

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zrušenia alebo zmeny v povoleniach
na uvedenie na trh a podrobné vysvetlenie rozdielov v odporúčaní
výboru PRAC**

Vedecké závery a odôvodnenie zrušenia alebo zmeny v povoleniach na uvedenie na trh a podrobné vysvetlenie rozdielov v odporúčaní výboru PRAC

Koordináčna skupina CMDh vzala do úvahy ďalej uvedené odporúčanie výboru PRAC z 5. septembra 2013 týkajúce sa liekov obsahujúcich terbutalín, salbutamol, hexoprenalín, ritodríň, fenoterol a isoxsuprín:

1. Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich terbutalín, salbutamol, hexoprenalín, ritodríň, fenoterol a isoxsuprín výborom PRAC (pozri prílohu I)

Dňa 27. novembra 2012 Maďarsko informovalo Európsku agentúru pre lieky v súlade s postupom odporúčaným v článku 31 smernice 2001/83/ES v nadväznosti na hodnotenie údajov vyplývajúcich z činností dohľadu nad liekmi, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce beta-agonistov s krátkodobým účinkom (SABA) schválené v pôrodných indikáciách už nie je priaznivý vzhľadom na hlásené kardiovaskulárne udalosti. Maďarsko sa domnievalo, že je v záujme Únie, aby sa táto záležitosť predložila výboru PRAC a aby vyslovilo výhrady týkajúce sa dávkovania a upozornení uvedených v informáciách o výrobku.

Beta-agonisti s krátkodobým účinkom (SABA) (známe tiež ako beta-mimetiká), salbutamol, terbutalín, fenoterol, ritodríň, hexoprenalín a isoxsuprín sú schválené na vnútroštátnej úrovni a na trhu v EÚ sa nachádzajú od šesťdesiatych rokov 20. storočia.

Schválené pôrodné indikácie pre lieky SABA sa v členských štátoch líšia. K schváleným pôrodným indikáciám patrí predčasný pôrod, tokolýza (v prípade niektorých liekov je použitie obmedzené na konkrétne týždne gestácie, ale v prípade iných liekov nie je uvedená žiadna konkrétna doba gestácie), vonkajšia hlavová verzia (ECV) a nadmerná kontraktilita maternice. Fenoterol obsahuje tiež opisy núdzového použitia v takých indikáciách ako je nepravdivý pôrod v pôrodnom štádiu dilatácie a vypudzovania (napríklad nadmerná aktivita alebo spazmus maternice, ktoré sa vyskytujú spontánne alebo v dôsledku mechanickej obštrukcie či nadmernej stimulácie liekmi obsahujúcimi oxytocín); vnútromaternicová asfyxia (prejavuje sa takými príznakmi, ako je spomalenie srdcového pulzu plodu alebo mierna až stredná acidóza plodu); pôrodné komplikácie (napríklad prolaps pupočnej šnúry alebo hroziaca ruptúra maternice); uvoľnenie maternice v akútnych indikáciách, ako je cisársky rez. Isoxsuprín a hexoprenalín, tablety, sú tiež indikované na hroziaci potrat a sú dávkované na prevenciu pôrodu. Obidve zmesi hexoprenalínu sú tiež indikované na imobilizáciu maternice pred operáciou, počas operácie a po operácii na vykonanie serkláže.

Počas tohto prieskumu sa posudzovali údaje z klinických štúdií, hlásenia po uvedení na trh a publikovaná literatúra vrátane príslušných usmernení pre liečbu. Toto posudzovanie zahŕňalo perorálne a parenterálne zmesi a čapíky. V pôrodných indikáciách nie sú schválené žiadne inhalačné zmesi.

Bezpečnosť

Počas predchádzajúcich prieskumov bezpečnosti sa zdôraznilo riziko ischémie myokardu spojené s používaním liekov SABA v pôrodných indikáciách a tieto lieky sa majú používať obozretne pri tokolýze a ďalších pôrodných indikáciách. V rámci tohto prieskumu, ktorý uskutočnil výbor PRAC,

sa posudzovali všetky existujúce údaje vzhľadom na bezpečnosť kardiovaskulárnych udalostí, keď sa lieky používajú v týchto indikáciách a výsledok tohto prieskumu je uvedený ďalej.

