

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za razveljavitev dovoljenj za promet z zdravili ali spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili ter podrobna obrazložitev odstopanj od priporočila odbora PRAC

Znanstveni zaključki in podlaga za razveljavitev dovoljenj za promet z zdravili ali spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili ter podrobna obrazložitev odstopanj od priporočila odbora PRAC

Skupina za postopek medsebojnega priznavanja in decentralizirani postopek (CMDh) je proučila spodnje priporočilo, ki ga je izdal odbor PRAC dne 5. septembra 2013 v zvezi z zdravili, ki vsebujejo terbutalin, salbutamol, heksoprenalin, ritodrin, fenoterol in izoksuprin:

1. Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo terbutalin, salbutamol, heksoprenalin, ritodrin, fenoterol in izoksuprin, s strani odbora PRAC (glejte Prilogo I)

27. novembra 2012 je Madžarska po pregledu podatkov, pridobljenih med izvajanjem dejavnosti farmakovigilance, v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES obvestila Evropsko agencijo za zdravila, da meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo kratkodelujoče beta agoniste (SABA) in so odobrena za indikacije v porodništvu, postalo neugodno, če se upoštevajo poročila o srčno-žilnih dogodkih. Madžarska je menila, da je v interesu Evropske unije, da zadevo napoti na odbor PRAC, in izrazila zaskrbljenost glede odmerjanja in opozoril, vključenih v informacije o zdravilu.

Kratkodelujoči beta agonisti (SABA) (znani tudi pod imenom beta mimetiki) salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, heksoprenalin in izoksuprin so odobreni na nacionalni ravni in so na trgu znotraj EU na voljo od 60. let prejšnjega stoletja.

Indikacije v porodništvu, ki so odobrene za kratkodelujoče beta agoniste, se v posameznih državah članicah razlikujejo. Odobrene indikacije v porodništvu vključujejo *partus prematurus*, tokolizo (uporaba nekaterih zdravil je omejena na določene tedne nosečnosti, pri drugih pa ni opredeljenega posebnega obdobja nosečnosti), zunanji obrat otroka v glavično vstavo (external cephalic version – ECV) in čezmerne kontrakcije maternice. Fenoterol vsebuje tudi opise uporabe v nujnih primerih za indikacije, kot so distocije med porodom v fazi dilatacije in iztisa (na primer čezmerna aktivnost maternice ali maternični krči, ki se pojavijo spontano ali kot posledica mehanske ovire ali pretirane stimulacije z oksitocini); intrauterina asfiksija (ki se kaže z znaki, kot so upočasnjeno bitje srca ploda ali začetna do zmera acidoza ploda); nujni porodniški primeri (na primer prolaps popkovnice ali preteča ruptura maternice); sprostitev maternice pri akutnih indikacijah, kot je carski rez. Tablete izoksuprina in heksoprenalina imajo tudi indikacijo „grozeč splav“ in odmerjanje za preprečevanje poroda. Obe farmacevtski obliki heksoprenalina sta indicirani še za imobilizacijo maternice pred in med cerklažo ter po njej.

Med tem pregledom so bili ocenjeni podatki iz kliničnih študij, poročil iz obdobja trženja in objavljene literature, vključno z zadevnimi smernicami za zdravljenje. V postopek ocenjevanja so bile vključene peroralne in parenteralne oblike ter svečke. Farmacevtske oblike za inhaliranje niso odobrene za indikacije v porodništvu.

Varnost

Prejšnji pregledi podatkov o varnosti so pokazali, da je uporaba kratkodelujočih beta agonistov za indikacije v porodništvu povezana s tveganjem za ishemijsko miokarda in da je pri uporabi teh zdravil za tokolizo in druge indikacije v porodništvu potrebna previdnost. V tem pregledu je odbor PRAC ocenil

vse razpoložljive podatke glede varnosti v povezavi s srčno-žilnimi dogodki pri uporabi za te indikacije; izid pregleda je povzet v nadaljevanju.

