

## **Příloha I**

**Seznam názvů léčivých přípravků, lékové formy, koncentrace, způsoby podání, držitelé rozhodnutí o registraci v členských státech**

<b>Členský stát</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Belgie	SCS Boehringer Ingelheim SA Avenue Ariane 16 B-1200 Woluwe-Saint-Lambert Belgium	fenoterol	BEROTEC 0,5 MG/10 ML	0,5 mg/10 ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Německo	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim Germany	fenoterol	Partusisten intrapartal	0,025 mg/ml	Koncentrát pro injekční roztok	Intravenózní podání
Německo	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim Germany	fenoterol	Partusisten	0,5 mg/10 ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Německo	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim Germany	fenoterol	Partusisten	5 mg	Tableta	Perorální podání
Polsko	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa Poland	fenoterol	Fenoterol Teva	0,05 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Polsko	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A. ul. Grunwaldzka 189 60-322 Poznań Poland	fenoterol	Fenoterol GSK	5 mg	Tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Nizozemsko	Boehringer Ingelheim B.V. Comeniusstraat 6 1817 MS Alkmaar The Netherlands	fenoterol	Partusisten, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie 50 microgram/ml	0,05 mg/ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	Takeda Austria GmbH St.-Peter-Straße 25 A -4020 Linz Austria	hexoprenaline	Gynipral 25 µg - Konzentrat zur Infusionsbereitung	0,025 mg/5 ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Rakousko	Takeda Austria GmbH St.-Peter-Straße 25 A -4020 Linz Austria	hexoprenaline	Gynipral 10 µg / 2 ml - Ampullen	0,01 mg/2 ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Bulharsko	NYCOMED Austria GmbH St.-Peter-Straße 25 A -4020 Linz Austria	hexoprenaline	Gynipral	0,005 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Bulharsko	NYCOMED Austria GmbH St.-Peter-Straße 25 A -4020 Linz Austria	hexoprenaline	Gynipral	0,5 mg	Tableta	Perorální podání
Česká republika	Takeda Austria GmbH St.-Peter-Straße 25 A -4020 Linz Austria	hexoprenaline	GYNIPRAL 0,5 MG	0,5 mg	Tableta	Perorální podání
Česká republika	Takeda Austria GmbH St.-Peter-Straße 25 A -4020 Linz Austria	hexoprenaline	GYNIPRAL 10 MCG/2 ML	0,005 mg/ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání

<b>Členský stát</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Česká republika	Takeda Austria GmbH St.-Peter-Straße 25 A -4020 Linz Austria	hexoprenaline	GYNIPRAL 25 MCG KONCENTRÁT PRO PŘÍPRAVU INFÚZE	0,025 mg/5 ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Estonsko	NYCOMED Austria GmbH St.-Peter-Straße 25 A -4020 Linz Austria	hexoprenaline	GYNIPRAL	0,5 mg	Tableta	Perorální podání
Litva	NYCOMED Austria GmbH St.-Peter-Straße 25 A -4020 Linz Austria	hexoprenaline	Gynipral	0,5 mg	Tableta	Perorální podání
Litva	NYCOMED Austria GmbH St.-Peter-Straße 25 A -4020 Linz Austria	hexoprenaline	Gynipral	0,025 mg/5 ml	Koncentrát pro injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Litva	NYCOMED Austria GmbH St.-Peter-Straße 25 A -4020 Linz Austria	hexoprenaline	Gynipral	0,01 mg/2 ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Rumunsko	NYCOMED Austria GmbH St.-Peter-Straße 25 A -4020 Linz Austria	hexoprenaline	GYNIPRAL 0,5 mg	0,5 mg	Tableta	Perorální podání
Rumunsko	NYCOMED Austria GmbH St.-Peter-Straße 25 A -4020 Linz Austria	hexoprenaline	GYNIPRAL 10 µg/2 ml	0,01 mg/2 ml	Injekční roztok	Parenterální podání

<b>Členský stát</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyšlený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Itálie	Istituto Luso Farmaco d'Italia SpA Via W. Tobagi 8 20068 Peschiera Borromeo (MI) Italy	isoxsuprine	VASOSUPRINA ILFI	10 mg/2 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání, intravenózní podání
Itálie	Istituto Luso Farmaco d'Italia SpA Via W. Tobagi 8 20068 Peschiera Borromeo (MI) Italy	isoxsuprine	VASOSUPRINA RETARD	30 mg	Tableta s řízeným uvolňováním	Perorální podání
Portugalsko	Tecnifar - Indústria Técnica Farmacêutica, S.A. Rua Tierno Galvan Amoreiras Torre 3 - 12, 1099-036 Portugal	isoxsuprine	Dilum Retard	30 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání

<b>Členský stát</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyšlený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Belgie	EUMEDICA N.V. Av. Winston Churchill 67 B-1180 Bruxelles Belgium	ritodrine	PRE-PAR 10 MG	10 mg	Tableta	Perorální podání
Belgie	EUMEDICA N.V. Av. Winston Churchill 67 B-1180 Bruxelles Belgium	ritodrine	PRE-PAR 50MG/5ML	50 mg/5 ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Řecko	Galenica SA 4, Eleftherias Street Kifisia 14564 Greece	ritodrine	YUTOPAR	10 mg	Tableta	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Řecko	Galenica SA 4, Eleftherias Street Kifisia 14564 Greece	ritodrine	YUTOPAR	50 mg/5 ml	Injekční roztok	Intravenózní podání; intramuskulární podání
Itálie	Istituto Luso Farmaco d'Italia SpA Via W. Tobagi 8 20068 Peschiera Borromeo (MI) Italy	ritodrine	MIOLINE	10 mg/2 ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání
Itálie	Istituto Luso Farmaco d'Italia SpA Via W. Tobagi 8 20068 Peschiera Borromeo (MI) Italy	ritodrine	MIOLINE	10 mg	Tableta	Perorální podání
Itálie	Istituto Luso Farmaco d'Italia SpA Via W. Tobagi 8 20068 Peschiera Borromeo (MI) Italy	ritodrine	MIOLINE	50 mg/5 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Lucembursko	Eumedica S.A. Av. Winston Churchill 67 B-1180 Bruxelles Belgium	ritodrine	Pre-Par comprimés	10 mg	Tableta	Intravenózní podání
Lucembursko	Eumedica S.A. Av. Winston Churchill 67 B-1180 Bruxelles Belgium	ritodrine	Pre-Par solution injectable	50 mg/5 ml	Injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Španělsko	Laboratorio Reig Jofre SA. Gran Capita 10 Sant Joan Despi Barcelona 08970 Spain	ritodrine	PRE-PAR AMPOLLAS	10 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání; intramuskulární podání
Španělsko	Laboratorio Reig Jofre SA. Gran Capita 10 Sant Joan Despi Barcelona 08970 Spain	ritodrine	PRE-PAR 10 mg COMPRIMIDOS	10 mg	Tableta	Perorální podání

