

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor intrekking of wijziging, in voorkomend geval, van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen en gedetailleerde verklaring voor de verschillen van de aanbeveling van het PRAC**

## **Wetenschappelijke conclusies en redenen voor intrekking of wijziging, in voorkomend geval, van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen en gedetailleerde verklaring voor de verschillen van de aanbeveling van het PRAC**

De CMDh heeft de onderstaande aanbeveling aan het PRAC van 5 september 2013 met betrekking tot de terbutaline, salbutamol, hexoprenaline, ritodrine, fenoterol en isoxsuprine bevattende geneesmiddelen beoordeeld:

### **1. Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van terbutaline, salbutamol, hexoprenaline, ritodrine, fenoterol en isoxsuprine bevattende geneesmiddelen door het PRAC (zie bijlage I)**

Op basis van de beoordeling van gegevens afkomstig van activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking heeft Hongarije uit hoofde van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG het Europees Geneesmiddelenbureau op 27 november 2012 op de hoogte gesteld van zijn oordeel dat de baten-risicoverhouding van kortwerkende bèta-agonisten (short-acting beta-agonists, SABA's) bevattende geneesmiddelen die zijn toegelaten in obstetrische indicaties ongunstig is geworden, rekening houdend met de gemelde cardiovasculaire voorvallen. Hongarije was van oordeel dat het in het belang van de Unie was de zaak te verwijzen naar het PRAC en uitte zijn bezorgdheid met betrekking tot de in de productinformatie vermelde dosering en waarschuwingen.

De kortwerkende bèta-agonisten (SABA's) (ook wel bètamimetica genoemd) salbutamol, terbutaline, fenoterol, ritodrine, hexoprenaline en isoxsuprine zijn alle nationaal toegelaten en zijn al in de handel in de EU sinds de jaren 60.

De goedgekeurde obstetrische indicaties voor SABA's verschillen per lidstaat. De goedgekeurde obstetrische indicaties omvatten partus prematurus, tocolyse (voor sommige geneesmiddelen is het gebruik is beperkt tot bepaalde weken van de zwangerschap, terwijl andere geen specifieke periode van de zwangerschap is gespecificeerd), uitwendige versie bij stuitligging (ECV), en hyperuteruscontractie. Fenoterol bevat ook beschrijvingen van gebruik in noodgevallen in de indicaties zoals dystokie bij de ontsluitings- en uitdrijfstadia van een bevalling (zoals hyperactiviteit of spasmen van de uterus die spontaan of als gevolg van mechanische obstructie of overmatige stimulatie door oxytocica optreden); intra-uteriene asfyxie (zoals blijkt uit verschijnselen zoals deceleratie van de foetale hartfrequentie of beginnende tot matige foetale acidose); obstetrische noodsituaties (zoals navelstrengprolaps of dreigende uterusbreuk); relaxatie van de uterus bij acute indicaties zoals keizersnede. Isoxsuprine en hexoprenaline bevattende tabletten hebben ook een 'dreigende abortus' in de indicaties en een toediening voor profylaxe van bevalling. Beide formuleringen van hexoprenaline zijn ook geïndiceerd voor immobilisatie van de uterus vóór, tijdens en na cerclagechirurgie.

Tijdens deze beoordeling zijn gegevens van klinische onderzoeken, meldingen na het in de handel brengen en gepubliceerde literatuur, waaronder relevante behandelrichtlijnen, beoordeeld. Deze beoordeling had betrekking op orale, parenterale en zetpilformuleringen. In de obstetrische indicaties zijn geen formuleringen voor inhalatie goedgekeurd.

## **Veiligheid**

Eerdere veiligheidsbeoordelingen hebben gewezen op het risico op myocardischemie samenhangend met het gebruik van SABA's in obstetrische indicaties en op het feit dat voorzichtigheid moet worden betracht bij gebruik van deze middelen bij tocolyse en andere obstetrische indicaties. Deze beoordeling door het PRAC betrof alle bestaande gegevens wat betreft veiligheid van cardiovasculaire voorvallen die optraden bij gebruik in deze indicaties. De uitkomst van de beoordeling wordt hieronder samengevat.