Salbutamol

Pregled vseh srčno-žilnih dogodkov za salbutamol je pokazal, da lahko to zdravilo povzroči resne srčno-žilne neželene dogodke, ki se lahko končajo s smrtjo matere in/ali ploda. Zabeleženih je bilo skupno 98 poročil, ki so vključevala srčno-žilne dogodke, med katerimi so bile v glavnem srčne aritmije, kot so tahikardija in palpitacije. V dveh primerih se je tahikardija nadalje razvila in povzročila smrt. Zabeležili so številna poročila o pljučnem edemu kot enem od vzrokov za dogodke in eno poročilo o pljučnem edemu v povezavi s kardiomegalijo po 5-tedenskem zdravljenju s tabletami, potem ko tokoliza ni bila uspešna. Prav tako so poročali o dveh primerih pljučnega edema, ki se je razvil pri zaviranju popadkov s samimi svečkami. PRAC je zabeležil osem primerov smrti otrok, od katerih sta bila dva povezana s pljučnim edemom in srčno-žilnimi dogodki. Veliko teh primerov se je pojavilo tako v povezavi s salbutamolom za intravensko uporabo (i.v.) kot tudi salbutamolom za peroralno uporabo, zato se zdi, da omenjeni neželeni dogodek ni vezan na določeno farmacevtsko obliko.

Fenoterol

Pregled podatkov o varnosti fenoterola je pokazal, da so v kliničnih študijah pogosto poročali o srčno-žilnih dogodkih tahikardiji in palpitacijah, ki so navedeni kot zelo pogosti neželeni učinki zdravila. V 10 kliničnih študijah, ki so zajele 425 nosečnic, so poročali o samo enem primeru angine pectoris in enem primeru aritmije. V poročilih o kliničnih preskušanjih, s katerimi razpolaga imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ni poročil o srčnem infarktu ali resnih aritmijah. Približno 9 % od 425 žensk, ki so sodelovale v teh preskušanjih, je bilo izpostavljenih peroralni obliki zdravila, pri čemer sta bila s to obliko povezana približno 2 % neželenih dogodkov, o katerih so poročali. Približno dve tretjini neželenih dogodkov, povezanih s peroralno obliko, so predstavljale tahikardija, palpitacije in spremembe krvnega tlaka.

Terbutalin

Ocenjeni so bili podatki o varnosti iz kliničnih preskušanj imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in meta analiz dobro zasnovanih kliničnih preskušanj. Vendar pa so iz teh podatkov pridobili malo informacij glede varnosti. Hibbardova (1996) je izvedla študijo „primer-kontrola“, da bi raziskala, ali obstaja povezava med dolgotrajno uporabo peroralnega terbutalina in peripartalno kardiomiopatijo. Po dolgotrajnem zdravljenju s peroralnim terbutalinom, ki je trajalo različno dolgo (9,5–53 dni), se je peripartalna kardiomiopatija razvila pri štirih bolnicah, ki prej niso imele nobenih težav s srcem. Tudi po prilagoditvi možnih drugih sočasnih dejavnikov, je bila povezava med dolgotrajnim zdravljenjem s peroralnim terbutalinom za preprečitev prezgodnjega poroda in poznejšo peripartalno kardiomiopatijo še vedno izrazita.

Objavljene študije navajajo nasprotujoče si rezultate in razlage, povezane z varnostjo terbutalina (in beta agonistov) za tokolizo. Tipični neželeni učinki, ki se pogosto pojavijo pri stimulaciji receptorjev beta, so izčrpno dokumentirani in vključujejo vse od blagega in prehodnega neugodja do resnih srčno-žilnih neželenih učinkov, ki zahtevajo takojšnjo zdravniško oskrbo – na primer v primeru aritmij in pljučnega edema. Podatkov o smrti mater v teh študijah skoraj ni, o neželenih izidih pri plodu (npr. tahikardiji in hiperinzulinemiji) pa je na voljo zelo malo podatkov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je zabeležil osem primerov neonatalnih/fetalnih smrti, vključno s splavi. Podatki o okoliščinah, ki so povzročile smrt ploda ali novorojenčka, niso zadoščali za to, da bi lahko potegnili zaključke glede povezave z intrauterino izpostavljenostjo terbutalinu. Poleg tega je prezgodnji porod znan dejavnik tveganja za neonatalno obolevnost in smrtnost.

Kljub temu pa so v sistemu EudraVigilance našli 18 resnih srčno-žilnih primerov, ki kažejo, da so se ne samo pri posameznicah, ki so bile nagnjene k temu, temveč tudi pri sicer zdravih posameznicah pojavili resni srčno-žilni zapleti. To dejstvo znova opozarja na pomembnost natančnega zdravniškega nadzora med zdravljenjem in poraja vprašanja o varnosti ambulantne tokolize s terbutalinom.