<b>Členský stát</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Belgie	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A./N.V. Site Apollo, 2-4-6 B-1300 Wavre Belgium	salbutamol	VENTOLIN POUR PERFUSION I.V.	5 mg	Injekční roztok	Intravenózní podání
Belgie	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A./N.V. Site Apollo, 2-4-6 B-1300 Wavre Belgium	salbutamol	VENTOLIN I.M.-S.C.	0,5 mg	Injekční roztok	Intramuskulární podání; subkutánní podání
Belgie	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A./N.V. Site Apollo, 2-4-6 B-1300 Wavre Belgium	salbutamol	VENTOLIN 4MG	4 mg	Perorální roztok	Perorální podání
Belgie	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A./N.V. Site Apollo, 2-4-6 B-1300 Wavre Belgium	salbutamol	VENTOLIN 2 MG	2 mg	Injekční roztok - lahvička	Perorální podání
Kypr	Remedica Ltd Aharnon Street Industrial Estate 3508 Lemesos Cyprus	salbutamol	SALBUTAMOL tablets 4 mg	4 mg	Tableta	Perorální podání
Dánsko	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykær 68 DK-2605 Brøndby Denmark	salbutamol	Ventoline	0,5 mg/ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání; subkutánní podání
Dánsko	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykær 68 DK-2605 Brøndby Denmark	salbutamol	Ventoline	1 mg/ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Francie	Laboratoire GlaxoSmithKline 100, route de Versailles 78163 Marly-le-Roi Cedex France	salbutamol	SALBUMOL 0,5 mg/1 ml, solution for injection	0,5 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání; intramuskulární podání; subkutánní podání
Francie	Laboratoire GlaxoSmithKline 100, route de Versailles 78163 Marly-le-Roi Cedex France	salbutamol	SALBUMOL 1 mg, suppository	1 mg	Čípek	Rektální podání
Francie	Laboratoire GlaxoSmithKline 100, route de Versailles 78163 Marly-le-Roi Cedex France	salbutamol	SALBUMOL 2 mg tablet	2 mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Laboratoire GlaxoSmithKline 100, route de Versailles 78163 Marly-le-Roi Cedex France	salbutamol	SALBUMOL FORT 5 mg / 5 ml solution for infusion	5 mg/ 5ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Francie	MYLAN SAS 117, allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	salbutamol	SALBUTAMOL MYLAN 5 mg/5 ml, solution for infusion	5 mg/5 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Francie	Laboratoire Renaudin Z A. Errobi Itxassou 64250 Cambo les Bains France	salbutamol	SALBUTAMOL RENAUDIN 5 mg/5 ml, Solution for infusion	5 mg/5 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Irsko	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ireland	salbutamol	Ventolin 500 micrograms/ml Solution for Injection	0,5 mg/ml	Injekční roztok	Subkutánní, intramuskulární, intravenózní



<b>Členský stát</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Irsko	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ireland	salbutamol	Ventolin 1mg/ml Concentrate for Solution for Intravenous Infusion	1 mg/ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Litva	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Karolkowa 22/24 01-207 Warszawa Poland	salbutamol	SALBUTAMOL WZF Polfa	2 mg	Tableta	Perorální podání
Litva	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Karolkowa 22/24 01-207 Warszawa Poland	salbutamol	SALBUTAMOL WZF Polfa	4 mg	Tableta	Perorální podání
Lucembursko	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A./N.V. Site Apollo, 2-4-6 B-1300 wavre Belgium	salbutamol	Ventolin comprimés	2 mg	Tableta	Perorální podání
Lucembursko	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A./N.V. Site Apollo, 2-4-6 B-1300 wavre Belgium	salbutamol	Ventolin comprimés	4 mg	Tableta	Perorální podání
Lucembursko	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A./N.V. Site Apollo, 2-4-6 B-1300 wavre Belgium	salbutamol	Ventolin solution injectable	0,5 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání

<b>Členský stát</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Lucembursko	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A./N.V. Site Apollo, 2-4-6 B-1300 wavre Belgium	salbutamol	Ventolin solution à diluer pour perfusion	5 mg/5 ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
Polsko	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Karolkowa 22/24 01-207 Warszawa Poland	salbutamol	Salbutamol WZF	0,5 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání; intramuskulární podání; subkutánní podání
Polsko	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Karolkowa 22/24 01-207 Warszawa Poland	salbutamol	Salbutamol WZF	2 mg	Tableta	Perorální podání
Polsko	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Karolkowa 22/24 01-207 Warszawa Poland	salbutamol	Salbutamol WZF	4 mg	Tableta	Perorální podání
Portugalsko	Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés, Lisbon Portugal	salbutamol	ventilan	4 mg	Tableta	Perorální podání

<b>Členský stát</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Portugalsko	Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés, Lisbon Portugal	salbutamol	ventilan	5 mg/5 ml	Infuzní roztok	Intravenózní podání
Portugalsko	Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3 - Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés, Lisbon Portugal	salbutamol	ventilan	0,5 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání; subkutánní podání; intramuskulární podání
Rumunsko	GLAXO WELLCOME UK Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN United Kingdom	salbutamol	VENTOLIN®, soluție injectabilă, 0,5 mg/ml	0,5 mg/ml	Injekční roztok	Parenterální podání
Slovenská republika	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Karolkowa 22/24 01-207 Warszawa Poland	salbutamol	Salbutamol WZF Polfa 2 mg	2 mg	Tableta	Perorální podání
Slovenská republika	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Karolkowa 22/24 01-207 Warszawa Poland	salbutamol	Salbutamol WZF Polfa 4 mg	4 mg	Tableta	Perorální podání

<b>Členský stát</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Slovensko	GSK d.o.o. Cvetkova ulica 29 1000 Ljubljana Slovenija	salbutamol	Ventolin 2 mg tablete	2 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	Actavis UK Limited Whiddon Valley Barnstaple North Devon EX32 8NS United Kingdom	salbutamol	Salbutamol Tablets BP 2mg	2 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	Actavis UK Limited Whiddon Valley Barnstaple North Devon EX32 8NS United Kingdom	salbutamol	Salbutamol Tablets BP 4mg	4 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	Teva UK Limited Bampton Road Hampden Park Eastbourne East Sussex BN22 9AG United Kingdom	salbutamol	Asmaven 2 / Salbutamol Tablets BP 2mg	2 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	Teva UK Limited Bampton Road Hampden Park Eastbourne East Sussex BN22 9AG United Kingdom	salbutamol	Asmaven 4 / Salbutamol Tablets BP 4mg	4 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	Glaxo Wellcome UK Limited Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT United Kingdom	salbutamol	Ventolin Solution for Intravenous Infusion	1 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání; subkutánní podání