### Salbutamol

Uit de beoordeling van alle cardiovasculaire voorvallen voor salbutamol bleek dat dit geneesmiddel ernstige cardiovasculaire voorvallen kan induceren, die kunnen leiden tot sterfte van de moeder en/of foetus. Er werden in totaal 98 meldingen geïdentificeerd waarbij sprake was van cardiovasculaire voorvallen, en dit waren merendeels hartaritmieën, zoals tachycardie of hartkloppingen. Bij twee meldingen ontwikkelde de tachycardie zich verder en was deze fataal. Er was een aantal meldingen van longoedeem die bijdroegen aan de voorvallen en in één geval werd met cardiomegalie samenhangend longoedeem gemeld na een vijf weken durende kuur met tabletten toen tocolyse faalde. Bij twee gevallen van tocolyse die alleen met zepillen werd onderhouden werd ook de ontwikkeling van longoedeem gemeld. Het PRAC merkte acht sterfgevallen van zuigelingen op, waarvan er twee verband hielden met longoedeem en cardiovasculaire voorvallen. Veel van deze meldingen traden op in samenhang met zowel intraveneus (i.v.) salbutamol als oraal salbutamol; het lijkt erop dat deze bijwerking niet specifiek is voor een bepaalde formulering.

### Fenoterol

Uit een beoordeling van veiligheidsgegevens voor fenoterol bleek dat de cardiovasculaire voorvallen tachycardie en hartkloppingen vaak werden gemeld in klinische onderzoeken en bekend staan als zeer vaak voorkomende bijwerkingen van het geneesmiddel. In 10 klinische onderzoeken met 425 zwangere vrouwen was er slechts één melding van angina pectoris en één melding van aritmie. Er werd geen myocardinfarct of ernstige aritmieën gemeld in de verslagen van klinische proeven die de houder van een vergunning voor het in de handel brengen tot zijn beschikking had. Ongeveer 9% van de 425 vrouwen in deze proeven werden behandeld met de orale formulering en ongeveer 2% van de gemelde bijwerkingen hielden verband met de orale formulering van het geneesmiddel. Tachycardie, hartkloppingen en verandering van de bloeddruk vormden ongeveer 2/3 van de bijwerkingen die met de orale formulering gepaard gingen.

### Terbutaline

Er zijn veiligheidsgegevens beoordeeld van door houders van een vergunning voor het in de handel brengen uitgevoerde klinische proeven en meta-analyses van goed opgezette klinische proeven. Deze gegevens gaven slechts beperkte veiligheidsinformatie. Hibbard (1996) voerde een casecontrolstudie uit om te onderzoeken of er een verband bestaat tussen langdurig gebruik van oraal terbutaline en peripartum-cardiomyopathie. Vier patiënten zonder bestaande cardiale pathologie ontwikkelden peripartum-cardiomyopathie terwijl ze langdurig werden behandeld met oraal terbutaline (behandelduur variërend van 9,5 tot 53 dagen). Zelfs na correctie voor mogelijk versturende variabelen bleef er sprake van een significante relatie tussen langdurige orale behandeling met terbutaline voor premature bevalling en latere peripartum-cardiomyopathie.

Gepubliceerde onderzoeken geven tegenstrijdige resultaten en interpretaties over de veiligheid van terbutaline (en bèta-agonisten) bij tocolyse. Gevallen van typische bijwerkingen die kenmerkend zijn voor bètareceptorstimulatie zijn goed gedocumenteerd en variëren van licht en tijdelijk ongemak tot ernstige cardiovasculaire bijwerkingen waarbij medisch ingrijpen noodzakelijk is, bijv. in het geval van

aritmieën of longoedeem. Er is nauwelijks bewijs voor moedersterfte in deze onderzoeken en er zijn zeer beperkte gegevens over bijwerkingen bij de foetus (bijv. tachycardie, hyperinsulinemie).