Ritodrin

Uporaba ritodrina je povezana s tveganji za večje srčne in pljučne disfunkcije (redko srčni infarkt), spremembe koncentracij sladkorja in kalija v krvi, bolezni prebavil, tremorje, glavobol in eritem. Redkeje so poročali tudi o primerih anksioznosti, omotice, krvne diskrazije, rbdomiolize, hudih kožnih neželenih reakcij in anafilaktičnega šoka. Zdi se, da je stopnja resnosti neželenih dogodkov neposredno povezana z odmerkom ritodrina, ki ga prejme bolnica, pa tudi s trajanjem zdravljenja, saj se je večina smrtno nevarnih neželenih dogodkov pojavila po daljši uporabi ritodrina (od več kot 72 ur do več mesecev).

V obdobju od leta 2002 do 2012 so poročali o skupno 210 primerih, ki so vključevali vsaj en neželen dogodek po zdravljenju z ritodrinom. Ti primeri neželenih dogodkov med zdravljenjem z ritodrinom so vključevali tako izčrpno dokumentirana poročila o primerih iz literature kot tudi primere, ki jih je imetnik dovoljenja za promet zabeležil na podlagi spontanih poročil zdravstvenih delavcev ali zdravstvenih organov. Z izjemo poročil o rbdomiolizi in hudih kožnih neželenih reakcijah so bili primeri večinoma v skladu z znanim varnostnim profilom ritodrina.

Heksoprenalin

Po podatkih objavljenih študij je intravensko dajanje heksoprenalina zelo pogosto povezano s pojavom neželenih učinkov zdravila. Neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali po intravenskem dajanju heksoprenalina, je maternalna tahikardija. Pogosto so se pojavili še maternalna hipotenzija, palpitanje, tremor, zardevanje, potenje, glavobol in navzea. Resnejše neželene učinke zdravila so zabeležili posamično – poročali so o bolečinah v prsih, dispneji, ileusu, izgubi zavesti in aritmiji, zabeležili pa so tudi več poročil o primerih pljučnega edema (štiri v publikaciji, ki so jo objavili Van Iddekinge in sod. (1991), enega v zbirki podatkov EudraVigilance in štiri v PSUR). V nasprotju z drugimi kratkodelujočimi beta agonisti po dajanju heksoprenalina za tokolizo niso poročali o maternalni smrti ali primerih srčnega infarkta.

Za peroralni heksoprenalin je na voljo zelo malo podatkov o varnosti. Obstaja eno poročilo o primeru maternične krvavitve, vendar je k temu pripomogla sočasna patologija maternice.

Izoksuprin

Pripravljen je bil povzetek podatkov o izoksuprinu iz obdobja trženja med letoma 2000 in 2013; pri uporabi intravenskega zdravila niso poročali o resnih neželenih dogodkih, obstajajo pa poročila o treh dogodkih, ki niso bili resni. Pri uporabi peroralnih tablet so poročali o treh resnih neželenih dogodkih (izgubi zavesti, trizmusu in resni kožni reakciji) ter šestih neželenih dogodkih, ki niso bili resni.

Splošni zaključki glede varnosti

Glede na vse podatke, ki so na voljo za vse kratkodelujoče beta agoniste, ki so bili predmet tega pregleda (terbutalin, salbutamol, heksoprenalin, ritodrin, fenoterol in izoksuprin), obstajajo dokazi, da so peroralne farmacevtske oblike in svečke povezane z resnimi in od odmerka odvisnimi neželenimi dogodki.

Pri farmacevtskih oblikah za injiciranje je vprašljiva varnost ob daljši uporabi teh zdravilnih učinkovin v okviru indikacij v porodništvu, vendar pa lahko obstajajo koristi, če se parenteralne oblike dajejo za

tokolizo samo za kratek čas (največ 48 ur). Tveganje za mater in plod je mogoče zmanjšati, če zdravilne učinkovine daje porodničar ali zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo tokolitikov.

Peroralne farmacevtske oblike in svečke se uporabljajo za vzdrževanje tokolize po dajanju farmacevtskih oblik za injiciranje, glede na srčno-žilni varnostni profil pa je PRAC menil, da razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil ni več ugodno.