<b>Členský stát</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyslený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Rakousko	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Austria	terbutaline	Bricanyl 0,5 mg - Ampullen	0,5 mg/ml	Injekční roztok	Subkutánní podání, intravenózní podání
Kypr	Medochemie Ltd 1-10 Constantinoupoleos Street 3505 Lemesos Cyprus	terbutaline	ATALINE tablets 2.5 mg	2,5 mg	Tableta	Perorální podání
Kypr	Medochemie Ltd 1-10 Constantinoupoleos Street 3505 Lemesos Cyprus	terbutaline	ATALINE syrup 1.5 mg/5 ml	1,5 mg/5 ml	Sirup	Perorální podání
Francie	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison Cedex France	terbutaline	BRICANYL 0.5 mg/1 ml Solution for injection	0,5 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání, subkutánní podání
Maďarsko	AstraZeneca Kft. Bocskai út 134-146. Budapest 1113 Hungary	terbutaline	Bricanyl 0,5 mg/ml oldatos injekció	0,5 mg/ml	Injekční/ infuzní roztok	Intravenózní podání
Irsko	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton, LU1 3LU United Kingdom	terbutaline	Bricanyl 500 micrograms/ml solution for injection or infusion	0,5 mg/ml	Injekční/ infuzní roztok	Subkutánní, intramuskulární, intravenózní podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	INN	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Norsko	AstraZeneca AS Innspurten 15 0663 Oslo Norway	terbutaline	Bricanyl	0,5 mg/ml	Injekční roztok	Parenterální podání
Norsko	AstraZeneca AS Innspurten 15 0663 Oslo Norway	terbutaline	Bricanyl	0,3 mg/ml	Perorální roztok	Perorální podání
Norsko	AstraZeneca AS Innspurten 15 0663 Oslo Norway	terbutaline	Bricanyl	5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Norsko	AstraZeneca AS Innspurten 15 0663 Oslo Norway	terbutaline	Bricanyl Depot	7,5 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Švédsko	AstraZeneca AB SE - 151 85 Södertälje Sweden	terbutaline	Bricanyl®	0,5 mg/ml	Injekční roztok Koncentrát pro injekční roztok	Intravenózní podání
Švédsko	AstraZeneca AB SE - 151 85 Södertälje Sweden	terbutaline	Bricanyl®	0,3 mg/ml	Perorální roztok	Perorální podání
Velká Británie	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton, LU1 3LU United Kingdom	terbutaline	Bricanyl Injection	0,5 mg/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání, intramuskulární podání, subkutánní podání

<b>Členský stát</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>INN</b>	<b>Smyšlený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Velká Británie	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton, LU1 3LU United Kingdom	terbutaline	Bricanyl Tablets 5 mg	5 mg	Tableta	Perorální podání
Velká Británie	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton, LU1 3LU United Kingdom	terbutaline	Bricanyl Syrup	0,3 mg/ml	Perorální roztok	Perorální podání

## **Příloha II**

**Vědecké závěry a zdůvodnění zrušení nebo případně změny podmínek rozhodnutí o registraci a podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru PRAC**



## **Vědecké závěry a zdůvodnění zrušení nebo případně změny podmínek rozhodnutí o registraci a podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru PRAC**

Skupina CMDh zvážila níže uvedené doporučení výboru PRAC ze dne 5. září 2013 s ohledem na léčivé přípravky obsahující terbutalin, salbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol nebo isoxsuprin.

### **1. Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků obsahujících terbutalin, salbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol nebo isoxsuprin výborem PRAC (viz příloha I)**

Po vyhodnocení údajů vyplývajících z činností v rámci farmakovigilance informovalo Maďarsko dne 27. listopadu 2012 Evropskou agenturu pro léčivé přípravky podle článku 31 směrnice 2001/83/ES o svých obavách, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících krátkodobě působící beta-agonisty (SABA) registrovaných v porodnických indikacích není vzhledem k hlášeným kardiovaskulárním příhodám nadále příznivý. Maďarsko bylo toho názoru, že je v zájmu Unie předat tuto záležitost výboru PRAC, a vyjádřilo obavu s ohledem na dávkování a upozornění uvedená v informacích o přípravku.

Všechny léky ze skupiny krátkodobě působících beta-agonistů (SABA) (známých také jako betamimetika), tedy salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin nebo isoxsuprin, jsou registrovány na základě vnitrostátních postupů a na trhu jsou v EU od 60. let 20. století.

Registrované porodnické indikace přípravků ze skupiny SABA se v rámci členských států liší. Registrované porodnické indikace zahrnují předčasný porod, tokolýzu (u některých přípravků je použití omezeno na konkrétní týdny těhotenství, ale u jiných není konkrétní období těhotenství specifikováno), obrat zevními hmaty (ECV) a nadměrné děložní kontrakce. U fenoterolu je také uveden popis neodkladného použití v indikacích, jako je dystokie v dilatačním a vypuzovacím stádiu porodu (např. hyperaktivita dělohy nebo spasmus objevující se buď spontánně, nebo v důsledku mechanické obstrukce či nadměrné stimulace přípravky s oxytocinem), intrauterinní asfyxie (na niž ukazují příznaky jako zpomalování fetální tepové frekvence nebo počínající až mírná fetální acidóza), neodkladné stavy v porodnictví (například prolaps pupečníku nebo hrozící děložní ruptura), relaxace dělohy u akutních indikací, např. u císařského řezu. Mezi indikace tablet s isoxsuprinem a hexoprenalinem patří také „hrozící potrat“ a podávání přípravku v rámci prevence porodu. Obě lékové formy hexoprenalinu jsou také indikovány k imobilizaci dělohy před cerklážním chirurgickým výkonem, během něj a po něm.

Během tohoto přezkoumání byly hodnoceny údaje z klinických studií, zpráv z období po uvedení přípravku na trh a z publikované literatury včetně relevantních léčebných pokynů. Do tohoto hodnocení byly zařazeny perorální a parenterální lékové formy a čípky. V porodnických indikacích nejsou registrovány žádné lékové formy k inhalaci.

