

Anexa II

**Concluzii științifice și motivele revocării sau modificării termenilor
autorizațiilor de introducere pe piață, după caz, și explicația detaliată a
diferențelor față de recomandarea PRAC**

Concluzii științifice și motivele revocării sau modificării termenilor autorizațiilor de introducere pe piață, după caz, și explicația detaliată a diferențelor față de recomandarea PRAC

CMDh a analizat recomandarea PRAC din data de 5 septembrie 2013, redată mai jos, referitoare la medicamentele care conțin terbutalină, salbutamol, hexoprenalină, ritodrină, fenoterol și isoxsuprină:

1. Rezumat general al evaluării științifice a PRAC pentru medicamentele care conțin terbutalină, salbutamol, hexoprenalină, ritodrină, fenoterol și isoxsuprină (vezi Anexa I)

În urma evaluării datelor rezultate din activitățile de farmacovigilență, la 27 noiembrie 2012, Ungaria a informat Agenția Europeană pentru Medicamente, în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, cu privire la opinia sa că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin beta-agoniști cu durată scurtă de acțiune (BADSA), autorizate pentru indicații obstetrice, a devenit nefavorabil, ținând cont de evenimentele cardiovasculare raportate. Ungaria a considerat că era în interesul Uniunii să sesizeze PRAC în această privință și și-a exprimat motivele de îngrijorare cu privire la dozele și atenționările reflectate în informațiile referitoare la produs.

Beta-agoniștii cu durată scurtă de acțiune (BADSA) (cunoscuți și sub numele de beta-mimetice), salbutamol, terbutalină, fenoterol, ritodrină, hexoprenalină și isoxsuprină, sunt cu toții autorizați la nivel național și au fost introduși pe piață pe teritoriul UE din anii '60.

Indicațiile obstetrice autorizate pentru BADSA diferă de la un stat membru la altul. Indicațiile obstetrice autorizate cuprind iminența de naștere prematură, tocoliză (în cazul unor produse, utilizarea este limitată la anumite săptămâni de sarcină, însă la altele, nu este menționată o perioadă gestațională specifică), versiune cefalică externă (VCE) și hipercontractilitate uterină. De asemenea, fenoterol conține descrieri ale utilizărilor în cazuri de urgență în indicații precum distocii în stadiile de dilatație și de expulzare ale travaliului (cum ar fi hiperactivitatea sau contracțiile uterine care apar fie spontan, fie ca rezultat al obstrucției mecanice sau în cursul stimulării cu agenți oxitocici); asfixie intrauterină (astfel cum este indicată de semne precum decelerări ale frecvenței cardiace fetale sau acidoză fetală incipientă până la moderată); urgențe obstetrice (precum prolapsul de cordon ombilical sau iminența de ruptură uterină); relaxarea uterină în indicații acute, cum ar fi nașterea prin cezariană. De asemenea, comprimatele de isoxsuprină și hexoprenalină includ în indicații „iminență de avort” și doze pentru prevenirea travaliului. Ambele forme de hexoprenalină sunt indicate, de asemenea, pentru imobilizarea uterului înaintea, în timpul și la sfârșitul intervenției chirurgicale de cerclaj.

Pe parcursul acestei evaluări, au fost analizate datele obținute din studii clinice, din rapoartele ulterioare introducerii pe piață și din literatura de specialitate publicată, inclusiv recomandările de tratament relevante. În această evaluare au fost incluse formele farmaceutice de uz oral, parenteral și supozitoare. Nu există forme farmaceutice inhalatorii care să fie autorizate în indicațiile obstetrice.

Siguranța

Evaluările anterioare privind siguranța au evidențiat riscul de ischemie miocardică asociat cu utilizarea BADSA în indicațiile obstetrice și faptul că aceste produse trebuie utilizate cu precauție în tocoliză și în alte indicații obstetrice. Această evaluare efectuată de PRAC a analizat toate datele existente din punct

de vedere al siguranței evenimentelor cardiovasculare atunci când se utilizează pentru aceste indicații, iar rezultatul evaluării este rezumat mai jos.