Acht gevallen van neonatale/foetale sterfte, waaronder abortussen, zijn door de houder van een vergunning voor het in de handel brengen vastgesteld. De informatie over de fatale foetale of neonatale aandoeningen was niet toereikend om conclusies te kunnen trekken over het verband met intra-uteriene blootstelling aan terbutaline. Bovendien is vroeggeboorte een bekende risicofactor voor neonatale ziekte en sterfte.

Ongeacht het bovenstaande zijn er 18 ernstige cardiovasculaire gevallen geïdentificeerd in EudraVigilance, waaruit bleek dat niet alleen gepredisponeerde, maar ook verder gezonde personen ernstige cardiovasculaire complicaties hebben ontwikkeld. Dit benadrukt opnieuw het belang van nauwlettend medisch toezicht tijdens de behandeling en zet vraagtekens bij de veiligheid van poliklinische tocolyse met terbutaline.

### Ritodrine

Het gebruik van ritodrine gaat gepaard met risico's op belangrijke hart- en longdisfunctie (zelden myocardinfarct), verandering van de glykemie en bloedkaliumspiegel, gastro-intestinale stoornissen, tremoren, hoofdpijn en erytheem. Minder vaak zijn gevallen van angst, duizeligheid, bloeddyscrasie, rhabdomyolyse, ernstige cutane bijwerkingen (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's) en anafylactische shock beschreven. De ernst van de bijwerkingen lijkt rechtstreeks verband te houden met de aan de patiënt toegediende dosis ritodrine, maar ook met de behandelduur, aangezien de meeste levensbedreigende bijwerkingen zich voordeden na langdurige toediening van ritodrine (>72 uur tot maanden).

In de periode 2002-2012 werden in totaal 210 gevallen van ten minste één bijwerking gemeld na behandeling met ritodrine. Deze gevallen van bijwerkingen van ritodrine betroffen zowel goed gedocumenteerde case-reports uit de literatuur als gevallen die werd geregistreerd door de houder van een vergunning voor het in de handel brengen na spontane meldingen door zorgmedewerkers of gezondheidsinstanties. Met uitzondering van meldingen van rhabdomyolyse en SCAR's waren de gevallen voornamelijk in overeenstemming met het bekende veiligheidsprofiel van ritodrine.

### Hexoprenaline

Volgens de gepubliceerde onderzoeken gaat intraveneuze toediening van hexoprenaline zeer vaak gepaard met bijwerkingen. Maternale tachycardie is de meest gemelde bijwerking na intraveneuze toediening van hexoprenaline. Maternale hypotensie, hartkloppingen, tremor, blozen, zweten, hoofdpijn en misselijkheid traden eveneens vaak op. Er zijn afzonderlijke meldingen van ernstigere bijwerkingen - pijn op de borst, dyspneu, ileus, verlies van bewustzijn, aritmie. Ook zijn er verscheidene case-reports van longoedeem (vier in een publicatie door Van Iddekinge *et al.*, 1991, één in de EV-database, vier in de PSUR) gemeld. In tegenstelling tot andere SABA's is er geen moedersterfte en zijn er geen gevallen van myocardinfarct gemeld na toediening van hexoprenaline voor tocolyse.

Voor oraal hexoprenaline waren er zeer weinig veiligheidsgegevens. Er is één case-report van uterusbloeding, die echter verstoord is door gelijktijdige pathologie van de uterus.

### Isoxsuprine

Voor isoxsuprine werden de gegevens verkregen na het in de handel brengen over de periode 2000 tot 2013 samengevat: er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld voor het i.v. middel en drie niet-

ernstige voorvallen werden gemeld. Voor de orale tablet werden drie ernstige bijwerkingen gemeld (verlies van het bewustzijn, trimus en een ernstige huidreactie) en zes niet-ernstige bijwerkingen.