### **Bezpečnost**

Předchozí přezkoumání bezpečnosti upozornilo ve spojení s použitím přípravků ze skupiny SABA v porodnických indikacích na riziko ischemie myokardu a na to, že tyto léčivé přípravky by u tokolýzy i dalších porodnických indikací měly být používány obezřetně. V rámci tohoto přezkoumání výborem PRAC byly hodnoceny veškeré existující údaje týkající se bezpečnosti a kardiovaskulárních příhod při použití v těchto indikacích a výsledky přezkoumání jsou shrnuty níže.

### Salbutamol

Přezkoumání veškerých kardiovaskulárních příhod u salbutamolu ukázalo, že tato léčivá látka může navodit závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody, které mohou mít za následek smrt matky a/nebo plodu. Bylo zjištěno celkem 98 hlášení zahrnujících kardiovaskulární příhody, přičemž ve většině případů se jednalo o srdeční arytmie, např. tachykardie nebo palpitace. Dvě zprávy o tachykardii popisují další vývoj a tyto případy byly fatální. Vyskytla se řada hlášení plicního edému, který k příhodám přispíval, a jeden případ uváděl plicní edém v souvislosti s kardiomegalií po pětitýdenní kúře tablet při selhání tokolýzy. U dvou případů tokolýzy udržované pouze pomocí čípků byl také hlášen rozvoj plicního edému. Výbor PRAC konstatoval výskyt osmi fatálních událostí u dětí, z nichž dvě nastaly v souvislosti s plicním edémem a kardiovaskulárními příhodami. Mnoho z těchto zpráv se objevilo v souvislosti s intravenózním (i.v.) i perorálním salbutamolem; zdá se tedy, že tyto nežádoucí příhody nebyly specifické pro konkrétní lékovou formu.

### Fenoterol

Přezkoumání údajů týkajících se bezpečnosti fenoterolu ukázalo, že v klinických studiích byly často hlášeny kardiovaskulární příhody ve smyslu tachykardie a palpitací, které jsou uváděny jako velmi časté nežádoucí účinky tohoto léčiva. V 10 klinických studiích zahrnujících 425 těhotných žen byl hlášen pouze jeden případ anginy pectoris a jeden případ arytmie. Ve zprávách z klinických studií dostupných držiteli rozhodnutí o registraci nebyl hlášen infarkt myokardu ani závažné arytmie. Přibližně 9 % z 425 žen v těchto studiích bylo vystaveno perorální lékové formě a s perorální lékovou formou léčiva byla spojena přibližně 2 % uváděných nežádoucích příhod. Přibližně 2/3 nežádoucích příhod spojených s perorální lékovou formou tvořily tachykardie, palpitace a změny krevního tlaku.

### Terbutalin

Byly hodnoceny údaje týkající se bezpečnosti z klinických studií držitele rozhodnutí o registraci a z metaanalýz dobře navržených klinických studií. Tyto údaje nicméně poskytly pouze omezené množství informací o bezpečnosti. Hibbard (1996) provedl studii případů a kontrol za účelem zkoumání, zda existuje spojitost mezi dlouhodobým perorálním užíváním terbutalinu a peripartální kardiomyopatií. U čtyř pacientek bez preexistující patologie srdce se peripartální kardiomyopatie rozvinula během dlouhodobé perorální léčby terbutalinem s různou dobou trvání léčby (9,5 až 53 dní). I po korekci na možné zkreslující proměnné zůstal vztah mezi dlouhodobou terapií předčasného porodu perorálním terbutalinem a následnou peripartální kardiomyopatií významný.

Publikované studie přinášejí rozporuplné výsledky a interpretace bezpečnosti terbutalinu (a beta-agonistů) u tokolýzy. Dobře je zdokumentován výskyt typických nežádoucích účinků charakteristických pro stimulaci beta receptorů v rozsahu od mírného a přechodného dyskomfortu až po závažné kardiovaskulární nežádoucí účinky vyžadující okamžitý lékařský zásah, např. v případě arytmií nebo plicního edému. V rámci těchto studií neexistují téměř žádné důkazy o úmrtí matek a existuje velmi omezené množství údajů o nepříznivých výsledcích u plodu (např. tachykardie, hyperinzulinemie).

Držitel rozhodnutí o registraci identifikoval osm případů neonatálních/fetálních úmrtí včetně potratů. Informace o fatálních stavech u plodů nebo novorozenců nebyly dostatečné pro odvození jakýchkoli závěrů v souvislosti s nitroděložní expozicí terbutalinu. Předčasný porod je navíc uznávaný rizikový faktor neonatální morbidit a mortality.

Bez ohledu na tyto skutečnosti bylo v rámci EudraVigilance zjištěno 18 závažných kardiovaskulárních případů, které ukazují, že závažné kardiovaskulární komplikace se nerozvinuly pouze u predisponovaných, ale i u jinak zdravých žen. To opět ukazuje na význam pečlivého lékařského sledování během terapie a zpochybňuje to bezpečnost ambulantní tokolýzy terbutalinem.

### Ritodrin

Použití ritodrinu je spojeno s rizikem závažné srdeční a plicní dysfunkce (vzácně infarktu myokardu), poruch glykemie a koncentrace draslíku v krvi, gastrointestinálních poruch, třesu, bolesti hlavy a erytému. Vzácněji byly popsány případy úzkosti, závratí, krevních dyskrazií, rabdomyolýzy, závažných kožních nežádoucích účinků (SCAR) a anafylaktického šoku. Zdá se, že závažnost nežádoucích účinků se přímo vztahuje k dávce ritodrinu podávané pacientce, ale také k době trvání léčby, protože většina život ohrožujících nežádoucích účinků se objevila po dlouhodobém podávání ritodrinu (>72 hodin až měsíce).

V letech 2002–2012 bylo hlášeno celkem 210 případů včetně minimálně jedné nežádoucí příhody po léčbě ritodrinem. Tyto případy nežádoucích příhod na terapii ritodrinem zahrnovaly jak dobře dokumentované kazuistiky z literatury, tak případy, které zaznamenal držitel rozhodnutí o registraci ze spontánního hlášení od zdravotnického personálu nebo zdravotnických orgánů. S výjimkou zpráv o rabdomyolýze a závažných kožních nežádoucích účincích byly případy většinou v souladu se známým bezpečnostním profilem ritodrinu.