Salbutamol

Evaluarea tuturor evenimentelor cardiovasculare înregistrate cu utilizarea salbutamolului a indicat că acest medicament poate să inducă evenimente adverse cardiovasculare grave, care pot avea ca rezultat decesul mamei și/sau al fătului. În total, au fost identificate 98 de raportări care au cuprins evenimente cardiovasculare, majoritatea fiind aritmii cardiace, cum ar fi tahicardie sau palpitații. Două dintre raportările de tahicardie au prezentat o agravare ulterioară și au fost fatale. Au existat o serie de raportări de edem pulmonar care a contribuit la apariția evenimentelor adverse și un caz raportat de edem pulmonar asociat cu cardiomegalie, după administrarea unei scheme terapeutice cu comprimate pe o perioadă de cinci săptămâni, atunci când tocoliza a eșuat. De asemenea, au fost raportate două cazuri de tocoliză care a fost menținută numai prin administrarea de supozitoare și care au evoluat la edem pulmonar. PRAC a remarcat opt cazuri de deces infantil, dintre care două au fost asociate cu edem pulmonar și evenimente cardiovasculare. Multe dintre aceste raportări au apărut atât în asocierea cu salbutamol administrat intravenos (i.v.), cât și cu forma orală a salbutamolului; s-ar părea că acest eveniment advers nu este specific pentru o anumită formă farmaceutică.

Fenoterol

O evaluare a datelor privind siguranța pentru fenoterol a indicat că în studiile clinice au fost raportate frecvent evenimente cardiovasculare de tahicardie și palpitații și acestea sunt enumerate ca efecte secundare foarte frecvente ale medicamentului. În 10 studii clinice care au cuprins 425 de femei gravide, angina pectorală și aritmia au fost raportate doar în câte un caz din fiecare. Nu au fost raportate cazuri de infarct miocardic sau aritmii grave în rapoartele studiilor clinice care au fost puse la dispoziția titularului autorizației de introducere pe piață. Aproximativ 9 % din cele 425 de femei cuprinse în aceste studii au fost expuse formei farmaceutice de uz oral și aproximativ 2 % dintre evenimentele adverse raportate au fost asociate cu forma orală a medicamentului. Tahicardia, palpitațiile și modificările de tensiune arterială au reprezentat circa 2/3 dintre evenimentele adverse asociate cu forma farmaceutică de uz oral.

Terbutalină

Au fost evaluate datele privind siguranța din studiile clinice ale titularului autorizației de introducere pe piață și meta-analizele studiilor clinice bine concepute. Totuși, aceste date au furnizat doar informații limitate privind siguranța. Hibbard (1996) a efectuat un studiu caz-control pentru a investiga dacă există o asociere între utilizarea formei orale a terbutalinei administrate pe termen lung și cardiomiopatia *peripartum*. Patru pacienți care nu aveau patologie cardiacă pre-existentă au dezvoltat cardiomiopatie *peripartum* pe parcursul administrării formei orale a terbutalinei pe o perioadă prelungită la durate diferite de tratament (9,5-53 zile). Chiar și după corectarea variabilelor care pot crea confuzie, legătura dintre terapia pe termen lung cu forma orală a terbutalinei administrată în caz de travaliu prematur și cardiomiopatia *peripartum* ulterioară a rămas semnificativă.

Studiile publicate furnizează rezultate și interpretări contradictorii în ceea ce privește siguranța terbutalinei (și a beta-agoniștilor) în tocoliză. Apariția efectelor adverse tipice caracteristice pentru stimularea receptorului beta este bine documentată, iar aceste efecte se încadrează într-un interval aflat între un disconfort ușor și tranzitoriu și până la efecte secundare cardiovasculare grave, care necesită o intervenție medicală imediată, de exemplu în cazul aritmiilor sau edemelor pulmonare. În aceste studii, nu există dovezi suficiente de decese materne, iar datele privind reacțiile adverse asupra fătului sunt foarte limitate (de exemplu, tahicardie, hiperinsulinemie).