### *Algehele veiligheidsconclusies*

Op grond van alle beschikbare gegevens voor alle SABA's waarop deze beoordeling betrekking had (terbutaline, salbutamol, hexoprenaline, ritodrine, fenoterol, isoxsuprine) zijn er aanwijzingen dat orale en zetpilformuleringen gepaard gaan met ernstige en dosisafhankelijke bijwerkingen.

Met injecteerbare formuleringen bestaan er veiligheidsproblemen tijdens langdurig gebruik van deze werkzame stoffen in de obstetrische indicaties. De toediening van parenterale formuleringen in de obstetrische indicatie van tocolyse kan echter voor de korte duur (maximaal 48 uur) voordeel inhouden. Het risico voor de moeder en de foetus kan tot het minimum worden beperkt als de werkzame stoffen worden toegediend door verloskundigen/artsen met ervaring in het gebruik van tocolytica.

Orale formuleringen en zetpillen worden gebruikt ter onderhouding van tocolyse na toediening van de injecteerbare vormen, en gezien het cardiovasculaire veiligheidsprofiel is het PRAC van oordeel dat deze geneesmiddelen geen gunstige baten-risicoverhouding meer vertonen.

Na beoordeling van alle beschikbare gegevens en specifiek voor de behandeling van niet-gecompliceerde premature bevalling adviseert het PRAC voor de parenterale formuleringen dat deze werkzame stoffen moeten worden gegeven voor kortdurende behandeling (maximaal 48 uur) tussen 22 en 37 weken zwangerschap bij patiënten zonder medische of obstetrische contra-indicatie voor tocolyse. Bovendien moet voor deze injecteerbare formuleringen specifieke voorlichting over de toedieningswijze worden gegeven. De behandeling moet plaatsvinden in faciliteiten die adequaat zijn uitgerust om continu toezicht te houden op de gezondheidstoestand van de moeder en de foetus. Deze middelen moeten zo vroeg mogelijk na de diagnose premature bevalling worden toegediend, en na beoordeling van de patiënt om eventuele contra-indicaties uit te sluiten. Dit moet bestaan uit een adequate beoordeling van de cardiovasculaire status van de patiënt met controle door elektrocardiografie (ecg) gedurende de hele behandeling om de eerste manifestatie van cardiovasculaire voorvallen te identificeren en het risico op een ernstig cardiovasculair voorval verder te beperken. SABA's mogen niet worden gebruikt bij vrouwen met een voorgeschiedenis van een hartaandoening of bij aandoeningen van de moeder of foetus bij waarbij voortzetting van de zwangerschap gevaarlijk is. Het is van essentieel belang de hydratatie zorgvuldig te controleren om het risico op longoedeem bij de moeder te voorkomen.

Het gebruik van SABA's in noodsituaties en voor uitwendige versie bij stuitligging wordt ondersteund aangezien het hierbij gaat om een beperkte gebruiksduur en minimale dosering, en vanuit het oogpunt van veiligheid moeten deze indicaties gehandhaafd blijven, indien goedgekeurd.

### **Werkzaamheid**

Salbutamol, terbutaline, fenoterol, ritodrine, hexoprenaline en isoxsuprine zijn sinds de jaren 60 toegelaten in obstetrische indicaties.

Bij deze beoordeling werden beschikbare gegevens van klinische proeven, meldingen na het in de handel brengen en literatuur in aanmerking genomen. Het PRAC stelde ernstige beperkingen van de werkzaamheidsgegevens voor orale en zetpilformuleringen vast en nam nota van het beschikbare nieuwe bewijs en/of huidige medische kennis over het gebruik van deze geneesmiddelen in obstetrische indicaties. Na beoordeling van het profiel van cardiovasculaire bijwerkingen waarmee het gebruik van deze geneesmiddelen in obstetrische indicaties gepaard gaat concludeerde het PRAC dat

orale vormen en zetpillen niet meer mogen worden gebruikt voor het onderdrukken van contracties van de uterus (weeën). Sommige van de geneesmiddelen voor oraal gebruik of zetpillen waarop deze procedure betrekking had zijn alleen toegelaten in obstetrische indicaties. Schrapping van deze indicaties overeenkomstig de aanbeveling van het PRAC zal leiden tot de intrekking van deze vergunningen voor het in de handel brengen. Voor deze specifieke middelen wordt terugroeping aanbevolen door het PRAC.