### Hexoprenalin

Podle publikovaných studií je intravenózní podávání hexoprenalinu velmi často doprovázeno výskytem nežádoucích účinků léčivého přípravku. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem po intravenózním podání hexoprenalinu je tachykardie u matky. Běžně se také vyskytuje hypotenze, palpitace, třes, návaly tepla, pocení, bolest hlavy a nevolnost u matky. Individuálně byly zaznamenány závažnější nežádoucí účinky léčivého přípravku, jako bolest na hrudi, dušnost, ileus, ztráta vědomí, arytmie a bylo také hlášeno několik případů plicního edému (čtyři v publikaci od Van Iddenkinge a kol. 1991, jeden v databázi EV, čtyři ve zprávách PSUR). Na rozdíl od jiných přípravků ze skupiny SABA nebyla po podání hexoprenalinu kvůli tokolýze hlášena žádná fatální událost u matky ani žádný případ infarktu myokardu.

Pro perorální hexoprenalin je k dispozici velmi málo údajů týkajících se bezpečnosti. Vyskytl se jeden hlášený případ děložního krvácení, ten byl ale zkeslen souběžným patologickým stavem dělohy.

### Isoxsuprin

Pro isoxsuprin byl vytvořen souhrn údajů z období po uvedení přípravku na trh z let 2000 až 2013; pro i.v. přípravek nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky a byly hlášeny tři nezávažné příhody. U perorálních tablet byly hlášeny tři závažné nežádoucí příhody (ztráta vědomí, trismus a závažná kožní reakce) a šest nezávažných nežádoucích příhod.

### *Celkové závěry ohledně bezpečnosti*

Na základě veškerých dostupných údajů u všech přípravků ze skupiny SABA zahrnutých do tohoto přezkoumání (terbutalinu, salbutamolu, hexoprenalinu, ritodrinu, fenoterolu, isoxsuprinu) existují důkazy o tom, že perorální lékové formy i čípky jsou spojeny se závažnými a na dávce závislými nežádoucími příhodami.

U injekčních lékových forem existují obavy o bezpečnost při dlouhodobém užívání těchto léčivých látek v kontextu porodnických indikací, nicméně podání parenterálních lékových forem v porodnické indikaci tokolýzy v krátkodobém měřítku (maximálně 48 hodin) může být přínosné. Riziko pro matku i plod by mohlo být minimalizováno, kdyby léčivé látky podávali porodníci / kliničtí lékaři se zkušenostmi s používáním tokolytických přípravků.

Perorální lékové formy a čípky se používají k udržování tokolýzy po podání injekčních forem a vzhledem ke kardiovaskulárnímu bezpečnostnímu profilu je výbor PRAC toho názoru, že u těchto léčivých přípravků již není nadále prokázán příznivý poměr přínosů a rizik.

U parenterálních lékových forem výbor PRAC po zvážení veškerých dostupných údajů a specificky u léčby nekomplikovaného předčasného porodu doporučuje, aby byly tyto léčivé látky podávány v rámci krátkodobé léčby (maximálně 48 hodin) mezi 22. a 37. týdnem těhotenství u pacientek bez zdravotní nebo porodnické kontraindikace tokolytické léčby. U těchto injekčních lékových forem by navíc měly být poskytnuty specifické pokyny ohledně metody podání. Léčba by měla probíhat v zařízení adekvátně vybaveném pro provádění nepřetržitého monitorování zdravotního stavu matky i plodu. Přípravky by se měly podávat co nejdříve po diagnóze předčasného porodu a po posouzení pacientky za účelem vyloučení veškerých kontraindikací použití. To by mělo zahrnovat vhodné posouzení kardiovaskulárního stavu pacientky pomocí monitorování elektrokardiogramu (EKG) po celou dobu léčby za účelem zjištění časného nástupu kardiovaskulárních příhod a další minimalizace rizika závažné kardiovaskulární příhody. Přípravky ze skupiny SABA by neměly být užívány u žen s onemocněním srdce v anamnéze nebo u takových stavů matky či plodu, u kterých je prodloužení těhotenství nebezpečné. Pro prevenci rizika plicního edému u matky je nezbytná pečlivá kontrola úrovně hydratace.

Použití přípravků ze skupiny SABA u naléhavých stavů a pro umožnění obratu zevními hmaty je podporováno, protože se jedná o omezenou dobu trvání použití a minimální dávkování, a z bezpečnostního pohledu by tyto indikace měly být zachovány všude tam, kde jsou registrovány.

## Účinnost

Salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin nebo isoxsuprin jsou v porodnických indikacích registrovány od 60. let 20. století.

V tomto přezkoumání byly zohledněny údaje dostupné z klinických studií, zpráv z období po uvedení přípravku na trh a z literatury. Výbor PRAC zjistil, že u perorální lékové formy a u čípků jsou údaje týkající se účinnosti silně omezené, a vzal na vědomí nově dostupné údaje a/nebo současné lékařské znalosti ohledně použití těchto přípravků v porodnických indikacích. Po zvážení profilu kardiovaskulárních nežádoucích účinků spojeného s použitím těchto léčivých přípravků v porodnických indikacích výbor PRAC dospěl k závěru, že perorální lékové formy a čípky by se již neměly k tlumení děložních kontrakcí používat. Některé z přípravků pro perorální použití nebo čípků, na které tento postup odkazuje, jsou registrovány pouze v porodnických indikacích. Odstranění těchto indikací dle doporučení výboru PRAC povede ke zrušení rozhodnutí o registraci těchto přípravků. Výbor PRAC doporučuje u těchto specifických přípravků jejich stažení.

Dostupné údaje ukázaly, že injekční formy jsou účinné při krátkodobém potlačování porodních kontrakcí (do 48 hodin). U těchto indikací, které zahrnují krátkodobou léčbu nekomplikovanou tokolýzou, výbor PRAC doporučil, aby byly parenterální přípravky podávány pouze krátkodobě (maximálně 48 hodin) v porodnických indikacích u pacientek mezi 22. a 37. týdnem těhotenství. Doba trvání léčby by neměla překročit 48 hodin, protože údaje ukazují, že hlavním účinkem tokolytické terapie je oddálení porodu po dobu až 48 hodin. Toto oddálení je možné použít k podání glukokortikoidů nebo k zavedení dalších známých opatření pro zlepšení perinatálního zdravotního stavu. Výbor PRAC rovněž doporučil, aby použití parenterálních lékových forem u obratu zevními hmaty a v neodkladných situacích bylo považováno za přínosné tam, kde jsou tyto indikace již registrovány.