Titularul autorizației de introducere pe piață a identificat opt cazuri de decese neonatale/fetale, inclusiv avorturi. Informațiile privind afecțiunile fetale sau neonatale fatale nu au fost suficiente pentru a trage

concluzii privind asocierea cu expunerea intrauterină la terbutalină. În plus, nașterea prematură este un factor de risc stabilit de morbiditate și mortalitate neonatală.

Indiferent de situațiile prezentate, în EudraVigilance au fost identificate 18 cazuri de afecțiuni cardiovasculare grave care au arătat că nu numai subiecții cu predispoziție la aceste afecțiuni, ci și persoanele altfel sănătoase, au dezvoltat complicații cardiovasculare grave. Aceasta evidențiază încă o dată importanța supravegherii medicale atente pe parcursul terapiei și pune sub semnul întrebării siguranța tocolizei la pacienții tratați cu terbutalină în ambulatoriu.

Ritodrină

Utilizarea ritodrinei este asociată cu riscuri de apariție a disfuncțiilor cardiace și pulmonare majore (rar, infarct miocardic), a modificărilor indicelui glicemic și ale concentrației de potasiu din sânge, a tulburărilor gastrointestinale, a tremorului, a durerilor de cap și a eritemelor. Mai rar, au fost descrise cazuri de anxietate, amețeală, discrazie sanguină, rabdomioliză, reacții adverse cutanate severe (RACS) și șoc anafilactic. Gravitatea efectelor adverse pare să aibă o legătură directă cu doza de ritodrină administrată pacientului, dar și cu durata tratamentului, deoarece majoritatea efectelor adverse care pun viața în pericol au survenit după administrarea ritodrinei pe o perioadă prelungită (>72 ore până la mai multe luni).

În perioada 2002-2012, au fost raportate în total 210 cazuri, inclusiv cel puțin un eveniment advers, după tratamentul cu ritodrină. Aceste cazuri de evenimente adverse apărute în timpul terapiei cu ritodrină au cuprins atât raportări de cazuri bine documentate din literatura de specialitate, cât și cazuri înregistrate de titularul autorizației de introducere pe piață din raportările spontane primite de la personalul medical sau de la autoritățile în domeniul sănătății. Cu excepția raportărilor privind rabdomioliza și RACS, cazurile au corespuns în mare măsură cu profilul de siguranță cunoscut al ritodrinei.

Hexoprenalină

În conformitate cu studiile publicate, administrarea intravenoasă a hexoprenalinei este însoțită foarte frecvent de apariția reacțiilor adverse la medicament. Tahicardia maternă este reacția adversă raportată cel mai frecvent în urma administrării hexoprenalinei pe cale intravenoasă. De asemenea, au apărut frecvent hipotensiune maternă, palpitații, tremor, hiperemie facială, sudorație, cefalee și greață. Reacțiile adverse la medicament care au fost mai grave au fost înregistrate individual – durere toracică, dispnee, ileus, pierderea cunoștinței, aritmie, precum și mai multe raportări de cazuri de edem pulmonar [patru cazuri într-o publicație a lui Van Iddekinge *et al.*, 1991, unul în baza de date EV, patru în Raportul periodic actualizat privind siguranța (RPAS)]. Față de alți BADSA, nu a fost raportat niciun deces matern și niciun caz de infarct miocardic după administrarea hexoprenalinei pentru tocoliză.

Există foarte puține date privind siguranța pentru hexoprenalină sub formă orală. Există o raportare a unui caz de hemoragie uterină, însă se confundă cu patologia uterină apărută concomitent.