Uit de beschikbare gegevens bleek dat injecteerbare vormen effectief zijn wat betreft het onderdrukken van weeën voor de korte duur (maximaal 48 uur). Voor deze indicaties die kortdurende behandeling van niet-gecompliceerde tocolyse omvatten, heeft het PRAC de aanbeveling gedaan de parenterale geneesmiddelen alleen toe te dienen voor kortdurende behandeling (maximaal 48 uur) in de obstetrische indicaties bij patiënten met een zwangerschapsduur tussen 22 en 37 weken. De behandelduur mag niet langer zijn dan 48 uur omdat gegevens uitwijzen dat het belangrijkste effect van tocolyse vertraging van de bevalling met maximaal 48 uur is. Deze vertraging moet worden gebruikt om glucocorticoiden toe te dienen of andere maatregelen te nemen waarvan bekend is dat deze de perinatale gezondheid verbeteren. Het PRAC deed eveneens de aanbeveling het gebruik van de parenterale formuleringen voor ECV en noodsituaties als gunstig te beschouwen in het geval van reeds goedgekeurde indicaties.

Met betrekking tot het venster van laagste levensvatbaarheid in relatie tot de zwangerschapsduur nam het PRAC nota van een epidemiologische beoordeling van obstetrische interventies in Europese landen (Kollée *et al.*, 2009) en onlangs in de VS (Kyser *et al.*, 2012), wat erop wijst dat deze tussen 22 en 24 weken ligt. Om een veilig en effectief gebruik te helpen optimaliseren, moet de zwangerschapsduur daarom terugkomen in de indicatie.

Het PRAC concludeerde dat de voordelen van injecteerbare vormen groter waren dan de cardiovasculaire risico's bij beperkte gebruiksvoorwaarden: deze werkzame stoffen moeten worden gegeven voor kortdurende behandeling (maximaal 48 uur) tussen 22 en 37 weken zwangerschap bij patiënten zonder medische of obstetrische contra-indicatie voor tocolyse.

In het kader van de risicobeperkende maatregelen heeft het PRAC herziene indicaties voorgesteld voor de parenterale formuleringen, waarbij rekening werd gehouden met alle gegevens en waarbij duidelijk werd gemaakt voor welke aandoeningen deze producten zijn geïndiceerd. Het gebruik moet gecontra-indiceerd worden bij patiënten met een zwangerschapsduur korter dan 22 weken, bij patiënten met bestaande ischemische hartziekte of patiënten met belangrijke risicofactoren voor ischemische hartziekte en bij patiënten met een dreigende abortus tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap. Het Comité benadrukte ook dat bij patiënten die deze parenterale geneesmiddelen krijgen de bloeddruk en hartfrequentie, elektrolyten- en vochtbalans, glucose- en lactaatspiegels en kaliumspiegels continu moeten worden bewaakt.

### **Baten-risicoverhouding**

Na kennis te hebben genomen van het bovenstaande concludeerde het PRAC dat de baten-risicoverhouding niet gunstig is voor de orale formuleringen en zetpillen in het licht van het geheel aan beschikbare veiligheidsgegevens, in het bijzonder met betrekking tot het risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen en de beperkte werkzaamheid. Daarom mogen deze geneesmiddelen niet meer worden geïndiceerd in de obstetrische therapeutische indicatie. De productinformatie voor deze geneesmiddelen moet dienovereenkomstig worden bijgewerkt; deze vergunningen voor het in de handel brengen moeten daarom worden gewijzigd. Van geneesmiddelen waarvan de orale en zetpilformuleringen alleen worden gebruikt in obstetrische indicaties moeten de vergunningen voor het in de handel brengen worden ingetrokken en deze middelen moeten uit de handel worden gehaald.