Ohledně období nejnižší gestační viability vzal výbor PRAC v úvahu epidemiologický přehled porodnických zásahů v evropských zemích (Kollée a kol., 2009) a novější přehled v USA (Kyser a kol., 2012), které naznačují, že toto období se pohybuje mezi 22 a 24 týdny. Pro snadnější optimalizaci bezpečného a účinného použití by proto měla indikace odrážet i gestační stáří.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že přínosy injekčních forem převyšují při omezených podmínkách použití kardiovaskulární rizika: tyto léčivé látky by měly být podávány v rámci krátkodobé léčby (maximálně 48 hodin) mezi 22. a 37. týdnem těhotenství u pacientek bez lékařské nebo porodnické kontraindikace tokolytické terapie.

V rámci opatření pro minimalizaci rizik navrhl výbor PRAC revidované indikace parenterálních lékových forem zohledňující veškeré dostupné údaje a objasňující podmínky, za kterých jsou tyto přípravky indikovány. Použití by mělo být kontraindikováno u pacientek s gestačním stářím pod 22 týdnů, u pacientek s preexistující ischemickou chorobou srdeční nebo u pacientek s významnými rizikovými faktory ischemické choroby srdeční a u pacientek s hrozícím potratem během prvního a druhého trimestru těhotenství. Výbor také zdůraznil, že u pacientek dostávajících tyto parenterální léčivé přípravky je během léčby nutné nepřetržitě monitorovat krevní tlak, tepovou frekvenci, bilanci elektrolytů a tekutin, hladiny glukózy, laktátu a draslíku.

### **Poměr přínosů a rizik**

Vzhledem k výše konstatovaným skutečnostem dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik perorálních lékových forem a čípků není příznivý vzhledem k celkovým dostupným údajům týkajícím se bezpečnosti, zejména vzhledem k riziku závažných kardiovaskulárních příhod, i vzhledem k omezené účinnosti. Tyto léčivé přípravky by proto již neměly být v porodnických terapeutických indikacích indikovány. U těchto léčivých přípravků by měly být odpovídajícím způsobem aktualizovány informace o přípravku; tato rozhodnutí o registraci by proto měla být pozměněna. U přípravků, u kterých se perorální lékové formy a čípky používají pouze v porodnických indikacích, by měla být oprávnění zrušena a přípravky by měly být staženy z trhu.

Ohledně parenterálních léčivých přípravků obsahujících SABA (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin nebo isoxsuprin) v porodnických indikacích dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, protože přínosy i nadále převyšují rizika. U těchto indikací, které zahrnují krátkodobou léčbu nekomplikovanou tokolýzou, výbor PRAC doporučuje, aby byly parenterální přípravky podávány pouze krátkodobě (maximálně po dobu 48 hodin) u pacientek mezi 22. a 37. týdnem těhotenství. Výbor PRAC rovněž doporučil, aby použití parenterálních lékových forem u obratu zevními hmaty a v neodkladných situacích bylo považováno za přínosné tam, kde jsou tyto indikace již registrovány. U pacientek by po celou dobu léčby měly být pečlivě monitorovány příznaky kardiovaskulárních nežádoucích účinků. Parenterální léčivé přípravky obsahující SABA by měly být kontraindikovány u pacientek s gestačním stářím pod 22 týdnů, u pacientek s preexistující ischemickou chorobou srdeční nebo u pacientek s významnými rizikovými faktory ischemické choroby srdeční a u pacientek s hrozícím potratem během prvního a druhého trimestru těhotenství. Navíc je nutné nepřetržitě monitorovat krevní tlak, tepovou frekvenci, bilanci elektrolytů a tekutin, hladiny glukózy, laktátu a draslíku.

Výbor dospěl k závěru, že v rámci opatření pro další minimalizaci rizik je nutné informovat zdravotnické pracovníky o nových omezeních použití a požadavcích na monitorování, které byly zavedeny pro zajištění bezpečného používání parenterálních lékových forem v porodnických indikacích, a také o nepříznivém poměru přínosů a rizik u perorálních lékových forem a čípků v těchto indikacích.

## Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě údajů z farmakovigilančních studií pro léčivé přípravky obsahující krátkodobě působící beta-agonisty (SABA) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin nebo isoxsuprin) v porodnických indikacích (viz příloha I).
- Výbor přezkoumal veškeré dostupné údaje z klinických studií, farmakoepidemiologických studií, publikované literatury a zkušenosti z období po uvedení přípravku na trh týkající se bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících krátkodobě působící beta-agonisty (SABA) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin nebo isoxsuprin) v porodnických indikacích.
- Výbor je toho názoru, že přínosy parenterálních lékových forem léčivých přípravků obsahujících krátkodobě působící beta-agonisty (SABA) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin nebo isoxsuprin) v rámci porodnických indikací u krátkodobé léčby nekomplikovanou tokolýzou i nadále převyšují rizika.
- Výbor dále zdůraznil, že parenterální přípravky by měly být podávány pouze v rámci krátkodobé léčby (maximálně 48 hodin) v porodnických indikacích u pacientek mezi 22. a 37. týdnem těhotenství. U pacientek by po celou dobu léčby měly být pečlivě monitorovány příznaky kardiovaskulárních nežádoucích účinků.
- Výbor je toho názoru, že vzhledem k aktuálně dostupným údajům o bezpečnosti by pro udržení příznivého poměru přínosů a rizik měly být tyto parenterální léčivé přípravky obsahující SABA (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin nebo isoxsuprin) kontraindikovány u pacientek s gestačním stářím pod 22 týdnů, u pacientek s preexistující ischemickou chorobou srdeční nebo u pacientek s významnými rizikovými faktory ischemické choroby srdeční a u pacientek s hrozícím potratem v prvním a druhém trimestru těhotenství. Výbor také zdůraznil, že u pacientek dostávajících tyto parenterální léčivé přípravky je po celou dobu léčby nutné monitorovat krevní tlak, tepovou frekvenci, bilanci elektrolytů a tekutin, hladiny glukózy, laktátu a draslíku.
- U perorálních lékových forem a čípků vzhledem k veškerým dostupným údajům týkajícím se bezpečnosti, zejména ve spojitosti s rizikem závažných kardiovaskulárních příhod a velmi omezeným množstvím údajů o účinnosti, dospěl výbor PRAC v souladu se článkem 116 směrnice 2001/83/ES k závěru, že poměr přínosů a rizik není příznivý a že tyto léčivé přípravky by se v porodnických terapeutických indikacích již dále neměly indikovat.
- Výbor dospěl k závěru, že jsou nutná další opatření pro minimalizaci rizik, jako jsou informace pro zdravotnické pracovníky s cílem informovat o výsledku přezkoumání a o bezpečném použití parenterálních lékových forem v porodnických indikacích.

