

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs du retrait ou de la modification, le cas échéant, des termes des autorisations de mise sur le marché et explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC

Conclusions scientifiques et motifs du retrait ou de la modification, le cas échéant, des termes des autorisations de mise sur le marché et explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC

Le CMD(h) a examiné la recommandation du PRAC ci-dessous, datée du 5 septembre 2013, concernant les médicaments contenant les principes actifs terbutaline, salbutamol, hexoprénaline, ritodrine, fénotérol et isoxsuprine.

1. Résumé général de l'évaluation scientifique par le PRAC des médicaments contenant les principes actifs terbutaline, salbutamol, hexoprénaline, ritodrine, fénotérol et isoxsuprine (voir Annexe I)

Le 27 novembre 2012, suite à l'évaluation de données provenant d'activités de pharmacovigilance, la Hongrie a informé l'Agence européenne des médicaments, conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE, qu'elle considérait que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant des bêta-agonistes de courte durée d'action, autorisés dans des indications obstétriques, est devenu défavorable, compte tenu des événements cardiovasculaires rapportés. La Hongrie a jugé qu'il est de l'intérêt de l'Union européenne de transmettre l'affaire au PRAC et a exprimé des inquiétudes quant à la posologie et aux mises en garde mentionnés dans les informations sur le produit.

Les bêta-agonistes de courte durée d'action (également appelés bêta-mimétiques) salbutamol, terbutaline, fénotérol, ritodrine, hexoprénaline et isoxsuprine ont tous été autorisés au niveau national et sont commercialisés dans l'UE depuis les années 1960.

Les indications obstétriques autorisées pour les bêta-agonistes de courte durée d'action diffèrent d'un État membre à l'autre. Ces indications comprennent l'accouchement prématuré, la tocolyse (pour certains médicaments, l'utilisation est limitée à des semaines précises de la grossesse, mais pour d'autres, aucune période particulière de la grossesse n'est spécifiée), la version céphalique externe (VCE) et l'hypercontractilité utérine. Le fénotérol contient également des descriptions d'utilisations d'urgence dans des indications comme: les dystocies lors des phases de dilation et d'expulsion au cours du travail (par exemple, une hyperactivité utérine ou un spasme survenant soit spontanément, soit en raison d'une obstruction mécanique, ou encore une surstimulation par des agents oxytociques); l'asphyxie intra-utérine (indiquée par des signes tels que des décélérations du rythme cardiaque fœtal ou une acidose fœtale naissante qui passe au stade déclaré modéré); les urgences obstétriques comme le prolapsus du cordon ou la rupture imminente de l'utérus; le relâchement utérin dans des indications aiguës telles que la césarienne. Dans les indications des comprimés d'isoxsuprine et d'hexoprénaline figurent également la «menace de fausse couche» et une posologie pour la prophylaxie du travail. Les deux formulations d'hexoprénaline sont également indiquées pour l'immobilisation de l'utérus avant, pendant et après le cerclage de l'utérus.

Au cours du présent examen, des données provenant d'études cliniques, de rapports après mise sur le marché et de la littérature publiée, y compris des lignes directrices pertinentes concernant le traitement, ont été évaluées. Les formulations orales, parentérales et en suppositoires ont été incluses dans cette évaluation. Il n'existe pas de formulations pour inhalation autorisées dans des indications obstétriques.

Sécurité

De précédents examens de la sécurité ont mis en lumière le risque d'ischémie myocardique associé à l'utilisation de bêta-agonistes de courte durée d'action dans les indications obstétriques et le fait que ces produits doivent être utilisés avec prudence dans la tocolyse, ainsi que dans d'autres indications obstétriques. Cet examen par le PRAC visait à évaluer toutes les données existantes en termes de sécurité s'agissant des événements cardiovasculaires lors de l'utilisation dans ces indications et les résultats de l'examen sont résumés ci-dessous.