Met betrekking tot parenterale SABA's- (salbutamol, terbutaline, fenoterol, ritodrine, hexoprenaline en isoxsuprine) bevattende geneesmiddelen in de obstetrische indicaties concludeerde het PRAC dat de baten-risicoverhouding gunstig is daar de voordelen groter blijven dan de risico's. Voor deze indicaties die kortdurende behandeling van niet-gecompliceerde tocolyse omvatten, heeft het PRAC de aanbeveling gedaan de parenterale geneesmiddelen alleen toe te dienen voor kortdurende behandeling (maximaal 48 uur) bij patiënten met een zwangerschapsduur tussen 22 en 37 weken. Het PRAC deed eveneens de aanbeveling het gebruik van de parenterale formuleringen voor ECV en noodsituaties als gunstig te beschouwen in het geval van reeds goedgekeurde indicaties. Patiënten moeten gedurende de hele behandeling nauwlettend worden gecontroleerd op verschijnselen van cardiovasculaire bijwerkingen. Parenterale geneesmiddelen op basis van SABA's moeten gecontra-indiceerd worden bij patiënten met een zwangerschapduur korter dan 22 weken, bij patiënten met bestaande ischemische hartziekte of patiënten met belangrijke risicofactoren voor ischemische hartziekte en bij patiënten met een dreigende abortus tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap. Daarnaast moeten de bloeddruk en hartfrequentie, elektrolyten- en vochtbalans, glucose- en lactaatspiegels en kaliumspiegels continu worden bewaakt.

Het Comité concludeerde dat er verdere risicobeperkende maatregelen nodig waren om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg op de hoogte te stellen van de nieuwe beperkingen over gebruiks- en controle-eisen die zijn ingevoerd om een veilig gebruik van de parenterale formuleringen in de obstetrische indicaties te waarborgen en hen in kennis te stellen van de ongunstige baten-risicoverhouding van de orale en zetpilformuleringen in deze indicaties.

## Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat

- het PRAC de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG naar aanleiding van gegevens afkomstig van geneesmiddelenbewaking voor kortwerkende bèta-agonisten (SABA's) (salbutamol, terbutaline, fenoterol, ritodrine, hexoprenaline en isoxsuprine) bevattende geneesmiddelen in de obstetrische indicaties heeft bestudeerd (zie bijlage I);
- het Comité alle beschikbare gegevens van klinische onderzoeken, farmaco-epidemiologische onderzoeken, gepubliceerde literatuur en ervaring na het in de handel brengen over de veiligheid van kortwerkende bèta-agonisten (SABA's) (salbutamol, terbutaline, fenoterol, ritodrine, hexoprenaline en isoxsuprine) bevattende geneesmiddelen in de obstetrische indicaties heeft beoordeeld;
- het Comité van oordeel is dat de voordelen van de parenterale formuleringen van kortwerkende bèta-agonisten (SABA's) (salbutamol, terbutaline, fenoterol, ritodrine, hexoprenaline en isoxsuprine) bevattende geneesmiddelen groter blijven dan de risico's in de obstetrische indicaties van kortdurende behandeling van niet-gecompliceerde tocolyse;
- het Comité daarnaast benadrukte dat de parenterale geneesmiddelen alleen mogen worden toegediend voor kortdurende behandeling (maximaal 48 uur) in de obstetrische indicaties bij patiënten met een zwangerschapsduur tussen 22 en 37 weken. Patiënten moeten gedurende de hele behandeling nauwlettend worden gecontroleerd op verschijnselen van cardiovasculaire bijwerkingen;
- het Comité in het licht van de op dat moment beschikbare veiligheidsgegevens van oordeel was dat, om een gunstige baten-risicoverhouding te handhaven, deze parenterale SABA's (salbutamol, terbutaline, fenoterol, ritodrine, hexoprenaline en isoxsuprine) bevattende geneesmiddelen moeten worden gecontra-indiceerd bij patiënten met een zwangerschapduur korter dan 22 weken, bij patiënten met bestaande ischemische hartziekte of patiënten met belangrijke risicofactoren voor ischemische hartziekte en bij patiënten met een dreigende abortus tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap. Het Comité benadrukte ook dat bij patiënten die deze parenterale geneesmiddelen krijgen de bloeddruk en hartfrequentie, elektrolyten- en vochtbalans, glucose- en lactaatspiegels en kaliumspiegels gedurende de hele behandeling moeten worden bewaakt;
- voor de orale en zetpilformuleringen in het licht van het geheel aan beschikbare veiligheidsgegevens, in het bijzonder met betrekking tot het risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen, en de zeer beperkte werkzaamheidsgegevens het PRAC uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG concludeerde dat de baten-risicoverhouding niet gunstig is en dat deze geneesmiddelen daarom niet meer zouden moeten worden geïndiceerd in de obstetrische therapeutische indicatie;
- het Comité concludeerde dat er verdere risicobeperkende maatregelen nodig waren, zoals informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg om hen in kennis te stellen van de uitkomst van de beoordeling en een veilig gebruik van de parenterale formuleringen in de obstetrische indicaties;