Výbor PRAC proto v souladu s článkem 31 a 32 směrnice 2001/83/ES doporučuje pro všechny léčivé přípravky uvedené v příloze I, pro něž jsou v příloze III doporučení uvedeny potřebné úpravy informací o přípravku, provést změnu podmínek rozhodnutí o registraci, případně zrušení registrace.

- a. U perorálních lékových forem a čípků, které jsou registrovány pouze v indikacích navržených k odstranění (v souladu se změnami v informacích o přípravku uvedenými v příloze III), by mělo být rozhodnutí o registraci zrušeno a přípravky by měly být v daných lhůtách staženy.

Podmínky případného zrušení rozhodnutí o registraci pro tyto léčivé přípravky jsou uvedeny v příloze IV.

- b. Veškerá další rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících SABA (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin nebo isoxsuprin) indikovaných v rámci tokolýzy a v dalších porodnických indikacích (viz příloha I) by měla být pozměněna (v souladu se změnami v informacích o přípravku uvedenými v příloze III).
- c. Všichni držitelé rozhodnutí o registraci by měli zavést opatření pro minimalizaci rizik.

## **2. Podrobné vysvětlení rozdílů oproti doporučení výboru PRAC**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s celkovými vědeckými závěry a odůvodněním doporučení. Skupina CMDh je nicméně toho názoru, že ve slovním odůvodnění podmínek registrace (příloha IV) je nutná drobná úprava. Pro zajištění rychlého postupu u přípravků bez registrace navrhla skupina CMDh zkrácení času pro stažení přípravků, které mají pouze porodnické indikace a na které se vztahuje zrušení.

## **Dohoda koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh)**

Skupina CMDh po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 5. září 2013 podle čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES dosáhla shody ohledně změny, případně zrušení rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující terbutalin, salbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol nebo isoxsuprin, pro které jsou v příloze III uvedeny odpovídající body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace, za předpokladu, že budou dodrženy podmínky uvedené v příloze IV.

Harmonogram plnění dohody je uveden v příloze V.

### **Příloha III**

#### **Doplnění k odpovídajícím bodům souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace**

Poznámka:

Tento Souhrn údajů o přípravku, označení na obalech a příbalová informace jsou výsledkem procedury přezkoumání.

Informace o přípravku může být dále podle potřeby aktualizována kompetentní autoritou členské země v součinnosti s referenční členskou zemí a v souladu s postupy popsány v kapitole 4 oddílu III Směrnice 2001/83/ES.



## **A. Perorální léčivé přípravky a čípky**

*[U všech perorálních lékových forem a čípků (viz Příloha I) je nutné vymazat z informací o přípravku indikace pro porodnictví.]*

*Dále je nutné odstranit jakékoliv odkazy na porodnické indikace ze všech ostatních bodů informací o přípravku, např. z bodu 4.2 „Dávkování a způsob podání“ Souhrnu údajů o přípravku, stejně tak i odkazy na porodnické indikace v příbalové informaci]*

## **B. Parenterální léčivé přípravky k porodnickým indikacím**

*[Existující informace o přípravku je nutné doplnit (vložit, nahradit nebo vymazat text podle potřeby), který bude reflektovat odsouhlasené znění uvedené níže]*

### **I. Souhrn údajů o přípravku**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

*[Současně schválené porodnické indikace mají být vymazány a nahrazeny následujícím textem:]*

##### **Pro krátkodobé vedení nekomplikovaného předčasného porodu**

K zastavení porodu mezi 22. a 37. gestačním týdnem u pacientek bez lékařských nebo porodnických kontraindikací pro tokolytickou léčbu.

*[Následující porodnické indikace budou zachovány pouze, pokud jsou již schváleny]*

##### **Obrat hlavy plodu vnějšími hmaty.**

**Záchranné použití** za specifických podmínek.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

*[Následující text má být vložen do tohoto bodu]*

[...]

### **V krátkodobém vedení nekomplikovaného předčasného porodu.**

Léčba přípravkem <smyslený název> má být zahajována pouze porodníkem/lékařem se zkušenostmi s podáváním tokolytik. Léčba má být prováděna v zařízeních adekvátně vybavených k použití průběžného monitorování zdravotního stavu matky i plodu.

Délka léčby nemá překročit 48 hodin, neboť dostupné údaje ukazují, že hlavní účinek tokolytické léčby je v oddálení porodu až o 48 hodin; v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn statisticky významný vliv na perinatální mortalitu a morbiditu. Krátkodobého oddálení lze využít k využití dalších opatření, která jsou známa tím, že zlepšují perinatální zdravotní stav.

Přípravek <smyslený název> je třeba podat co nejdříve po diagnostikování předčasného porodu a po zhodnocení stavu pacientky z pohledu kontraindikací použití SABA (krátkodobě působící beta agonisté) (viz bod 4.3). To zahrnuje adekvátní posouzení kardiovaskulárního stavu pacientky doplněného vyšetřením kardiorepirační funkce a monitorováním EKG v průběhu léčby (viz bod 4.4).

*[Detaily o dávce a rychlosti infuze je třeba upravit podle specifických požadavků u jednotlivých léčivých látek, tj. ponechat tak, jak je dáno pro přípravek. Jakýkoliv odkaz na kontinuální perorální udržovací léčbu je nutné odstranit.]*

**Zvláštní upozornění pro infuzi:** Dávku je nutné upravit individuálně s odkazem na potlačení kontrakcí, zvýšení tepové frekvence a změny krevního tlaku, které jsou limitujícími faktory. Tyto parametry je nutné pečlivě sledovat v průběhu léčby. Nemá být překročena maximální tepová frekvence u matky 120 tepů/min.

Zásadní při prevenci rizika plicního edému u matky je pečlivá kontrola úrovně hydratace (viz bod 4.4). Objem roztoku, ve kterém je podávána léčivá látka má být minimální. Má být použito infuzní zařízení s kontrolou, nejlépe infuzní pumpa s injekční stříkačkou.

[...]

#### **4.3 Kontraindikace**

*[V tomto bodě má být vložen následující text]*

[...]

Přípravek <smyslený název> je kontraindikován v následujících situacích:

- jakákoli situace při gestačním věku < 22 týdnů.
- u pacientek s ischemickou chorobou srdeční v anamnéze nebo u pacientek s významnými rizikovými faktory pro ischemickou chorobu srdeční, vzhledem k tomu, že se jedná o tokolytikum.
- hrozící potrat v průběhu 1. a 2. trimestru těhotenství.
- jakákoli situace na straně matky nebo plodu, kdy je prodloužení těhotenství rizikové, např. závažná toxémie, nitroděložní infekce, vaginální krvácení v důsledku vcestné placenty, eklampsie nebo závažná preeklampsie, ruptura placenty nebo komprese pupeční šňůry.
- nitroděložní úmrtí plodu, známá letální vrozená nebo letální chromozomová malformace.