Salbutamol

L'examen de tous les événements cardiovasculaires pour le salbutamol a montré que ce médicament peut induire des événements indésirables cardiovasculaires graves, pouvant entraîner le décès de la mère et/ou du fœtus. Un total de 98 rapports incluant des événements cardiovasculaires ont été identifiés, dont la majorité étaient des arythmies cardiaques telles que tachycardie ou palpitations. Deux des tachycardies rapportées se sont aggravées et ont été fatales. Plusieurs rapports d'œdème pulmonaire ayant contribué aux événements ont été rapportés, de même qu'un cas d'œdème pulmonaire associé à une cardiomégalie, à la suite d'un traitement par comprimés pendant cinq semaines, après échec de la tocolyse. Deux cas seulement de tocolyse maintenue à l'aide de suppositoires ont également été rapportés avec un développement d'un œdème pulmonaire. Le PRAC a noté huit décès de nourrissons, dont deux étaient liés à un œdème pulmonaire et des événements cardiovasculaires. Un grand nombre de ces événements rapportés sont survenus en association avec le salbutamol à la fois intraveineux (IV) et oral; il semblerait que cet événement indésirable ne soit pas spécifique à une formulation en particulier.

Fénotérol

Un examen des données de sécurité pour le fénotérol a montré que les événements cardiovasculaires de tachycardie et de palpitations étaient fréquemment signalés dans les études cliniques et qu'ils figurent dans la liste des effets indésirables très fréquents du médicament. Dans 10 études cliniques incluant 425 femmes enceintes, l'angine de poitrine et l'arythmie n'ont été signalées chacune que dans un seul cas. L'infarctus du myocarde ou des arythmies sévères n'ont pas été mentionnés dans les rapports des essais cliniques dont dispose le titulaire de l'AMM. Environ 9 % des 425 femmes incluses dans ces essais ont été exposées à la formulation orale et près de 2 % des événements indésirables rapportés étaient associés à la formulation orale du médicament. La tachycardie, les palpitations et les modifications de la pression artérielle représentaient environ 2/3 des événements indésirables associés à la formulation orale.

Terbutaline

Des données de sécurité issues des essais cliniques du titulaire de l'AMM et des méta-analyses d'essais cliniques bien conçus ont été évaluées. Ces données n'ont toutefois apporté que des informations limitées sur la sécurité. Hibbard (1996) a réalisé une étude cas-témoins pour déterminer s'il existe une association entre l'utilisation de longue durée de la terbutaline orale et la cardiomyopathie du péripartum. Quatre patientes exemptes de pathologie cardiaque préexistante ont développé une cardiomyopathie du péripartum pendant qu'elles étaient sous traitement prolongé par la terbutaline orale pour différentes durées de traitement (9,5 à 53 jours). Même après correction pour d'éventuels facteurs de confusion, le lien restait significatif entre le traitement de longue durée par la terbutaline orale pour un travail avant terme et la cardiomyopathie du péripartum ultérieure.

Des études publiées fournissent des résultats et des interprétations de la sécurité de la terbutaline (et des bêta-agonistes) contradictoires dans l'indication de tocolyse. La survenue d'effets

indésirables typiques, caractéristiques de la stimulation des récepteurs bêta, est bien documentée et ces effets vont d'une gêne légère et passagère à des effets indésirables cardiovasculaires graves nécessitant une intervention médicale rapide, par exemple en cas d'arythmies ou d'œdème pulmonaire. Il n'y a guère de preuves de décès maternel dans ces études et les données sur les effets indésirables pour le fœtus (p. ex. tachycardie, hyperinsulinémie) sont très limitées.

Huit cas de décès néonatal/fœtal, y compris de fausses couches, ont été identifiés par le titulaire de l'AMM. Les informations sur les conditions fœtales ou néonatales fatales étaient insuffisantes pour tirer une conclusion quelconque concernant l'association avec l'exposition intra-utérine à la terbutaline. En outre, l'accouchement prématuré est un facteur de risque établi de morbidité et de mortalité néonatales.

Indépendamment de ce fait, 18 cas cardiovasculaires graves ont été identifiés dans le système EudraVigilance, montrant que des sujets non seulement prédisposés, mais aussi en bonne santé par ailleurs, ont développé des complications cardiovasculaires graves. Cela souligne là encore l'importance d'une surveillance médicale étroite pendant le traitement et pose la question de la sécurité de la tocolyse par la terbutaline en consultation externe.