Salbutamol

Na základe prieskumu všetkých kardiovaskulárnych udalostí pri používaní salbutamolu sa preukázalo, že tento liek môže vyvolať závažné kardiovaskulárne nežiaduce udalosti, ktoré môžu viesť k smrti matky a/alebo plodu. Celkovo bolo hlásených 98 prípadov kardiovaskulárnych udalostí, väčšinu ktorých tvorili srdcové arytmie, napríklad tachykardia alebo palpitácie. Dva prípady tachykardie sa zhoršovali a viedli k smrti. V rámci týchto udalostí bolo hlásených niekoľko prípadov pľúcneho edému a jeden hlásený prípad pľúcneho edému spojený s kardiomegáliou po užívaní tabliet počas piatich týždňov, keď bola tokolýza neúspešná. Boli tiež hlásené dva prípady tokolýzy pri udržiavacej liečbe výlučne pomocou čapíkov s vyvinutím pľúcneho edému. Výbor PRAC zaznamenal osem úmrtí dojčiat, pričom dva prípady súviseli s pľúcny edémom a kardiovaskulárnymi udalosťami. Mnohé z týchto prípadov sa vyskytli v súvislosti s intravenóznym (i.v.) salbutamolom aj perorálnym salbutamolom; zdá sa, že táto nežiaduca udalosť nie je špecifická pre konkrétnu zmes.

Fenoterol

Na základe prieskumu bezpečnostných údajov fenoterolu sa preukázalo, že kardiovaskulárne udalosti tachykardia a palpitácie sú často hlásené v klinických štúdiách a uvádzajú sa ako veľmi časté vedľajšie účinky lieku. V 10 klinických štúdiách, na ktorých sa zúčastnilo 425 gravidných žien, bola hlásená angína pectoris a arytmia, každá iba v jednom prípade. Medzi hlásenými prípadmi z klinických skúšaní, ktoré mal držiteľ povolenia na uvedenie na trh k dispozícii, nebol infarkt myokardu ani závažné arytmie. Približne 9 % zo 425 žien v týchto skúšaní bolo vystavených perorálnej zmesi a približne 2 % hlásených nežiaducich udalostí súviselo s perorálnou zmesou lieku. Asi 2/3 nežiaducich udalostí spojených s perorálnou zmesou tvorila tachykardia, palpitácie a zmeny krvného tlaku.

Terbutalín

Predmetom posudzovania boli bezpečnostné údaje z klinických skúšaní držiteľa povolenia na uvedenie na trh a meta-analýzy náležite navrhnutých klinických skúšaní. Tieto údaje však poskytli iba obmedzené bezpečnostné informácie. Hibbard (1996) uskutočnil štúdiu kontroly prípadov na preskúmanie, či existuje nejaká súvislosť medzi dlhodobým používaním perorálneho terbutalínu a peripartálnou kardiomyopatiou. Pri predĺženom používaní perorálneho terbutalínu s rôznou dĺžkou liečby (9,5-53 dní) sa vyskytla peripartálna kardiomyopatia u štyroch pacientiek, ktoré predtým nemali žiadnu existujúcu srdcovú patológiu. Vzťah medzi dlhodobou perorálnou liečbou terbutalínom kvôli predčasnému pôrodu a následnou peripartálnou kardiomyopatiou bol naďalej významný aj po úprave potenciálne mätúcich premenných.

