardiopatia ischemica, e nelle pazienti con minaccia d'aborto durante il primo e il secondo trimestre di gestazione. Il comitato ha sottolineato inoltre che, nelle pazienti che ricevono questi medicinali per via parenterale, pressione arteriosa e frequenza cardiaca, bilancio idro-elettrolitico, livelli di glucosio e lattato e livelli di potassio devono essere monitorati per tutta la durata del trattamento;
- per le formulazioni orali e in supposte, in considerazione dei dati di sicurezza complessivi disponibili, in particolare in relazione al rischio di eventi cardiovascolari gravi, e dei dati di efficacia molto limitati, il PRAC ha concluso che, in conformità all'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il rapporto rischi/benefici non è favorevole e, pertanto, questi medicinali non devono essere più autorizzati nell'indicazione terapeutica in ostetricia;
- secondo le conclusioni del comitato, sono necessarie ulteriori misure di minimizzazione del rischio, quali informazioni dirette agli operatori sanitari in merito all'esito della revisione e all'uso sicuro delle formulazioni parenterali nelle indicazioni ostetriche,

pertanto, in conformità agli articoli 31 e 32 della direttiva 2001/83/CE, il PRAC raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio, o la revoca, a seconda dei casi, per tutti i medicinali citati nell'allegato I e per i quali le modifiche alle informazioni sul prodotto sono riportate nell'allegato III della raccomandazione.

- a. Per quanto concerne le formulazioni orali e in supposte autorizzate esclusivamente nelle indicazioni di cui si propone l'eliminazione (in conformità alle modifiche alle informazioni sul prodotto esposte nell'allegato III), le autorizzazioni all'immissione in commercio devono essere revocate e tali formulazioni devono essere ritirate entro le scadenze stabilite. Le condizioni per la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali, se pertinente, sono riportate nell'allegato IV.
- b. Tutte le altre autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti SABA (salbutamolo, terbutalina, fenoterolo, ritodrina, esoprenalina e isossisuprina) indicate nella tocolisi e in altre indicazioni ostetriche (vedere allegato I) devono essere modificate (in conformità alle modifiche alle informazioni sul prodotto esposte nell'allegato III).
- c. Tutti i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono attuare misure di minimizzazione del rischio.

2. Spiegazione dettagliata delle differenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Esaminata la raccomandazione del PRAC, il CMDh ha concordato con le conclusioni scientifiche generali e con i motivi della raccomandazione. Tuttavia il CMDh ha ritenuto necessario apportare una lieve modifica al testo proposto nelle condizioni per le autorizzazioni all'immissione in commercio (allegato IV). Il CMDh ha proposto di abbreviare i tempi per il ritiro dei prodotti con esclusive indicazioni ostetriche, e per i quali è applicabile la revoca, per assicurare di intraprendere un'azione sollecita riguardo ai prodotti privi di autorizzazione all'immissione in commercio.

Accordo del CMDh

Il CMDh, vista la raccomandazione del PRAC del 5 settembre 2013 ai sensi dell'articolo 107 *duodecies*, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE, ha raggiunto un accordo sulla variazione o revoca, a seconda dei casi, delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti terbutalina, salbutamolo, esoprenalina, ritodrina, fenoterolo e isossisuprina, per i quali i paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III e fatte salve le condizioni enunciate nell'allegato IV.

La tempistica per l'attuazione dell'accordo è riportata nell'allegato V.