

Bilaga II

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till återkallande eller i förekommande fall
ändring av villkoren för godkännandena för försäljning och detaljerad
förklaring av skillnaderna från rekommendationen från kommittén för
säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel**

Vetenskapliga slutsatser och skäl till återkallande eller i förekommande fall ändring av villkoren för godkännandena för försäljning och detaljerad förklaring av skillnaderna från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC)

CMD(h) har beaktat nedanstående rekommendation från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) av den 5 september 2013 för läkemedel innehållande terbutalin, salbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol och isoxsuprin:

1. Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel innehållande terbutalin, salbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol och isoxsuprin av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) (se bilaga I)

Efter utvärdering av data till följd av säkerhetsövervakningsaktiviteter informerade Ungern Europeiska läkemedelsmyndigheten den 27 november 2012, i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, om att den fann att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande kortverkande beta-agonister (SABA) som godkänts vid obstetriska indikationer har blivit ogynnsamt, med hänsyn tagen till de rapporterade kardiovaskulära händelserna. Ungern fann att det var i EU:s intresse att ärendet hänsköts till PRAC och uttryckte betänkligheter över doseringen och varningarna som återspeglas i produktinformationen.

De kortverkande beta-agonisterna (SABA) (även kallade beta-mimetika), salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin och isoxsuprin är alla nationellt godkända och har marknadsförts i EU sedan 1960-talet.

Godkända obstetriska indikationer för SABA varierar mellan medlemsstaterna. De godkända obstetriska indikationerna omfattar för tidig förlossning (partus prematurus), tokolys (för vissa produkter är användningen begränsad till vissa graviditetsveckor men för andra anges ingen särskild graviditetsperiod), extern cefalisk fostervändning (ECV, "external cephalic version"), samt hyperkontraktilitet i uterus. Fenoterol innehåller även beskrivningar av akutanvändningar vid indikationer såsom dystoki under utvidgnings- och krystningsfaserna av värkarbetet (t.ex. uterin hyperaktivitet eller spasm, antingen spontant eller till följd av ett mekaniskt hinder eller överstimulering av oxytociska medel); intrauterin asfyxi (som visas genom tecken såsom långsammare hjärtfrekvens hos fostret eller begynnande till måttlig fosteracidosis); obstetriska akutfall (t.ex. navelsträngsframfall eller överhängande uterin ruptur); uterin relaxation vid akuta indikationer såsom kejsarsnitt. Tabletter av isoxsuprin och hexoprenalin har även "hotande abort" i indikationerna och en dosering för profylax av värkarbetet. Båda formuleringarna av hexoprenalin är även indicerade för immobilisering av livmodern före, under och efter cerclage-kirurgi.

Under denna granskning har bedömningar gjorts av uppgifter från kliniska studier, rapporter efter godkännande för försäljning och publicerad litteratur, inräknat relevanta behandlingsriktlinjer. Orala och parenterala formuleringar samt suppositorier har ingått i denna bedömning. Det finns inga formuleringar för inhalation som har godkänts vid obstetriska indikationer.

Säkerhet

Tidigare säkerhetsgranskningar har betonat risken för hjärtischemi i förbindelse med användning av SABA vid obstetriska indikationer och att dessa läkemedel bör användas med försiktighet vid tokolys och andra obstetriska indikationer. I denna granskning av PRAC bedömdes alla befintliga data vad

gäller säkerheten av kardiovaskulära händelser när de sätts in vid dessa indikationer och resultatet av granskningen sammanfattas här nedan.