V zvezi s parenteralnimi oblikami je PRAC, potem ko je pregledal vse razpoložljive podatke in še posebej podatke v zvezi z vodenjem nezapletenega prezgodnjega poroda, priporočil, da naj se te zdravilne učinkovine dajejo samo za kratek čas (največ 48 ur) med 22. in 37. tednom nosečnosti pri bolnicah, pri katerih zdravljenje s tokolitiki ni zdravstveno ali porodniško kontraindicirano. Poleg tega so za te oblike za injiciranje potrebna podrobna navodila v zvezi z načinom dajanja. Zdravljenje mora potekati v ustanovah, ki so dovolj dobro opremljene za stalno spremljanje zdravstvenega stanja matere in ploda. To se mora začeti čim prej po diagnozi prezgodnjega poroda in po pregledu bolnice, med katerim se izključijo morebitne kontraindikacije uporabe. Med drugim je treba v času zdravljenja izvajati preglede z elektrokardiogramom (EKG), s katerimi se ustrezno oceni stanje srca in ožilja bolnice, tako da se lahko prepozna začetne znake srčno-žilnih dogodkov ter dodatno zmanjša tveganje za resne srčno-žilne dogodke. Kratkodelujoči beta agonisti se ne smejo uporabljati pri ženskah z anamnezo srčne bolezni ali v primerih, ko je podaljšanje nosečnosti zaradi zdravstvenega stanja matere ali ploda lahko nevarno. Skrben nadzor nad stopnjo hidracije je ključen za to, da se prepreči tveganje za maternalni pljučni edem.

Uporaba kratkodelujočih beta agonistov v nujnih primerih in za zunanji obrat otroka v glavično vstavo je še naprej ustrezna, saj gre za kratkotrajno uporabo pri najmanjših odmerkih, zato je treba z varnostnega vidika te indikacije tam, kjer so že odobrene, ohraniti.

Učinkovitost

Salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, heksoprenalin in izoksuprin so za indikacije v porodništvu odobreni od 60. let prejšnjega stoletja.

V tem pregledu so proučili razpoložljive podatke iz kliničnih preskušanj, poročil iz obdobja trženja in literature. PRAC je ugotovil, da so podatki o učinkovitosti peroralnih oblik in svečk zelo pomanjkljivi, ter upošteval razpoložljive nove dokaze in/ali trenutna medicinska spoznanja o uporabi teh zdravil za indikacije v porodništvu. Potem ko je proučil profil srčno-žilnih neželenih učinkov, povezanih z uporabo teh zdravil za indikacije v porodništvu, je PRAC zaključil, da se peroralne oblike in svečke ne smejo več uporabljati za zmanjševanje krčenja maternice. Nekatera zdravila za peroralno uporabo in svečke, ki so jih obravnavali v tem postopku, so odobreni samo za indikacije v porodništvu. Zaradi ukinitve teh indikacij, ki jo je priporočil PRAC, bodo dovoljenja za promet s temi oblikami zdravil razveljavljena. Za ta zdravila je PRAC priporočil odpoklic s trga.

Razpoložljivi podatki kažejo, da so farmacevtske oblike za injiciranje učinkovite pri zmanjševanju porodnih popadkov, če se uporabljajo za kratek čas (največ 48 ur). Pri teh indikacijah, ki vključujejo kratkotrajno vodenje nezapletene tokolize, je PRAC priporočil, naj se parenteralne oblike zdravil dajejo samo za kratkotrajno zdravljenje (največ 48 ur) indikacij v porodništvu pri bolnicah med 22. in 37. tednom nosečnosti. Zdravljenje ne sme trajati več kot 48 ur, saj podatki kažejo, da je glavni učinek zdravljenja s tokolitiki zakasnitev poroda za do 48 ur. Ta zakasnitev se lahko izkoristi za dajanje glukokortikoidov ali izvajanje drugih ukrepov, ki lahko izboljšajo perinatalno zdravje. PRAC je zaključil tudi, da je uporaba parenteralnih oblik za ECV in v nujnih primerih ustrezna, kjer so te indikacije že odobrene.

V zvezi s spodnjo mejo viabilnosti ploda je PRAC upošteval epidemiološki pregled posegov v porodništvu v evropskih državah (Kollée in sod., 2009) in novejši pregled posegov v ZDA (Kyser in sod., 2012), ki kažeta, da je ta meja od 22 do 24 tednov. Da bi zagotovili čim varnejšo in učinkovitejšo uporabo, mora biti gestacijska starost vključena v indikacijo.

PRAC je zaključil, da so koristi farmacevtskih oblik za injiciranje večje od srčno-žilnih tveganj, če se upoštevajo strožji pogoji uporabe: te zdravilne učinkovine se lahko dajejo za kratkotrajno zdravljenje (največ 48 ur) med 22. in 37. tednom nosečnosti pri bolnicah, pri katerih zdravljenje s tokolitiki ni zdravstveno ali porodniško kontraindicirano.