Ritodrine

L'utilisation de la ritodrine est associée à des risques de dysfonctionnement cardiaque et pulmonaire majeur (rarement d'infarctus du myocarde), d'altération de la glycémie et de la concentration sanguine en potassium, de troubles gastro-intestinaux, de tremblements, de maux de tête et d'érythème. Plus rarement, des cas d'anxiété, de vertiges, de dyscrasie sanguine, de rhabdomolyse, de réactions indésirables cutanées sévères (RICS) et de choc anaphylactique ont été décrits. La gravité des EI observés semble être directement liée à la dose de ritodrine administrée à la patiente, mais aussi à la durée du traitement, car la majorité des EI engageant le pronostic vital sont survenus après une administration prolongée de ritodrine (> 72 h à plusieurs mois).

Durant la période 2002-2012, 210 cas au total, dont au moins un événement indésirable après un traitement par la ritodrine, ont été rapportés. Ces cas d'événements indésirables sous ritodrine comprenaient à la fois des rapports de cas bien documentés issus de la littérature et des cas enregistrés par le titulaire de l'AMM provenant de déclarations spontanées faites par des professionnels de la santé et les autorités sanitaires. À l'exception des signalements de rhabdomolyse et de RICS, les cas correspondaient pour la plupart au profil de sécurité connu pour la ritodrine.

Hexoprénaline

D'après les études publiées, l'administration intraveineuse d'hexoprénaline s'accompagne très fréquemment d'une survenue d'effets indésirables du médicament. Une tachycardie maternelle est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté à la suite d'une administration intraveineuse d'hexoprénaline. Une hypotension maternelle, des palpitations, tremblements, rougeurs, transpirations, maux de tête et nausées sont également survenus fréquemment. Des effets indésirables plus graves du médicament ont été enregistrés individuellement, tels que douleurs dans la poitrine, dyspnée, occlusion intestinale, perte de conscience, arythmie et plusieurs rapports de cas d'œdème pulmonaire (quatre dans une publication de Van Iddekinge *et al.*, 1991, un dans la base de données EudraVigilance, quatre dans le PSUR) ont également été établis. Contrairement à d'autres bêta-agonistes de courte durée d'action, aucun décès maternel ni cas d'infarctus du myocarde n'a été rapporté à la suite de l'administration d'hexoprénaline pour la tocolyse.

Pour l'hexoprénaline orale, il y a très peu de données de sécurité. Il existe un rapport de cas d'hémorragie utérine, avec cependant une pathologie utérine concomitante constituant un facteur de confusion.

Isoxsuprine

Des données après mise sur le marché ont été résumées pour l'isoxsuprine, pour la période 2000 à 2013; aucun événement indésirable grave n'a été rapporté pour la formulation IV et trois événements non graves ont été rapportés. Pour le comprimé oral, trois EI graves ont été signalés (perte de conscience, constriction des mâchoires et réaction cutanée grave), ainsi que six EI non graves.

Conclusions générales relatives à la sécurité

Sur la base de l'ensemble des données disponibles prises en considération dans le présent examen (terbutaline, salbutamol, hexoprénaline, ritodrine, fénotérol, isoxsuprine), il existe des preuves que les formulations orales et en suppositoires sont associées à des événements indésirables graves et dose dépendants.

Avec les formulations injectables, des problèmes de sécurité ont été relevés lors de l'utilisation prolongée des ces principes actifs dans le contexte des indications obstétriques; les formulations parentérales peuvent cependant être bénéfiques dans l'indication obstétrique de tocolyse en administration de courte durée (pendant 48 heures au maximum). Le risque pour la mère et le foetus pourrait être minimisé, si les principes actifs sont administrés par des obstétriciens ou des médecins expérimentés dans l'utilisation d'agents tocolytiques.

Les formulations orales et en suppositoires sont utilisées pour le maintien de la tocolyse après l'administration des formes injectables et, compte tenu du profil de sécurité cardiovasculaire, le PRAC estime que ces médicaments ne présentent plus un rapport bénéfice/risque favorable.