Salbutamol

Granskningen av alla kardiovaskulära händelser för salbutamol visade att detta läkemedel kan inducera allvarliga kardiovaskulära oönskade händelser, som kan leda till att modern och/eller fostret dör. Sammanlagt 98 rapporter med bland annat kardiovaskulära händelser identifierades, vilka oftast rörde sig om hjärtarytmier, såsom takykardi eller palpitationer. I två av rapporterna utvecklades takykardin vidare och var fatal. Det fanns ett antal rapporter om pulmonellt ödem som bidrog till händelserna och i ett fall rapporterades pulmonellt ödem i samband med kardiomegali, efter en fem veckor lång tablettkur, då tokolys misslyckades. Två fall av tokolys som upprätthölls med bara suppositorier rapporterades också utveckla pulmonellt ödem. PRAC konstaterade åtta fall av spädbarnsdöd, av vilka två stod i samband med pulmonellt ödem och kardiovaskulära händelser. Många av dessa rapporter tillkom i samband med både intravenöst och oralt salbutamol, och det verkar som att denna oönskade händelse inte är specifik för en viss formulering.

Fenoterol

En granskning av säkerhetsuppgifterna för fenoterol visade att de kardiovaskulära händelserna takykardi och palpitationer rapporterades ofta i kliniska studier och betecknas som mycket vanliga biverkningar till läkemedlet. I 10 kliniska studier på totalt 425 gravida kvinnor rapporterades angina pectoris och arytmier i bara ett fall var. Hjärtinfarkt eller allvarliga arytmier rapporterades inte i de kliniska provningsrapporter som är tillgängliga för innehavaren av godkännandet för försäljning. Cirka 9 procent av de 425 kvinnorna i dessa provningar fick den orala formuleringen och cirka 2 procent av de rapporterade oönskade händelserna förknippades med den orala formuleringen av läkemedlet. Takykardi, palpitationer och förändrat blodtryck utgjorde cirka 2/3 av de oönskade händelserna i samband med den orala formuleringen.

Terbutalin

Säkerhetsuppgifter från kliniska provningar av innehavaren av godkännandet för försäljning och metaanalyser av välutformade kliniska provningar har bedömts. Dessa data gav dock bara begränsad säkerhetsinformation. Hibbard (1996) utförde en fall-kontrollstudie för att undersöka ett eventuellt samband mellan långvarig användning av oralt terbutalin och kardiomyopati under peripartum. Fyra patienter utan redan befintlig hjärtpatologi utvecklade kardiomyopati under peripartum medan de stod på långvarigt oralt terbutalin med olika behandlingstider (9,5–53 dagar). Också efter korrigering av potentiellt störande variabler förblev förhållandet signifikant mellan långvarig behandling med oralt terbutalin för prematura värkar och efterföljande kardiomyopati under peripartum.

De publicerade studierna ger motstridiga resultat och tolkningar av säkerheten av terbutalin (och beta-agonister) vid tokolys. Vanliga biverkningar som är typiska för beta-receptorstimulering är väldokumenterade och varierar från lindrigt och övergående obehag till allvarliga kardiovaskulära biverkningar som kräver omedelbar läkemedelsbehandling, t.ex. vid arytmier eller pulmonellt ödem. Det finns nästan inga belägg för dödsfall bland mödrar i dessa studier och mycket begränsade data om fosterpåverkan (t.ex. takykardi, hyperinsulinemi).

Åtta fall av neonatala dödsfall eller fosterdöd inräknat aborter har identifierats av innehavaren av godkännandet för försäljning. Informationen om dödliga tillstånd hos foster eller nyfödda var inte tillräcklig för att möjliggöra några slutsatser om sambandet med intrauterin exponering för terbutalin. Dessutom är prematur förlösning en etablerad riskfaktor för neonatal morbiditet och mortalitet.

Oberoende av detta har 18 allvarliga kardiovaskulära fall identifierats i EudraVigilance som visar att inte bara predisponerade personer utan också i övrigt friska personer har utvecklat allvarliga

kardiovaskulära komplikationer. Detta framhäver åter vikten av noggrann medicinsk övervakning under behandlingen, och väcker frågor om säkerheten av tokolys med terbutalin i öppenvården.