uit hoofde van artikelen 31 en 32 van Richtlijn 2001/83/EG doet het PRAC daarom de aanbeveling de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen te wijzigen of in



voorkomend geval de vergunningen voor het in de handel brengen in te trekken voor alle geneesmiddelen die worden genoemd in bijlage I en waarvoor de wijzigingen in de productinformatie uiteengezet worden in bijlage III van de aanbeveling.

- a. Van orale en zetpilformuleringen die alleen zijn toegelaten in de indicaties waarvoor wordt voorgesteld deze te schrappen (overeenkomstig de wijzigingen in de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage III) moeten de vergunningen voor het in de handel brengen worden ingetrokken en deze middelen moeten binnen de gestelde termijnen worden teruggeroepen. De voorwaarden voor de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen van deze middelen, in voorkomend geval, worden uiteengezet in bijlage IV.
- b. Alle andere vergunningen voor het in de handel brengen van SABA's (salbutamol, terbutaline, fenoterol, ritodrine, hexoprenaline en isoxsuprine) bevattende geneesmiddelen die zijn geïndiceerd bij tocolyse en andere obstetrische indicaties (zie bijlage I) moeten worden gewijzigd (overeenkomstig de wijzigingen in de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage III).
- c. Alle houders van een vergunning voor het in de handel brengen moeten risicobeperkende maatregelen nemen.

## **2. Gedetailleerde verklaring voor de verschillen van de aanbeveling van het PRAC**

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemde de CMDh in met de algehele wetenschappelijke conclusies en de redenen voor aanbeveling. De CMDh was echter van oordeel dat het noodzakelijk was een kleine wijziging aan te brengen in de formulering die wordt voorgesteld in de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen (bijlage IV). De CMDh stelde voor de tijd voor het terugroepen van de geneesmiddelen met alleen obstetrische indicaties en waarvoor intrekking van toepassing is te verkorten om te garanderen dat snel actie wordt ondernomen voor middelen zonder vergunning voor het in de handel brengen.

## **Overeenkomst van de CMD(h)**

Gelet op de aanbeveling van het PRAC van 5 september 2013 uit hoofde van artikel 107 duodecies, lid 1 en lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG bereikte de CMD(h) een overeenkomst inzake de wijziging of intrekking, in voorkomend geval, van de vergunningen voor het in de handel brengen van terbutaline, salbutamol, hexoprenaline, ritodrine, fenoterol en isoxsuprine bevattende geneesmiddelen waarvoor de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter uiteengezet zijn in bijlage III en die zijn onderworpen aan de in bijlage IV uiteengezette voorwaarden.

Het tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst wordt uiteengezet in bijlage V.