V okviru ukrepov za zmanjšanje tveganja je PRAC predlagal spremenjene indikacije za parenteralne farmacevtske oblike v skladu z vsemi podatki in jasno opredelitvijo zdravstvenih stanj, za katera so tovrstna zdravila indicirana. Uporabo je treba kontraindicirati pri bolnicah z gestacijsko starostjo ploda manj kot 22 tednov, pri bolnicah z obstoječo ishemično boleznijo srca in bolnicah z izrazitimi dejavniki tveganja za ishemično bolezen srca ter pri bolnicah, pri katerih obstaja nevarnost za splav v prvem in drugem trimesečju nosečnosti. Odbor je poudaril še, da je treba pri bolnicah, ki prejemajo ta parenteralna zdravila, stalno preverjati krvni tlak in srčno frekvenco, ravnovesje elektrolitov in tekočin, koncentracijo glukoze in laktata ter koncentracijo kalija.

Razmerje med tveganji in koristmi

Ob upoštevanju vsega zgoraj omenjenega je PRAC zaključil, da glede na vse razpoložljive podatke o varnosti, še zlasti podatke o tveganju za resne srčno-žilne dogodke, in omejeno učinkovitost razmerje med tveganji in koristmi peroralnih farmacevtskih oblik in svečk ni ugodno. To pomeni, da ta zdravila ne smejo biti več indicirana za terapevtske indikacije v porodništvu. Informacije o zdravilu za ta zdravila je treba ustrezno posodobiti; posledično je treba spremeniti dovoljenja za promet z njimi. Dovoljenja za promet z zdravili, katerih peroralne oblike in svečke se uporabljajo samo za indikacije v porodništvu, je treba razveljaviti in zadevna zdravila odpoklicati s trga.

V zvezi s parenteralnimi zdravili, ki vsebujejo kratkodelujoče beta agoniste (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, heksoprenalin in izoksuprin) in so odobrena za indikacije v porodništvu, je PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, saj so koristi še vedno večje od tveganj. Pri teh indikacijah, ki vključujejo kratkotrajno vodenje nezapletene tokolize, je PRAC priporočil, naj se parenteralne oblike zdravil dajejo samo za kratkotrajno zdravljenje (največ 48 ur) pri bolnicah med 22. in 37. tednom nosečnosti. PRAC je zaključil tudi, da je uporaba parenteralnih oblik za ECV in v nujnih primerih ustrezna, kjer so te indikacije že odobrene. Bolnice je treba v času zdravljenja natančno spremljati glede znakov srčno-žilnih neželenih učinkov. Parenteralna zdravila, ki vsebujejo kratkodelujoče beta agoniste, je treba kontraindicirati pri bolnicah v manj kot 22. tednu nosečnosti, pri bolnicah z obstoječo ishemično boleznijo srca in bolnicah z izrazitimi dejavniki tveganja za ishemično bolezen srca ter pri bolnicah, ki jim grozi splav v prvem in drugem trimesečju nosečnosti. Prav tako je treba stalno preverjati krvni tlak in srčno frekvenco, ravnovesje elektrolitov in tekočin, koncentracijo glukoze in laktata ter koncentracijo kalija.