Publikované štúdie obsahujú protirečivé výsledky a interpretácie o bezpečnosti terbutalínu (a beta-agonistoch) pri tokolýze. Výskyt typických nežiaducich účinkov charakteristických pre stimuláciu beta-receptorov je náležite dokumentovaný a tieto nežiaduce účinky sa prejavujú ako mierny a prechodný diskomfort až závažné kardiovaskulárne vedľajšie účinky vyžadujúce rýchly lekársky zásah, napr. v prípade arytmií alebo pľúcneho edému. Tieto štúdie neposkytujú dôkaz o smrti matiek; poskytujú len veľmi obmedzené údaje o nežiaducich následkoch pre plod (napr. tachykardia, hyperinzulinémia).

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh identifikoval osem prípadov úmrtia novorodencov/plodov vrátane potratov. Informácie o smrteľných stavoch novorodencov alebo plodov neboli dostatočné na vyvodenie akýchkoľvek záverov o súvislosti s vnútromaternicovou expozíciou terbutalínu. Okrem toho, predčasný pôrod je stanovený rizikový faktor novorodeneckej morbidita a mortality.

Bez ohľadu na tieto skutočnosti, v databáze EudraVigilance bolo identifikovaných 18 závažných kardiovaskulárnych prípadov, z čoho vyplýva, že závažné kardiovaskulárne komplikácie sa vyvinuli nielen u náchylných jedincov, ale aj u zdravých jedincov. To opäť zdôrazňuje význam pozorného lekárskeho dohľadu počas liečby a sponchybuje bezpečnosť ambulantnej tokolýzy pri použití terbutalínu.

Ritodrin

Použitie ritodrinu je spojené s rizikom závažnej dysfunkcie srdca a pľúc (v zriedkavých prípadoch s infarktom myokardu), zmenou glykémie a koncentráciou draslíka v krvi, gastrointestinálnymi poruchami, triaškou, bolesťou hlavy a erytémom. Zriedkavejšie boli opísané prípady úzkosti, závratov, krvných dyskrázií, rabdomyolýzy, závažných kožných nežiaducich reakcií (SCAR) a anafylaktického šoku. Zdá sa, že závažnosť nežiaducich udalostí priamo súvisí s dávkou ritodrinu podanou pacientovi, ale tiež s dĺžkou liečby, keďže väčšina nežiaducich udalostí ohrozujúcich život sa vyskytla po predĺženom podávaní ritodrinu (> 72 hodín až niekoľko mesiacov).

V období od roku 2002 do roku 2012 bolo hlásených celkovo 210 prípadov vrátane najmenej jednej nežiaducej udalosti po liečbe ritodrinom. Tieto prípady nežiaducich udalostí pri liečbe ritodrinom zahŕňali náležite dokumentované prípadové hlásenia z literatúry a prípady, ktoré zaznamenal držiteľ povolenia na uvedenie na trh na základe spontánnych hlásení zdravotníckeho personálu alebo zdravotníckych orgánov. Tieto prípady sa zvyčajne zhodovali so známym bezpečnostným profilom ritodrinu s výnimkou hlásených prípadov rabdomyolýzy a reakcií SCAR.

Hexoprenalín

Intravenózne podávanie hexoprenalínu je podľa publikovaných štúdií veľmi často sprevádzané výskytom nežiaducich reakcií na liek. Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou po podaní intravenózneho hexoprenalínu je tachykardia u matiek. U matiek sa často vyskytuje tiež hypotenzia, palpitácie, triaška, návaly horúčavy, potenie, bolesť hlavy a nauzea. Individuálne boli zaznamenané závažnejšie nežiaduce reakcie na liek – bolesť v hrudníku, dyspnoe, ileus, strata vedomia, arytmia a tiež niekoľko prípadových hlásení pľúcneho edému (štyri prípady v publikácii Van Iddekingeho a kol., 1991, jeden prípad v databáze EV, štyri prípady v správe PSUR). Po podaní hexoprenalínu na tokolýzu neboli na rozdiel od iných liekov SABA hlásené žiadne prípady úmrtia matiek a žiadny prípad infarktu myokardu.

Pre perorálny hexoprenalín je k dispozícii veľmi málo bezpečnostných údajov. K dispozícii je jedno prípadové hlásenie krvácania maternice, ktoré je však prepojené so súbežnou patológiou maternice.