Ritodrin

Användningen av ritodrin är förenad med risker för större hjärt- och lungdysfunktion (i sällsynta fall hjärtinfarkt), ändring av blodsockerhalten och kaliumkoncentrationen i blodet, gastrointestinala störningar, tremor, huvudvärk och erytem. I sällsyntare fall har ångest, yrsel, bloddyskrasier, rabdomyolys, svåra hudbiverkningar och anafylaktisk chock beskrivits. De oönskade händelsernas svårighetsgrad verkar stå i direkt förhållande till den dos av ritodrin som patienten får men också till behandlingslängden eftersom de flesta livshotande oönskade händelser uppträdde efter långvarig administrering av ritodrin (> 72 timmar till månader).

Under perioden 2002–2012 rapporterades sammanlagt 210 fall, däribland minst en oönskad händelse efter behandling med ritodrin. Bland dessa oönskade händelser vid behandling med ritodrin förekom både väldokumenterade fallrapporter från litteraturen och fall som innehavaren av godkännanden för försäljning registrerat från spontana rapporter från sjukvårdspersonal eller hälsomyndigheter. Med undantag av rapporter om rabdomyolys och allvarliga hudbiverkningar överensstämde fallen till stor del med den kända säkerhetsprofilen för ritodrin.

Hexoprenalin

Enligt de publicerade studierna åtföljs intravenös administrering av hexoprenalin mycket ofta av biverkningar. Takykardi hos modern är den oftast rapporterade biverkningen efter intravenös administrering av hexoprenalin. Mödrar fick också ofta hypotoni, palpitationer, tremor, rodnad, svettning, huvudvärk och illamående. Allvarligare biverkningar har registrerats individuellt – bröstsmärta, dyspné, ileus, medvetandeförlust, arytmier och även flera fallrapporter om pulmonellt ödem (fyra i en publikation av Van Iddekinge *et al.*, 1991, en i EV-databasen, fyra i PSUR) har rapporterats. Till skillnad från övriga SABA-läkemedel förekom inga rapporter om mödradödlighet eller hjärtinfarkter efter administrering av hexoprenalin för tokolys.

För oralt hexoprenalin finns mycket få säkerhetsuppgifter. En fallrapport om uterin blödning kan dock ifrågasättas till följd av samtidig uterin patologi.

Isoxsuprin

Data inhämtade efter godkännande för försäljning sammanfattades för isoxsuprin från 2000 till 2013: inga allvarliga oönskade händelser rapporterades för den intravenösa produkten, och tre icke-allvarliga händelser rapporterades. För den orala tabletten rapporterades tre allvarliga oönskade händelser (medvetandeförlust, trismus och en allvarlig hudbiverkning), samt sex icke-allvarliga oönskade händelser för tabletten.

Övergripande slutsatser om säkerheten

Baserat på alla tillgängliga data för samtliga SABA-läkemedel i denna granskning (terbutalin, salbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol, isoxsuprin) kan det styrkas att orala formuleringar och suppositorier är förknippade med allvarliga och dosberoende oönskade händelser.

Med injicerbara formuleringar finns det säkerhetsproblem under långvarig användning av dessa aktiva substanser i samband med obstetriska indikationer, men det kan vara en fördel att administrera parenterala formuleringar vid den obstetriska indikationen tokolys på kort sikt (högst 48 timmar). Risken för modern och fostret kan minimeras om aktiva substanser administreras av obstetriker/läkare med erfarenhet av användningen av tokolytiska medel.

Orala formuleringar och suppositorier används för att upprätthålla tokolysen efter att de injicerbara formerna administrerats, och med tanke på den kardiovaskulära säkerhetsprofilen finner PRAC att dessa läkemedel inte längre uppvisar ett gynnsamt nytta-riskförhållande.