Isoxsuprină

Datele ulterioare introducerii pe piață pentru isoxsuprină au fost rezumate din 2000 până în 2013; nu a fost raportat niciun eveniment advers grav pentru produsul administrat pe cale intravenoasă și s-au raportat trei evenimente adverse care nu au fost grave. Pentru medicamentul sub formă de comprimat de uz oral, au fost raportate trei efecte adverse grave (pierderea cunoștinței, trismus și o reacție cutanată gravă) și șase efecte adverse care nu au fost grave.

Concluzii generale privind siguranța

Pe baza tuturor datelor disponibile pentru toți BADSA analizați în această evaluare (terbutalină, salbutamol, hexoprenalină, ritodrină, fenoterol, isoxsuprină), există dovezi privind faptul că formele farmaceutice de uz oral și medicamentele sub formă de supozitoare sunt asociate cu evenimente adverse grave și dependente de doză.

În cazul formelor injectabile, există probleme privind siguranța în timpul utilizării prelungite a acestor substanțe active în contextul indicațiilor obstetrice, însă, cu toate acestea, pot exista beneficii în cazul administrării formelor parenterale pentru indicația obstetrică de tocoliză pe termen scurt (maxim 48 de ore). Riscul asupra mamei și fătului ar putea fi redus la minim dacă substanțele active sunt administrate de către obstetricieni/medici cu experiență în utilizarea agenților tocolitici.

Formele orale și supozitoarele se utilizează pentru menținerea condițiilor pentru tocoliză după administrarea formelor injectabile și, ținând cont de profilul cardiovascular de siguranță, PRAC consideră că aceste produse nu mai demonstrează un raport beneficiu-risc favorabil.

După ce a analizat toate datele disponibile pentru formele parenterale și în special pentru gestionarea terapeutică a travaliului prematur necomplicat, PRAC recomandă administrarea acestor substanțe active pentru gestionarea terapeutică pe termen scurt (de până la 48 de ore) la paciente cu vârsta gestațională între 22 și 37 de săptămâni, care nu au nicio contraindicație de natură medicală sau obstetrică în efectuarea terapiei tocolitice. În plus, trebuie să se furnizeze un ghid specific privind metoda de administrare a acestor forme injectabile. Tratamentul trebuie efectuat în unități dotate cu echipamente adecvate pentru realizarea monitorizării continue a stării de sănătate a mamei și fătului. Medicamentele trebuie administrate cât mai curând posibil după diagnosticarea travaliului prematur și după evaluarea pacientei, pentru a elimina orice contraindicație de utilizare. Aceasta trebuie să cuprindă o evaluare adecvată a statusului cardiovascular al pacientei prin monitorizarea pe baza electrocardiografe (ECG) pe toată perioada tratamentului în scopul identificării debutului precoce al evenimentelor cardiovasculare și pentru reducerea la minim a riscului de apariție a unui eveniment cardiovascular grav. Nu trebuie să se utilizeze BADSA la femei cu antecedente de boli cardiace sau în condițiile în care prelungirea perioadei gestaționale este periculoasă pentru starea de sănătate a mamei sau a fătului. Controlul atent al nivelului de hidratare este esențial pentru prevenirea riscului de edem pulmonar matern.

Utilizarea BADSA este susținută în situații de urgență și pentru a permite versiunea cefalică externă, deoarece aceasta reflectă durata limitată de utilizare și doza minimă, iar din perspectiva siguranței, aceste indicații trebuie menținute, în cazul în care au fost autorizate.

Eficacitatea

Salbutamolul, terbutalina, fenoterolul, ritodrina, hexoprenalina și isoxsuprina sunt autorizate în indicațiile obstetrice din anii '60.

În această evaluare, au fost analizate datele disponibile din studiile clinice, din raportările ulterioare introducerii pe piață și din literatura de specialitate. PRAC a identificat limitări importante ale datelor privind eficacitatea pentru formele farmaceutice de uz oral și supozitoare și a luat act de noile dovezi disponibile și/sau de cunoștințele medicale actuale privind utilizarea acestor produse în indicațiile obstetrice. După ce a evaluat profilul reacțiilor adverse cardiovasculare asociat cu utilizarea acestor medicamente în indicațiile obstetrice, PRAC a concluzionat că formele orale și supozitoarele nu mai trebuie utilizate pentru suprimarea contracțiilor uterine. Unele produse de uz oral sau sub formă de supozitoare, menționate în această procedură, sunt autorizate doar pentru indicații obstetrice. Eliminarea acestor indicații în conformitate cu recomandarea PRAC va duce la revocarea acestor

autorizații de introducere pe piață. Pentru aceste produse specifice, PRAC recomandă retragerea lor de pe piață.