Odbor je zaključil, da so potrebni dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja, da se zdravstvene delavce seznanijo z novimi omejitvami uporabe in zahtevami glede spremljanja, ki so bile sprejete za zagotovitev varne uporabe parenteralnih farmacevtskih oblik za indikacije v porodništvu, in z neugodnim razmerjem med tveganji in koristmi peroralnih oblik ter svečk pri teh indikacijah.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- PRAC je obravnaval postopek po členu 31 Direktive 2001/83/ES, sprožen na podlagi farmakovigilančnih podatkov, za zdravila, ki vsebujejo kratkodelujoče beta agoniste (SABA) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, heksoprenalin in izoksuprin) in so odobrena za indikacije v porodništvu (glejte Prilogo I);
- odbor je pregledal vse razpoložljive podatke iz kliničnih študij, farmakoepidemioloških študij, objavljene literature in izkušenj v obdobju trženja, povezane z varnostjo zdravil, ki vsebujejo kratkodelujoče beta agoniste (SABA) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, heksoprenalin in izoksuprin), za indikacije v porodništvu;
- odbor meni, da so koristi parenteralnih oblik zdravil, ki vsebujejo kratkodelujoče beta agoniste (SABA) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, heksoprenalin in izoksuprin), še vedno večje od tveganj pri zdravljenju indikacije v porodništvu kratkotrajno vodenje nezapletene tokolize;
- poleg tega je odbor poudaril, da se lahko parenteralna zdravila dajejo samo za kratkotrajno zdravljenje (za največ 48 ur) indikacij v porodništvu pri bolnicah med 22. in 37. tednom nosečnosti. Bolnice je treba v času zdravljenja natančno spremljati glede znakov srčno-žilnih neželenih učinkov;
- odbor je menil, da je glede na trenutno razpoložljive podatke o varnosti za ohranitev ugodnega razmerja med tveganji in koristmi ta parenteralna zdravila, ki vsebujejo kratkodelujoče beta agoniste (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, heksoprenalin in izoksuprin), treba kontraindicirati pri bolnicah z gestacijsko starostjo ploda manj kot 22 tednov, pri bolnicah z obstoječo ishemično boleznijo srca in bolnicah z izrazitimi dejavniki tveganja za ishemično bolezen srca ter pri bolnicah, ki jim grozi splav v prvem in drugem trimesečju nosečnosti. Odbor je poudaril še, da je treba pri bolnicah, ki prejemajo ta parenteralna zdravila, v času zdravljenja preverjati krvni tlak in srčno frekvenco, ravnovesje elektrolitov in tekočin, koncentracijo glukoze in laktata ter koncentracijo kalija;
- v zvezi s peroralnimi oblikami in svečkami je PRAC na podlagi vseh razpoložljivih podatkov o varnosti, zlasti podatkov o tveganju za resne srčno-žilne dogodke, in zelo omejenih podatkov o učinkovitosti v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi ni ugodno, zato ta zdravila ne smejo biti več indicirana za terapevtsko indikacijo v porodništvu;
- odbor je zaključil, da so potrebni dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja, na primer informacije za zdravstvene delavce, da se jih seznanijo z izidom tega pregleda in z varno uporabo parenteralnih farmacevtskih oblik za indikacije v porodništvu.

V skladu s členoma 31 in 32 Direktive 2001/83/ES zato PRAC priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili ali razveljavitev dovoljenj za promet z zdravili za vsa zdravila, ki so navedena v Prilogi I in za katera so spremembe informacij o zdravilu navedene v Prilogi III k temu priporočilu.

- a. Dovoljenja za promet s peroralnimi oblikami in svečkami, ki so odobrene samo za indikacije, ki naj bi bile odstranjene (v skladu s spremembami informacij o zdravilu, opredeljenimi v Prilogi III), je treba razveljaviti in zadevna zdravila v določenih rokih odpoklicati s trga. Pogoji za razveljavitev dovoljenj za promet s temi zdravili so opredeljeni v Prilogi IV.

- b. Vsa druga dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo kratkodelujoče beta agoniste (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, heksoprenalin in izoksuprin) in so indicirana za tokolizo in druge indikacije v porodništvu (glejte Prilogo I), je treba spremeniti (v skladu s spremembami informacij o zdravilu, opredeljenimi v Prilogi III).
- c. Vsi imetniki dovoljenj za promet z zdravili morajo izvajati ukrepe za zmanjšanje tveganja.

2. Podrobna obrazložitev odstopanj od priporočila odbora PRAC

Potem ko je pregledala priporočilo, ki ga je izdal PRAC, se je skupina CMDh strinjala s splošnimi znanstvenimi zaključki in podlago za priporočilo. Vendar pa je menila, da je potrebna manjša sprememba predlaganega besedila za pogoje dovoljenj za promet z zdravili (Priloga IV). Skupina CMDh je predlagala skrajšanje roka za odpoklic zdravil, ki so odobrena samo za indikacije v porodništvu in za katere velja razveljavitev dovoljenj za promet, da se zagotovijo hitri ukrepi v zvezi z zdravili brez dovoljenja za promet.

Sporazum skupine CMDh

Skupina CMDh je na podlagi proučitve priporočila, ki ga je dne 5. septembra 2013 v skladu s členom 107k(1) in (2) Direktive 2001/83/ES izdal PRAC, sprejela sporazum o spremembi ali razveljavitvi dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo terbutalin, salbutamol, heksoprenalin, ritodrin, fenoterol in izoksuprin, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III, in pod pogoji, določenimi v Prilogi IV.

Časovni razpored za izvajanje sporazuma je opredeljen v Prilogi V.