Pour les formulations parentérales, le PRAC, après examen de toutes les données disponibles et en particulier pour la prise en charge du travail prématué sans complications, recommande que ces principes actifs doivent être utilisés pour la prise en charge de courte durée (jusqu'à 48 heures) entre les 22^{ème} et 37^{ème} semaines de la grossesse, chez les patientes ne présentant pas de contre-indications médicales ou obstétriques au traitement tocolytique. De plus, des explications spécifiques concernant le mode d'administration doivent être données pour ces formulations injectables. Le traitement doit être dispensé dans des services correctement équipés pour assurer une surveillance continue de l'état de santé de la mère et du foetus. Ces médicaments doivent être administrés aussi tôt que possible après le diagnostic de travail prématué et après évaluation de la patiente, afin d'éliminer toute éventuelle contre-indication d'utilisation. Cela doit inclure une évaluation appropriée de l'état cardiovasculaire de la patiente, avec une surveillance par électrocardiogramme (ECG) pendant toute la durée du traitement, afin d'identifier très rapidement l'apparition d'événements cardiovasculaires et de minimiser encore plus le risque d'événement cardiovasculaire grave. Les bêta-agonistes de courte durée d'action ne doivent pas être utilisés chez les femmes ayant des antécédents de maladie cardiaque, ni en cas de maladies de la mère ou du foetus dans lesquelles la prolongation de la grossesse est dangereuse. Le niveau d'hydratation doit être soigneusement contrôlé pour éviter le risque d'oedème pulmonaire maternel.

L'utilisation de bêta-agonistes de courte durée d'action dans des situations d'urgence et pour permettre une version céphalique externe est justifiée, car elle correspond à une durée d'utilisation limitée et à des doses minimales. En outre, du point de vue de la sécurité, ces indications doivent être maintenues lorsqu'elles sont autorisées.

Efficacité

Les principes actifs salbutamol, terbutaline, fénotérol, ritodrine, hexoprénaline et isoxsuprine sont autorisés dans des indications obstétriques depuis les années 1960.

Les données disponibles issues d'essais cliniques, de rapports après mise sur le marché et de la littérature ont été prises en considération dans le présent examen. Le PRAC a identifié de graves faiblesses dans les données d'efficacité pour les formulations orales et en suppositoires et il a pris note des nouvelles preuves disponibles et/ou des connaissances médicales actuelles concernant l'utilisation de ces produits dans les indications obstétriques. Compte tenu du profil d'effets indésirables cardiovasculaires associé à l'utilisation de ces médicaments dans les indications obstétriques, le PRAC a conclu que les formulations orales et en suppositoires ne doivent plus être utilisées pour supprimer les contractions de l'utérus. Certains de ces produits oraux ou en suppositoires mentionnés dans la présente procédure sont autorisés uniquement dans des indications obstétriques. La suppression de ces indications conformément à la recommandation du PRAC entraînera le retrait de ces autorisations de mise sur le marché. Pour ces produits particuliers, le PRAC recommande un rappel du marché.

Les données disponibles ont montré que les formes injectables sont efficaces pour la suppression des contractions lors du travail sur une courte durée (jusqu'à 48 heures). Pour ces indications, qui comprennent la prise en charge de courte durée de la tocolyse sans complications, le PRAC a recommandé que les produits parentéraux doivent être administrés uniquement pour la prise en charge de courte durée (jusqu'à 48 heures) des indications obstétriques chez les patientes entre les 22^{ème} et 37^{ème} semaines de la grossesse. La durée du traitement ne doit pas dépasser 48 heures, car les données montrent que le traitement tocolytique permet essentiellement de retarder l'accouchement pendant une durée allant jusqu'à 48 heures. Ce délai peut être utilisé pour administrer des glucocorticoïdes ou pour mettre en place d'autres mesures connues pour améliorer la santé périnatale. Le PRAC a également conclu que l'utilisation des formulations parentérales pour la VCE et les urgences est considérée comme étant favorable, lorsque ces indications sont déjà autorisées.

Concernant la fenêtre d'âge gestationnel minimal pour la viabilité, le PRAC a pris note d'une revue épidémiologique d'interventions obstétriques réalisées dans les pays européens (Kollée *et al.*, 2009) et plus récemment par les États-Unis (Kyser *et al.*, 2012), qui suggère que l'âge gestationnel minimal se situe entre 22 et 24 semaines. Par conséquent, afin d'optimiser la sécurité et l'efficacité de l'utilisation des médicaments, l'âge gestationnel doit être précisé dans l'indication.

Le PRAC a conclu que les bénéfices des formes injectables sont supérieurs aux risques cardiovasculaires dans des conditions restreintes d'utilisation: ces principes actifs doivent être utilisés pour une prise en charge de courte durée (jusqu'à 48 heures), entre les 22^{ème} et 37^{ème} semaines de la grossesse, chez les patientes ne présentant pas de contre-indications médicales ou obstétriques au traitement tocolytique.