Datele disponibile au indicat că formele injectabile sunt eficiente în suprimarea contracțiilor uterine pe termen scurt (până la 48 de ore). Pentru aceste indicații, care includ gestionarea pe termen scurt a tocolizei necomplicate, PRAC a recomandat ca produsele parenterale să se administreze doar în gestionarea terapeutică pe termen scurt (până la 48 de ore) a indicațiilor obstetrice la paciente cu vârsta gestațională între 22 și 37 de săptămâni. Durata tratamentului nu trebuie să depășească 48 de ore, deoarece datele arată că efectul principal al terapiei tocolitice este o întârziere a nașterii cu până la 48 de ore. Această întârziere se poate folosi pentru administrarea glucocorticoizilor sau pentru punerea în aplicare a altor măsuri despre care se știe că ameliorează sănătatea perinatală. De asemenea, PRAC a recomandat ca utilizarea formelor farmaceutice parenterale pentru VCE și pentru situațiile de urgență să fie considerată favorabilă în condițiile în care aceste indicații sunt deja autorizate.

În ceea ce privește intervalul de viabilitate gestațională minimă, PRAC a luat act de o evaluare epidemiologică a intervențiilor obstetrice la nivelul țărilor europene (Kollée *et al*, 2009) și, mai recent, din SUA (Kyser *et al.*, 2012), care sugerează o perioadă între 22 și 24 de săptămâni. Prin urmare, pentru a facilita optimizarea unei utilizări sigure și eficiente, vârsta gestațională trebuie reflectată în indicație.

PRAC a concluzionat că beneficiile formelor injectabile au fost mai mari decât riscurile cardiovasculare în condițiile restricționate de utilizare: aceste substanțe active trebuie administrate pentru gestionarea pe termen scurt (până la 48 de ore) la paciente cu vârsta gestațională între 22 și 37 de săptămâni și care nu au contraindicații de natură medicală sau obstetrică în efectuarea terapiei tocolitice.

Ca parte a măsurilor de reducere la minim a riscurilor, PRAC a propus revizuirea indicațiilor pentru formele parenterale, ținând cont de toate datele și clarificând condițiile în care sunt indicate aceste produse. Utilizarea trebuie contraindicată la paciente ale căror vârstă gestațională este mai mică de 22 săptămâni, la paciente cu boală cardiacă ischemică pre-existentă sau la acele paciente cu factori de risc semnificativ de boală cardiacă ischemică și la paciente cu iminență de avort în timpul primului și al celui de-al doilea trimestru de sarcină. De asemenea, comitetul a subliniat faptul că pacientelor care primesc aceste medicamente pe cale parenterală trebuie să li se monitorizeze continuu tensiunea arterială și frecvența cardiacă, echilibrul electrolitic și hidric, concentrațiile de glucoză și lactat, precum și concentrațiile de potasiu.

Raportul beneficiu-risc

Ținând cont de cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc nu este favorabil pentru formele farmaceutice de uz oral și supozitoare, având în vedere totalitatea datelor disponibile privind siguranța, în special în ceea ce privește riscul de evenimente cardiovasculare grave, precum și eficacitatea limitată. Prin urmare, aceste medicamente nu mai trebuie menționate în indicația terapeutică obstetrică. Informațiile referitoare la produs pentru aceste medicamente trebuie actualizate în consecință; prin urmare, aceste autorizații de introducere pe piață trebuie modificate. Licențele produselor pentru care formele de uz oral și supozitoarele se utilizează doar în indicațiile obstetrice trebuie revocate, iar medicamentele trebuie retrase de pe piață.