Isoxsuprín

Údaje po uvedení na trh pre isoxsuprín boli sumarizované od roku 2000 do roku 2013; pre i.v. liek neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce udalosti; boli hlásené tri nezávažné udalosti. Pri použití perorálnych tabliet boli hlásené tri závažné nežiaduce udalosti (strata vedomia, trizmus a závažná kožná reakcia) a pri použití tabliet bolo hlásených šesť nezávažných nežiaducich udalostí.

Celkové závery o bezpečnosti

Na základe všetkých údajov dostupných pre všetky lieky SABA zahrnuté do tohto prieskumu (terbutalín, salbutamol, hexoprenalín, ritodrin, fenoterol, isoxsuprín) sú k dispozícii dôkazy, že perorálne zmesi a čapíky súvisia so závažnými nežiaducimi udalosťami v závislosti od dávky.

S injikovateľnými zmesami súvisia bezpečnostné problémy počas predĺženého používania týchto účinných látok v kontexte pôrodných indikácií, prínosom však môže byť podávanie parenterálnych zmesí v pôrodnickej indikácii tokolýzy v krátkodobom horizonte (maximálne 48

hodín). Riziko pre matku a plod by sa mohlo minimalizovať, ak účinné látky podávajú pôrodnici/lekári so skúsenosťami s používaním tokolytík.

Perorálne zmesi a čapíky sa používajú ako udržiavacia liečba pri tokolýze po podaní injikovateľných foriem; vzhľadom na profil kardiovaskulárnej bezpečnosti výbor PRAC usudzuje, že tieto lieky už neprejavujú priaznivý pomer prínosu a rizika.

Pokiaľ ide o parenterálne zmesi, výbor PRAC zvážil všetky dostupné údaje a konkrétne pre manažment nekomplikovaného predčasného pôrodu odporúča, aby sa tieto účinné látky podávali v rámci krátkodobého manažmentu (do 48 hodín) od 22. do 37. týždňa gestácie u pacientok bez liekovej alebo pôrodnickej kontraindikácie na tokolytickú liečbu. Okrem toho, pre tieto injikovateľné zmesi má byť vydané konkrétne usmernenie týkajúce sa spôsobu podávania. Liečba sa má poskytovať v zariadeniach, ktoré sú primerane vybavené na vykonávanie nepretržitého monitorovania zdravotného stavu matky a plodu. Tieto lieky sa majú podať čo najskôr po stanovení diagnózy predčasného pôrodu a po vyhodnotení pacientky na vylúčenie akýchkoľvek kontraindikácií použitia. Malo by k tomu patriť primerané posúdenie kardiovaskulárneho stavu pacientky na základe elektrokardiografického monitorovania (EKG) počas celej liečby na identifikovanie skorého nástupu kardiovaskulárnych udalostí a tiež na minimalizovanie rizika závažnej kardiovaskulárnej udalosti. Lieky SABA sa nemajú používať u žien s anamnézou srdcového ochorenia alebo pri stavoch matky či plodu, pri ktorých je predĺženie gravidity nebezpečné. Je potrebná pozorná kontrola úrovne hydratácie na zabránenie rizika pľúcneho edému u matky.

Používanie liekov SABA v naliehavých stavoch a na umožnenie vonkajšej hlavovej verzie sa podporuje, pretože dĺžka používania je v tomto prípade obmedzená a dávkovanie je minimálne a z bezpečnostného hľadiska sa majú tieto indikácie zachovať, ak sú schválené.

Účinnosť

Salbutamol, terbutalín, fenoterol, ritodríň, hexoprenalín a isoxsuprín sú schválené v pôrodnických indikáciách od šesťdesiatych rokov 20. storočia.