Dans le contexte des mesures de minimisation des risques, le PRAC a proposé une révision des indications pour les formulations parentérales prenant en compte toutes les données et indiquant clairement les conditions dans lesquelles ces produits sont indiqués. L'utilisation doit être contre-indiquée chez les patientes à un âge gestationnel inférieur à 22 semaines, chez les patientes présentant une maladie cardiaque ischémique préexistante ou des facteurs de risque importants pour une maladie cardiaque ischémique, ainsi que chez les patientes avec une menace de fausse couche au cours du premier et du second trimestre de la grossesse. Le comité a également souligné le fait que, chez les patientes recevant ces médicaments parentéraux, la pression artérielle et le rythme cardiaque, l'équilibre hydroélectrolytique, les taux de glucose et de lactate, ainsi que de potassium, doivent être surveillés en continu.

Rapport bénéfice/risque

Ayant pris note des éléments ci-dessus, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable pour les formulations orales et en suppositoires, au vu de l'ensemble des données de sécurité disponibles, en particulier en raison du risque d'événements cardiovasculaires graves et d'une efficacité limitée. Par conséquent, ces médicaments ne doivent plus être indiqués pour le traitement en obstétrique. Les informations sur le produit de ces médicaments doivent être mises à jour en conséquence et leurs autorisations de mise sur le marché doivent donc être modifiées. Pour les médicaments dont les formulations orales et en suppositoires sont utilisées uniquement dans des indications obstétriques, le PRAC recommande que les autorisations soient retirées et les produits rappelés du marché.

Concernant les médicaments parentéraux contenant des bêta-agonistes de courte durée d'action (salbutamol, terbutaline, fénotérol, ritodrine, hexoprénaline et isoxsuprine) utilisés dans des indications obstétriques, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque est favorable, car les bénéfices restent supérieurs aux risques. Pour les indications incluant une prise en charge de courte durée de la tocolysé sans complications, le PRAC a recommandé que les produits parentéraux doivent être utilisés uniquement pour une prise en charge de courte durée (jusqu'à 48 heures) chez les patientes entre les 22^{ème} et 37^{ème} semaines de la grossesse. Le PRAC a également conclu que l'utilisation des formulations parentérales pour la VCE et les urgences est considérée comme étant favorable, lorsque ces indications sont déjà autorisées. Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter tout signe d'effets indésirables cardiovasculaires pendant toute la durée du traitement. Les médicaments parentéraux contenant des bêta-agonistes de courte durée d'action doivent être contre-indiqués chez les patientes à un âge gestationnel inférieur à 22 semaines, chez les patientes présentant une maladie cardiaque ischémique préexistante ou des facteurs de risque importants pour une maladie cardiaque ischémique, ainsi que chez les patientes avec une menace de fausse couche au cours du premier et du second trimestre de la grossesse. De plus, la pression artérielle et le rythme cardiaque, l'équilibre hydroélectrolytique, les taux de glucose et de lactate, ainsi que de potassium, doivent être surveillés en continu.

Le comité a conclu qu'il était nécessaire de prendre des mesures supplémentaires de minimisation des risques, pour informer les professionnels de la santé des nouvelles restrictions d'utilisation et des besoins de surveillance introduits pour assurer une utilisation sûre et efficace des formulations parentérales dans les indications obstétriques, ainsi que du rapport bénéfice/risque défavorable des formulations orales et en suppositoires dans ces indications.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que