För de parenterala formuleringarna rekommenderar PRAC, efter att ha övervägt alla tillgängliga data och särskilt för hanteringen av okomplicerade prematura värkar, att dessa aktiva substanser bör ges för kortvarig hantering (upp till 48 timmar) mellan 22:a och 37:e graviditetsveckan hos patienter som inte har någon medicinsk eller obstetrisk kontraindikation för tokolytisk behandling. Dessutom bör särskild vägledning ges om administreringsmetoden för dessa injicerbara formuleringar. Behandling bör utföras i kliniker som har tillräcklig utrustning för att utföra kontinuerlig övervakning av moderns och fostrets hälsostatus. Dessa bör administreras så tidigt som möjligt efter diagnosen på prematura värkar, och efter utvärdering av patienten för att eliminera eventuella kontraindikationer för användning. I detta bör ingå en adekvat bedömning av patientens kardiovaskulära status med övervakning genom elektrokardiogram (EKG) under hela behandlingen för att fastställa tidig insättning av kardiovaskulära händelser och ytterligare minimera risken för en allvarlig kardiovaskulär händelse. SABA-läkemedel bör inte ges till kvinnor med tidigare hjärtsjukdom eller när moderns eller fostrets tillstånd gör att förlängning av graviditeten är riskabel. Noggrann kontroll av hydratiseringsnivån är avgörande för att undvika risken för pulmonellt ödem hos modern.

Användning av SABA-läkemedel i akutsituationer och för att möjliggöra extern cefalisk fostervändning stöds av att detta sker under begränsad tid och med minimal dosering, och ur ett säkerhetsperspektiv bör dessa indikationer upprätthållas där de är godkända.

Effekt

Salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin och isoxsuprin har sedan 1960-talet godkänts för obstetriska indikationer.

Tillgängliga data från kliniska prövningar, rapporter efter godkännande för försäljning och litteraturen har beaktats i denna granskning. PRAC fastställde att effektuppgifterna för orala formuleringar och suppositorier innehöll allvarliga begränsningar, och noterade de tillgängliga nya beläggen och/eller aktuell medicinsk kunskap om dessa produkters användning för obstetriska indikationer. Efter att ha övervägt den kardiovaskulära biverkningsprofilen i samband med att dessa läkemedel används vid obstetriska indikationer drog PRAC slutsatsen att orala former och suppositorier inte längre bör användas för att dämpa kontraktioner av livmodern. Vissa av produkterna för oral användning eller suppositorier vid detta förfarande är bara godkända vid obstetriska indikationer. Borttagning av dessa indikationer enligt PRAC:s rekommendation kommer att leda till återkallande av dessa godkännanden för försäljning. Vad gäller dessa specifika produkter rekommenderar PRAC en indragning av produkterna.

Enligt de tillgängliga uppgifterna är de injicerbara formerna effektiva när det gäller att dämpa sammandragningar under värkarbetet på kort sikt (upp till 48 timmar). För dessa indikationer som omfattar kortvarig hantering av okomplicerad tokolys rekommenderade PRAC att de parenterala läkemedlen bara bör administreras för kortvarig hantering (upp till 48 timmar) av de obstetriska indikationerna hos patienter mellan 22:a och 37:e graviditetsveckan. Behandlingen bör inte överskrida 48 timmar eftersom data visar att den främsta effekten av tokolytisk behandling är en fördröjd förlossning på upp till 48 timmar. Denna fördröjning kan användas för att tillföra glukokortikoider eller för andra åtgärder som man vet förbättrar den perinatale hälsan. PRAC fann även att användningen av de parenterala formuleringarna för extern cefalisk fostervändning och i akutfall kan anses gynnsam där dessa indikationer redan är godkända.

Vad gäller perioden för lägsta livsdugliga gestationsålder noterade PRAC en epidemiologisk granskning av obstetriska åtgärder i EU-länderna (Kollée *et al*, 2009) och på senare tid av USA (Kyser *et al.*, 2012) som tyder på att den ligger på mellan 22 och 24 veckor. För att bidra till en optimerad säker och effektiv användning bör därför gestationsåldern återspeglas i indikationen.

PRAC fann att nyttan med injicerbara former var större än de kardiovaskulära riskerna vid begränsade användningsförhållanden: dessa aktiva substanser bör ges för kortvarig hantering (upp till 48 timmar) mellan 22:a och 37:e graviditetsveckan till patienter som inte har någon medicinsk eller obstetrisk kontraindikation för tokolytisk behandling.