V tomto prieskume sa posudzovali údaje dostupné z klinických skúšaní, hlásení po uvedení na trh a literatúry. Výbor PRAC identifikoval závažné nedostatky údajov o účinnosti pre perorálne zmesi a čapíky a vzal na vedomie nové dostupné dôkazy a/alebo aktuálne lekárske poznatky o používaní týchto liekov v pôrodnických indikáciách. Výbor PRAC vzal do úvahy profil kardiovaskulárnych nežiaducich reakcií spojených s používaním týchto liekov v pôrodnických indikáciách a dospel k záveru, že perorálne formy a čapíky sa už nemajú používať na potlačenie kontrakcií matrice. Niektoré lieky na perorálne použitie alebo čapíky, ktorých sa tento postup týka, sú povolené len v pôrodnických indikáciách. Odstránenie týchto indikácií podľa odporúčania výboru PRAC povedie k zrušeniu povolení na uvedenie na trh pre tieto lieky. Výbor PRAC odporúča stiahnuť z trhu tieto konkrétne lieky.

Z dostupných údajov vyplýva, že injikovateľné formy sú účinné pri potlačení pôrodných kontrakcií v krátkodobom horizonte (do 48 hodín). Pre tieto indikácie, ktoré zahŕňajú krátkodobý manažment nekomplikovanej tokolýzy, výbor PRAC odporučil, aby sa parenterálne lieky podávali len v rámci krátkodobého manažmentu (do 48 hodín) pôrodných indikácií u pacientok od 22. do 37. týždňa gestácie. Dĺžka liečby nemá prekročiť 48 hodín, keďže z údajov vyplýva, že hlavným účinkom tokolytickej liečby je oddialenie pôrodu až o 48 hodín. Toto oddialenie sa môže využiť na podanie glukokortikoidov alebo na zavedenie iných opatrení, o ktorých je známe, že zlepšujú perinatálne zdravie. Výbor PRAC tiež uviedol, že používanie parenterálnych zmesí na vonkajšiu hlavovú verziu a núdzové stavy sa považuje za priaznivé, keď už sú tieto indikácie schválené.

Pokiaľ ide o hranice najnižšej gestačnej životaschopnosti, výbor PRAC vzal na vedomie epidemiologický prieskum pôrodných zákrokov v európskych krajinách (Kollée a kol., 2009) a

najnovší prieskum v USA (Kyser a kol., 2012), z ktorého vyplýva, že najnižšia gestačná životaschopnosť je od 22. do 24. týždňa. Na optimalizovanie bezpečného a účinného používania sa má preto v indikácii odzrkadľovať gestačný vek.

Výbor PRAC dospel k záveru, že prínosy injikovateľných foriem prevyšujú kardiovaskulárne riziká za obmedzených podmienok použitia: tieto účinné látky sa majú podávať v rámci krátkodobého manažmentu (do 48 hodín) od 22. do 37. týždňa gestácie u pacientok bez liekovej alebo pôrodnickej kontraindikácie na tokolytickú liečbu.

V rámci opatrení na minimalizovanie rizika výbor PRAC navrhol zmenené indikácie pre parenterálne zmesi, pričom je potrebné vziať do úvahy všetky údaje a objasniť stavy, pri ktorých sú tieto lieky indikované. Použitie má byť kontraindikované u pacientok s gestačným vekom kratším ako 22 týždňov, u pacientok s existujúcou ischemickou chorobou srdca alebo u pacientok s významnými rizikovými faktormi pre ischemickú chorobu srdca a u pacientok s hroziacim potratom počas prvého a druhého trimestra gestácie. Výbor tiež zdôraznil, že v prípade pacientok užívajúcich tieto parenterálne lieky sa má nepretržite monitorovať krvný tlak a srdcový pulz, rovnováha elektrolytov a tekutín, hladina glukózy a laktátu a hladina draslíka.