În privința BADSA cu administrare parenterală (salbutamol, terbutalină, fenoterol, ritodrină, hexoprenalină și isoxsuprină) utilizate în indicațiile obstetrice, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc este favorabil, deoarece beneficiile continuă să fie mai mari decât riscurile asociate. Pentru aceste indicații, care includ gestionarea pe termen scurt a tocolizei necomplicate, PRAC a recomandat ca administrarea produselor parenterale să se realizeze numai pentru gestionarea pe

termen scurt (până la 48 de ore) la paciente cu vârsta gestațională între 22 și 37 de săptămâni. De asemenea, PRAC a recomandat ca utilizarea formelor farmaceutice parenterale pentru VCE și pentru situațiile de urgență să fie considerată favorabilă, în cazurile în care aceste indicații sunt deja autorizate. Pacientele trebuie să fie atent monitorizate pe toată durata tratamentului pentru detectarea semnelor de reacții adverse cardiovasculare. Medicamentele BADSA cu administrare parenterală trebuie să fie contraindicate la pacientele a căror vârstă gestațională este mai mică de 22 de săptămâni, la pacientele cu boală cardiacă ischemică pre-existentă și la pacientele cu iminență de avort în timpul primului și a celui de-al doilea trimestru de sarcină. În plus, trebuie monitorizată continuu tensiunea arterială și frecvența cardiacă, echilibrul electrolitic și hidric, concentrațiile de glucoză și lactat, precum și concentrațiile de potasiu.

Comitetul a concluzionat că sunt necesare măsuri suplimentare de reducere la minim a riscurilor pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății referitor la noile restricții privind cerințele de utilizare și monitorizare introduse în vederea asigurării unei utilizări sigure a formelor farmaceutice parenterale în indicațiile obstetrice și pentru a transmite informațiile cu privire la raportul beneficiu-risc nefavorabil al formelor farmaceutice de uz oral și al medicamentelor sub formă de supozitoare din aceste indicații.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât,

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE ca rezultat al evaluării datelor de farmacovigilență pentru medicamentele care conțin beta-agoniști cu durată scurtă de acțiune (BADSA) (salbutamol, terbutalină, fenoterol, ritodrină, hexoprenalină și isoxsuprină) în indicațiile obstetrice (vezi Anexa I).
- Comitetul a evaluat toate datele disponibile din studiile clinice, din studiile farmacoepidemiologice, din literatura de specialitate publicată și din experiența ulterioară introducerii pe piață cu privire la medicamentele care conțin beta-agoniști cu durată scurtă de acțiune (BADSA) (salbutamol, terbutalină, fenoterol, ritodrină, hexoprenalină și isoxsuprină) în indicațiile obstetrice.
- Comitetul consideră că beneficiile formelor farmaceutice parenterale ale medicamentelor care conțin beta-agoniști cu durată scurtă de acțiune (BADSA) (salbutamol, terbutalină, fenoterol, ritodrină, hexoprenalină și isoxsuprină) sunt în continuare mai mari decât riscurile asociate în indicațiile obstetrice pentru gestionarea pe termen scurt a tocolizei necomplicate.
- În plus, comitetul a subliniat faptul că produsele parenterale trebuie să fie administrate doar pentru gestionarea pe termen scurt (până la 48 de ore) a indicațiilor obstetrice la paciente ale căror vârstă gestațională este între 22 și 37 de săptămâni. Pacientele trebuie să fie atent monitorizate pentru detectarea semnelor de reacții adverse cardiovasculare pe toată durata tratamentului.
- Comitetul a considerat că, având în vedere datele privind siguranță disponibile în prezent, pentru a menține un raport beneficiu-risc favorabil, aceste medicamente care conțin BADSA cu administrare parenterală (salbutamol, terbutalină, fenoterol, ritodrină, hexoprenalină și isoxsuprină) trebuie să fie contraindicate la paciente cu vârsta gestațională mai mică de 22 de săptămâni, la paciente cu boală cardiacă ischemică pre-existentă sau la acele paciente cu factori de risc semnificativ de boală cardiacă ischemică și la paciente cu iminență de avort în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină. De asemenea, comitetul a subliniat faptul că pacientelor care primesc aceste medicamente parenterale, trebuie să li se monitorizeze tensiunea arterială și frecvența cardiacă, echilibrul electrolitic și hidric, concentrațiile de glucoză și lactat, precum și concentrațiile de potasiu pe toată durata tratamentului.
- Având în vedere totalitatea datelor disponibile privind siguranța în ceea ce privește formele farmaceutice de uz oral și supozitoarele, în special referitor la riscul de evenimente cardiovasculare grave, și dat fiind faptul că datele privind eficacitatea sunt foarte limitate, PRAC a concluzionat, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, că raportul beneficiu-risc nu este favorabil și, prin urmare, aceste medicamente nu trebuie să mai fie menționate în indicația terapeutică obstetrică.
- Comitetul a concluzionat că sunt necesare măsuri suplimentare de reducere la minim a riscurilor, cum ar fi informarea profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la rezultatul evaluării și la utilizarea în condiții de siguranță a formelor farmaceutice parenterale pentru indicațiile obstetrice.