Som del av riskminimeringsåtgärderna föreslog PRAC reviderade indikationer för de parenterala formuleringarna samtidigt som samtliga data beaktas och klargörande av de sjukdomar som läkemedlen är indicerade för. Användningen ska vara kontraindicerad hos patienter vid en gestationsålder under 22 veckor, hos patienter med redan befintlig ischemisk hjärtsjukdom eller betydande riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom och hos patienter med hotande abort under första och andra trimestern av graviditeten. Kommittén betonade även att blodtryck och hjärtfrekvens, elektrolyt- och vätskebalans, glukos- och laktatnivåer samt kaliumnivåer bör övervakas kontinuerligt hos de patienter som får dessa parenterala läkemedel.

Nytta-riskförhållande

Efter att ha noterat ovanstående drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet inte är gynnsamt för de orala formuleringarna och suppositorierna med tanke på samtliga tillgängliga säkerhetsuppgifter, särskilt vad gäller risken för allvarliga kardiovaskulära händelser och den begränsade effekten. Därför bör dessa läkemedel inte längre vara indicerade vid den obstetriska behandlingsindikationen. Produktinformationen för dessa läkemedel ska aktualiseras i enlighet med detta, och därför ska dessa godkännanden för försäljning ändras. Läkemedel där de orala formuleringarna och suppositorierna bara används vid obstetriska indikationer ska få sina godkännanden återkallade och dras in från marknaden.

Vad gäller parenterala SABA-innehållande läkemedel (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin och isoxsuprin) vid de obstetriska indikationerna fann PRAC att nytta-riskförhållandet är gynnsamt eftersom nyttan fortsätter att vara större än risken. För dessa indikationer som omfattar kortvarig hantering av okomplicerad tokolys rekommenderade PRAC att de parenterala produkterna endast bör administreras för kortvarig hantering (upp till 48 timmar) hos patienter mellan 22:a och 37:e graviditetsveckan. PRAC rekommenderade även att användningen av de parenterala formuleringarna för extern cefalisk fostervändning och i akutfall anses gynnsam där dessa indikationer redan är godkända. Patienterna ska noga övervakas vad gäller tecken på kardiovaskulära biverkningar under hela behandlingen. Parenterala SABA-läkemedel ska vara kontraindicerade hos patienter vid en gestationsålder under 22 veckor, hos patienter med redan befintlig ischemisk hjärtsjukdom eller betydande riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom och hos patienter med hotande abort under första och andra trimestern av graviditeten. Dessutom ska blodtryck och hjärtfrekvens, elektrolyt- och vätskebalans, glukos- och laktatnivåer samt kaliumnivåer övervakas kontinuerligt.

Kommittén fann att ytterligare riskminimeringsåtgärder behövdes för att informera sjukvårdspersonalen om de nya begränsningarna av användningen och de övervakningskrav som har införts, för att säkerställa en säker användning av de parenterala formuleringarna vid de obstetriska indikationerna och informera om det ogynnsamma nytta-riskförhållandet för de orala formuleringarna och suppositorierna vid dessa indikationer.

Skäl till rekommendation från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

Skälen är följande:

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av säkerhetsövervakningsuppgifter för läkemedel innehållande kortverkande beta-agonister (SABA) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin och isoxsuprin) vid de obstetriska indikationerna (se bilaga I).
- Kommittén har granskat alla tillgängliga data från kliniska studier, farmakoepidemiologiska studier, publicerad litteratur och erfarenhet efter godkännande för försäljning om säkerheten av läkemedel innehållande kortverkande beta-agonister (SABA) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin och isoxsuprin) vid de obstetriska indikationerna.
- Kommittén menar att nyttan med de parenterala formuleringarna av läkemedel innehållande kortverkande beta-agonister (SABA) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin och isoxsuprin) fortsätter att vara större än risken vid de obstetriska indikationerna av kortvarig hantering av okomplicerad tokolys.
- Kommittén betonade dessutom att de parenterala läkemedlen bara bör administreras för kortvarig hantering (upp till 48 timmar) av de obstetriska indikationerna hos patienter mellan 22:a och 37:e graviditetsveckan. Patienterna ska noga övervakas vad gäller tecken på kardiovaskulära biverkningar under hela behandlingen.
- För att upprätthålla ett gynnsamt nytta-riskförhållande med tanke på de för närvarande tillgängliga säkerhetsuppgifterna fann kommittén att dessa parenterala SABA-innehållande läkemedel (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin och isoxsuprin) ska vara kontraindicerade hos patienter vid en gestationsålder under 22 veckor, hos patienter med redan befintlig ischemisk hjärtsjukdom eller betydande riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom och hos patienter med hotande abort under första och andra trimestern av graviditeten. Kommittén betonade även att blodtryck och hjärtfrekvens, elektrolyt- och vätskebalans, glukos- och laktatnivåer samt kaliumnivåer bör övervakas under hela behandlingen hos de patienter som får dessa parenterala läkemedel.
- För de orala formuleringarna och suppositorierna, med tanke på de totalt tillgängliga säkerhetsuppgifterna och särskilt i förhållande till risken för allvarliga kardiovaskulära händelser, samt de mycket begränsade effektuppgifterna, fann PRAC i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG att nytta-riskförhållandet inte är gynnsamt och att dessa läkemedel därför inte längre bör vara indicerade vid den obstetriska behandlingsindikationen.
- Kommittén fann att ytterligare riskminimeringsåtgärder behövdes såsom information till sjukvårdspersonalen för att upplysa dem om resultatet av granskningen och en säker användning av de parenterala formuleringarna vid de obstetriska indikationerna.

PRAC rekommenderar därför i enlighet med artiklarna 31 och 32 i direktiv 2001/83/EG att villkoren för godkännandet för försäljning ändras, eller i förekommande fall att godkännandet återkallas, för alla läkemedel i bilaga I och för vilka ändringarna i produktinformationen beskrivs i bilaga III till rekommendationen.

- a. Orala formuleringar och suppositorier som bara är godkända vid de indikationer som ska tas bort (i enlighet med ändringarna i produktinformationen som förklaras i bilaga III) ska få sina

godkännanden för försäljning återkallade och ska dras in inom fastställda tidsfrister. Villkoren för återkallandet av godkännandena för försäljning av dessa läkemedel, i förekommande fall, anges i bilaga IV.

- b. Alla övriga godkännanden för försäljning av SABA-innehållande läkemedel (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin och isoxxsuprin) som är indicerade vid tokolys och andra obstetriska indikationer (se bilaga I) ska ändras (i enlighet med ändringarna i produktinformationen som förklaras i bilaga III).
- c. Alla innehavare av godkännanden för försäljning ska genomföra riskminimeringsåtgärder.

2. Detaljerad förklaring av skillnaderna från rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC)

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i de övergripande vetenskapliga slutsatserna och skälen till rekommendation. CMD(h) fann dock att det behövde göras en mindre ändring av den föreslagna ordalydelsen i villkoren för godkännandena för försäljning (bilaga IV). CMD(h) föreslog att tiden förkortas för indragning av produkterna med endast obstetriska indikationer och för vilka återkallande är tillämpligt, för att säkerställa att omedelbara åtgärder sätts in för läkemedel utan godkännande för försäljning.

CMD(h):s överenskommelse

Efter att ha övervägt PRAC:s rekommendation av den 5 september 2013 i enlighet med artikel 107k.1 och 107k.2 i direktiv 2001/83/EG har CMD(h) nått en överenskommelse om ändring eller i förekommande fall återkallande av villkoren för godkännanden för försäljning av läkemedel innehållande terbutalin, salbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol och isoxxsuprin, där de relevanta avsnitten i produktresumén och bipacksedeln finns i bilaga III och på de villkor som står i bilaga IV.

Tidtabellen för genomförandet av överenskommelsen fastställs i bilaga V.