Pomer prínosu a rizika

Výbor PRAC vzal na vedomie uvedené skutočnosti a dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre perorálne zmesi a čapíky nie je priaznivý vzhľadom na celkové dostupné bezpečnostné údaje, ktoré sa týkajú najmä rizika závažných kardiovaskulárnych udalostí, a vzhľadom na obmedzenú účinnosť. Tieto lieky preto už nemajú byť indikované v pôrodnickej terapeutickú indikácii. Informácie o výrobku pre tieto lieky sa preto musia aktualizovať; povolenia na uvedenie na trh pre tieto lieky sa musia zmeniť. Povolenie pre perorálne zmesi a čapíky, ktoré sa používajú len v pôrodnických indikáciách, sa má zrušiť a tieto lieky sa majú stiahnuť z trhu.

Pokiaľ ide o parenterálne lieky obsahujúce látky SABA (salbutamol, terbutalín, fenoterol, ritodríl, hexoprenalín a isoxsuprín) v pôrodnických indikáciách, výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika je priaznivý, keďže prínosy naďalej prevyšujú riziká. Pre tieto indikácie, ktoré zahŕňajú krátkodobý manažment nekomplikovanej tokolýzy, výbor PRAC odporučil, aby sa parenterálne lieky podávali len v rámci krátkodobého manažmentu (do 48 hodín) u pacientok od 22. do 37. týždňa gestácie. Výbor PRAC tiež uviedol, že používanie parenterálnych zmesí na vonkajšiu hlavovú verziu a núdzové stavy sa považuje za priaznivé, keď už sú tieto indikácie schválené. Pacientky musia byť pozorne monitorované na príznaky kardiovaskulárnych nežiaducich reakcií počas celej liečby. Parenterálne lieky obsahujúce látky SABA majú byť kontraindikované u pacientok s gestačným vekom menej ako 22 týždňov, u pacientok s existujúcou ischemickou chorobou srdca alebo u pacientok s významnými rizikovými faktormi pre ischemickú chorobu srdca a u pacientok s hroziacim potratom počas prvého a druhého trimestra gestácie. Okrem toho, nepretržite sa má monitorovať krvný tlak a srdcový pulz, rovnováha elektrolytov a tekutín, hladina glukózy a laktátu a hladina draslíka.

Výbor dospel k záveru, že sú potrebné ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizika na informovanie zdravotníckych pracovníkov o nových obmedzeniach používania a požiadavku monitorovania zavedeného na zaistenie bezpečného používania parenterálnych zmesí v pôrodnických indikáciách a na informovanie o nepriaznivom pomere prínosu a rizika pre perorálne zmesi a čapíky v týchto indikáciách.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže

- výbor PRAC vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES na základe údajov dohľadu nad liekmi pre lieky obsahujúce beta-agonistov s krátkodobým účinkom (SABA) (salbutamol, terbutalín, fenoterol, ritodrí, hexoprenalín a isoxsuprín) v pôrodných indikáciách (pozri prílohu I),
- výbor preskúmal všetky dostupné údaje z klinických štúdií, farmakoepidemiologických štúdií, publikovanej literatúry a skúseností po uvedení na trh v súvislosti s bezpečnosťou liekov obsahujúcich beta-agonistov s krátkodobým účinkom (SABA) (salbutamol, terbutalín, fenoterol, ritodrí, hexoprenalín a isoxsuprín) v pôrodných indikáciách,
- výbor dospel k názoru, že prínosy parenterálnych zmesí liekov obsahujúcich beta-agonistov s krátkodobým účinkom (SABA) (salbutamol, terbutalín, fenoterol, ritodrí, hexoprenalín a isoxsuprín) naďalej prevyšujú riziká spojené s používaním týchto liekov v pôrodných indikáciách v rámci krátkodobého manažmentu nekomplikovanej tokolýzy,
- výbor tiež zdôraznil, že parenterálne lieky sa majú podávať len v rámci krátkodobého manažmentu (do 48 hodín) v pôrodných indikáciách u pacientok od 22. do 37. týždňa gestácie. Pacientky musia byť pozorne monitorované na príznaky kardiovaskulárnych nežiaducich reakcií počas celej liečby,
- výbor usúdil, že vzhľadom na bezpečnostné údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, na zachovanie priaznivého pomeru prínosu a rizika majú byť tieto parenterálne lieky obsahujúce látky SABA (salbutamol, terbutalín, fenoterol, ritodrí, hexoprenalín a isoxsuprín) kontraindikované u pacientok s gestačným vekom menej ako 22 týždňov, u pacientok s existujúcou ischemickou chorobou srdca alebo u pacientok s významnými rizikovými faktormi pre ischemickú chorobu srdca a u pacientok s hroziacim potratom počas prvého a druhého trimestra gestácie. Výbor tiež zdôraznil, že v prípade pacientok užívajúcich tieto parenterálne lieky sa má počas celej liečby monitorovať krvný tlak a srdcový pulz, rovnováha elektrolytov a tekutín, hladina glukózy a laktátu a hladina draslíka,
- pokiaľ ide o perorálne zmesi a čapíky, vzhľadom na celkové dostupné bezpečnostné údaje, najmä údaje týkajúce sa rizika závažných kardiovaskulárnych udalostí, a vzhľadom na veľmi obmedzené údaje o účinnosti výbor PRAC dospel k záveru v súlade s článkom 116 smernice 2001/83/ES, že pomer prínosu a rizika nie je priaznivý a tieto lieky už nemajú byť indikované v pôrodnickej terapeutickú indikácii,
- výbor dospel k záveru, že sú potrebné ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizika, napríklad informovanie zdravotníckych pracovníkov o výsledku prieskumu a bezpečnom používaní parenterálnych zmesí v pôrodných indikáciách,