- le PRAC a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant des données de pharmacovigilance pour les médicaments contenant des bêta-agonistes de courte durée d'action (salbutamol, terbutaline, fénotérol, ritodrine, hexoprénaline et isoxsuprine) dans les indications obstétriques (voir Annexe I);
- le comité a passé en revue toutes les données disponibles issues d'études cliniques, d'études pharmacoépidémiologiques, de la littérature publiée et de l'expérience acquise après mise sur le marché, relatives à la sécurité des médicaments contenant des bêta-agonistes de courte durée d'action (salbutamol, terbutaline, fénotérol, ritodrine, hexoprénaline et isoxsuprine) dans les indications obstétriques;
- le comité est d'avis que les bénéfices des formulations parentérales des médicaments contenant des bêta-agonistes de courte durée d'action (salbutamol, terbutaline, fénotérol, ritodrine, hexoprénaline et isoxsuprine) restent supérieurs aux risques dans les indications obstétriques de prise en charge de courte durée de la tocolyse sans complications;
- le comité a par ailleurs souligné que les produits parentéraux doivent être administrés uniquement pour la prise en charge de courte durée (jusqu'à 48 heures) des indications obstétriques chez les patientes entre les 22^{ème} et 37^{ème} semaines de la grossesse. Les patientes doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter tout signe d'effets indésirables cardiovasculaires pendant toute la durée du traitement;
- le comité a estimé, au vu des données de sécurité actuellement disponibles, que pour maintenir un rapport bénéfice/risque favorable, ces médicaments parentéraux contenant des bêta-agonistes de courte durée d'action (salbutamol, terbutaline, fénotérol, ritodrine, hexoprénaline et isoxsuprine) doivent être contre-indiqués chez les patientes à un âge gestationnel inférieur à 22 semaines, chez les patientes présentant une maladie cardiaque ischémique préexistante ou des facteurs de risque importants pour une maladie cardiaque ischémique, ainsi que chez les patientes avec une menace de fausse couche au cours du premier et du second trimestre de la grossesse. Le comité a également souligné le fait que chez les patientes recevant ces médicaments parentéraux, la pression artérielle et le rythme cardiaque, l'équilibre hydroélectrolytique, les taux de glucose et de lactate, ainsi que de potassium, doivent être surveillés pendant toute la durée du traitement;
- pour les formulations orales et en suppositoires, au vu de l'ensemble des données de sécurité disponibles, en particulier en raison du risque d'événements cardiovasculaires graves et de données indiquant une efficacité très limitée, le PRAC a conclu, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable et que par conséquent, ces médicaments ne doivent plus être indiqués pour le traitement en obstétrique;
- le comité a conclu qu'il était nécessaire de prendre des mesures supplémentaires de minimisation des risques, telles que l'information des professionnels de la santé concernant les résultats de l'examen et l'utilisation sûre des formulations parentérales dans les indications obstétriques,

le PRAC recommande en conséquence, conformément aux articles 31 et 32 de la directive 2001/83/CE, la modification des termes des autorisations de mise sur le marché ou leur retrait, le

cas échéant, pour tous les médicaments mentionnés dans l'annexe I et pour lesquels les modifications des informations sur le produit figurent dans l'annexe III de la recommandation, comme suit:

- a. pour les formulations orales et en suppositoires qui sont autorisées uniquement dans les indications qu'il est proposé de retirer (conformément aux modifications des informations sur le produit telles qu'elles figurent dans l'annexe III), il convient de retirer les autorisations de mise sur le marché et de rappeler les médicaments du marché dans des délais convenus. Les conditions du retrait, le cas échéant, des autorisations de mise sur le marché de ces produits sont exposées dans l'annexe IV;
- b. toutes les autres autorisations de mise sur le marché de médicaments contenant des bêta-agonistes de courte durée d'action (salbutamol, terbutaline, fénotérol, ritodrine, hexoprénaline et isoxsuprine) indiqués pour la tocolysé et utilisés dans d'autres indications obstétriques (voir annexe I) doivent être modifiées (conformément aux modifications des informations sur le produit telles qu'elles figurent dans l'annexe III);
- c. tous les titulaires d'autorisations de mise sur le marché doivent appliquer des mesures de minimisation des risques.

2. Explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMD(h) a approuvé l'ensemble des conclusions scientifiques et des motifs de la recommandation. Cependant, le CMD(h) a estimé qu'une modification mineure devait être apportée à la formulation proposée pour les conditions des autorisations de mise sur le marché (Annexe IV). Le CMD(h) a proposé de raccourcir le délai de rappel des médicaments qui ont uniquement des indications obstétriques et pour lesquels le retrait est applicable, pour s'assurer qu'une mesure rapide soit prise pour des produits sans autorisation de mise sur le marché.

Accord du CMD(h)

Le CMD(h), après examen de la recommandation du PRAC datée du 5 septembre 2013 conformément à l'article 107 *duodecies*, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE, est parvenu à un accord sur la modification ou le retrait, le cas échéant, des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant les principes actifs terbutaline, salbutamol, hexoprénaline, ritodrine, fénotérol et isoxsuprine, pour lesquels les rubriques correspondantes des informations sur le produit et de la notice figurent à l'annexe III et sous réserve des conditions exposées à l'annexe IV.

Le calendrier de l'application de l'accord est présenté à l'annexe V.