Prin urmare, în conformitate cu articolele 31 și 32 din Directiva 2001/83/CE, PRAC recomandă modificarea termenilor autorizațiilor de introducere pe piață sau revocarea acestora, după caz, pentru

toate medicamentele menționate în Anexa I și pentru care modificările din informațiile referitoare la produs sunt stabilite în Anexa III a recomandării.

- a. Autorizațiile de introducere pe piață ale formelor farmaceutice de uz oral și ale supozitoarelor care sunt autorizate doar în indicațiile propuse pentru eliminare (în conformitate cu modificările aduse informațiilor referitoare la produs, astfel cum sunt stabilite în Anexa III) trebuie revocate și aceste produse trebuie retrase de pe piață până la termenele stabilite. Condițiile pentru revocarea autorizațiilor de introducere pe piață ale acestor produse, după caz, sunt prezentate în Anexa IV.
- b. Toate celelalte autorizații de introducere pe piață ale medicamentelor care conțin BADSA (salbutamol, terbutalină, fenoterol, ritodrină, hexoprenalină și isoxsuprină) indicate în tocoliză sau în alte indicații obstetrice (vezi Anexa I) trebuie modificate (în conformitate cu modificările din informațiile referitoare la produs, astfel cum au fost prezentate în Anexa III).
- c. Toți titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să pună în aplicare măsuri de reducere la minim a riscurilor.

2. Explicația detaliată a diferențelor față de recomandarea PRAC

După ce a analizat recomandarea PRAC, CMDh a fost de acord cu concluziile științifice generale și motivele recomandării. Cu toate acestea, CMDh a considerat că este necesară o modificare minoră a formulării propuse în condițiile stabilite pentru autorizațiile de introducere pe piață (Anexa IV). CMDh a propus reducerea perioadei de timp pentru retragerea produselor care au doar indicații obstetrice și pentru care este aplicabilă revocarea, pentru a se asigura că este luată o acțiune promptă privind produsele care nu au autorizație de introducere pe piață.

Acordul CMDh

După ce a analizat recomandarea PRAC din data de 5 septembrie 2013 în temeiul articolului 107k alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE, CMDh a ajuns la un acord privind modificarea sau revocarea, după caz, a autorizațiilor de introducere pe piață ale produselor care conțin terbutalină, salbutamol, hexoprenalină, ritodrină, fenoterol și isoxsuprină pentru care punctele relevante ale Rezumatului caracteristicilor produsului și ale prospectului sunt prezentate în Anexa III și sub rezerva condițiilor prezentate în Anexa IV.

Calendarul implementării acordului este prezentat în Anexa V.