výbor PRAC preto v súlade s článkami 31 a 32 smernice 2001/83/ES odporúča zmenu alebo zrušenie povolení na uvedenie na trh pre všetky lieky uvedené v prílohe I, pre ktoré sú zmeny v informáciách o výrobku uvedené v prílohe III k tomuto odporúčaniam,

- a. povolenia na uvedenie na trh pre perorálne zmesi a čapíky, ktoré sú schválené iba v indikáciách, ktoré sú navrhnuté na odstránenie (v súlade so zmenami v informáciách o výrobku uvedených v prílohe III), majú byť zrušené a tieto lieky majú byť stiahnuté z trhu v stanovenej lehote. Podmienky zrušenia povolení na uvedenie na trh pre tieto lieky sú uvedené v prílohe IV,

- b. povolenia pre všetky ďalšie lieky obsahujúce látky SABA (salbutamol, terbutalín, fenoterol, ritodríň, hexoprenalín a isoxsuprín) indikované na tokolýzu a ďalšie pôrodnické indikácie (pozri prílohu I) sa majú zmeniť (v súlade so zmenami v informáciách o výrobku uvedených v prílohe III),
- c. všetci držiteľia povolenia na uvedenie na trh majú plniť opatrenia na minimalizovanie rizika.

2. Podrobné vysvetlenie rozdielov v odporúčaní výboru PRAC

Koordináčna skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasila s celkovými vedeckými závermi a odôvodnením odporúčania. Koordináčna skupina CMDh však usúdila, že v znení navrhnutom pre podmienky vydania povolení na uvedenie na trh (príloha IV) je potrebná malá zmena. Koordináčna skupina CMDh navrhla skrátiť čas na stiahnutie liekov s výlučne pôrodnickými indikáciami a liekov, na ktoré sa vzťahuje zrušenie, aby sa v prípade liekov bez povolenia na uvedenie na trh zabezpečilo rýchle konanie.

Zhoda koordinačnej skupiny CMDh

Koordináčna skupina CMDh zvažila odporúčanie výboru PRAC z 5. septembra 2013 podľa článku 107 písm. k ods. 1 a 2 smernice 2001/83/ES a dosiahla zhodu v súvislosti so zmenou alebo zrušením povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce terbutalín, salbutamol, hexoprenalín, ritodríň, fenoterol a isoxsuprín a príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III a podliehajú podmienkam uvedeným v prílohe IV.

Časový harmonogram na plnenie zhody je uvedený v prílohe V.