Přípravek <smyslený název> je též kontraindikován v jakékoli existující medicínské situaci, kdy má betamimetikum nežádoucí vliv, např. plicní hypertenze a srdeční poruchy jako je hypertrofická obstrukční kardiomyopatie nebo jiný typ obstrukce výtoku z levé komory srdeční, např. aortální stenóza.

[...]

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

[V tomto bodě má být vložen následující text]

[...]

##### Tokolýza

Jakékoli rozhodnutí o zahájení léčby přípravkem <smyslený název> má být učiněno na podkladě zvážení rizika a prospěchu z léčby.

Léčba má být vedena pouze v zařízení adekvátně vybaveném ke kontinuálnímu monitorování zdravotního stavu matky i plodu. Tokolýza betamimetiky se nedoporučuje, pokud již došlo k ruptuře membrán nebo dilataci děložního hrdla nad 4 cm.

Přípravek <smyslený název> má být při tokolýze používán opatrně a v průběhu léčby mají být sledovány kardiopirační funkce a monitorováno EKG.

U matky, a pokud je to možné/vhodné, též u plodu, musí být neustále zajištěno monitorování následujících parametrů:

- krevní tlak a srdeční frekvence
- EKG
- elektrolytová a tekutinová rovnováha – k monitorování plicního edému
- hladina glukosy a laktátu – zvláště u pacientek diabetiček
- hladina draslíku – použití betamimetik je spojeno se snížením hladiny draslíku v séru, které zvyšuje riziko arytmií (viz bod 4.5).

Léčba má být přerušena, jakmile se objeví známky ischemie myokardu (např. bolest na hrudi nebo změny EKG).

Přípravek <smyslený název> se nemá používat jako tokolytikum u pacientek s významnými rizikovými faktory, nebo podezřením na jakékoli srdeční poruchy (např. tachyarytmie, srdeční selhání, nebo chlopenní vady; viz bod 4.3). V případě předčasného porodu u pacientky s anamnézou či podezřením na onemocnění srdce má vhodnost léčby před zahájením infuzní léčby přípravkem <smyslený název> posoudit zkušený kardiolog.

##### Plicní edém

V průběhu léčby nebo po léčbě předčasného porodu betamimetiky byly u matky hlášeny plicní edém a ischemie myokardu, a proto má být věnována náležitá pozornost rovnováze tekutin a funkci kardiopiračního systému. Pacientky s dispozicí zahrnující vícečetné těhotenství, retenci tekutin, probíhající infekcí a preeklapsií mohou mít zvýšené riziko vývoje plicního edému. Podání přípravku infuzní pumpou s injekční stříkačkou ve srovnání s podáním i.v. infuzí může omezit riziko přetížení tekutinami. Pokud dojde k rozvoji příznaků plicního edému nebo ischemii myokardu, je třeba uvažovat o přerušení léčby (viz body 4.2 a 4.8).

### *Krevní tlak a srdeční frekvence*

Infuze betamimetik je obvykle doprovázena zvýšením srdeční frekvence na straně matky v rozsahu 20 až 50 tepů za minutu. Srdeční frekvenci matky je nutné monitorovat a je třeba reagovat na vzestup frekvence snížením dávky nebo ukončením podávání je třeba posuzovat individuálně. Obecně nemá srdeční frekvence matky přesáhnout ustálenou frekvenci 120 tepů za minutu.

V průběhu infuze může krevní tlak mírně poklesnout; pokles je větší u diastolického než u systolického krevního tlaku. Pokles diastolického krevního tlaku je obvykle v rozmezí 10 až 20 mm Hg. Vliv infuze na srdeční frekvenci plodu je méně vyznačen, ale může se objevit zvýšení frekvence až o 20 tepů za minutu.

Ke snížení rizika hypotenze ve spojitosti s tokolytickou léčbou je třeba věnovat zvláštní pozornost nechtěné kompresi dolní duté žíly polohováním pacientky na levém nebo pravém boku v průběhu infuze.

### *Diabetes mellitus*

Podávání betamimetik je spojeno se vzestupem hladiny glukosy v krvi. U matek s diabetes mellitus je nutné monitorovat hladinu glukosy a laktátu v krvi a v průběhu tokolytické léčby upravit léčbu diabetes mellitus podle potřeby diabetičky (viz bod 4.5).

### *Hyperthyroidismus*

Přípravek <smyšlený název> je třeba podávat s opatrností u pacientek s thyreotoxikózou a po pečlivém zvážení prospěchu a rizika léčby.

[...]

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

[V tomto bodě má být vložen následující text]

[...]

### *Halogenovaná anestetika*

Vzhledem k dodatečnému antihypertenznímu účinku dochází k oslabení stahů děložní stěny doprovázených rizikem krvácení; dále byly hlášeny případy poruch komorového rytmu v důsledku zvýšené srdeční reaktivity následkem interakce s halogenovanými anestetiky. Pokud je to možné, je třeba léčbu vysadit alespoň 6 hodin před plánovanou anestezií za použití halogenovaných anestetik.

### *Kortikosteroidy*

V průběhu předčasného porodu jsou často podávány systémové kortikosteroidy na podporu vývoje plic plodu. Existují hlášení o plicních edémech u žen, kterým byla souběžně podávána betamimetika a kortikosteroidy.

Kortikosteroidy zvyšují hladinu glukosy v krvi a mohou vyvolat depleci sérového draslíku, a proto je třeba k souběžnému podávání přistupovat opatrně a za trvalého monitorování pacientky pro zvýšené riziko hyperglykémie a hypokalemie (viz bod 4.4).

### *Antidiabetika*

Podávání betamimetik je spojeno se zvýšením hladiny glukosy v krvi, což lze interpretovat jako zeslabení antidiabetické léčby; z tohoto důvodu může být potřebné individuálně upravit antidiabetickou léčbu (viz bod 4.4).

### *Látky vyvolávající depleci draslíku*

Souběžné podávání látek známých, že vyvolávají depleci sérového draslíku, např. diuretika, digoxin, methylxantiny a kortikosteroidy, je třeba provádět s opatrností a po pečlivém zvážení prospěchu a rizika zejména s ohledem na zvýšené riziko srdečních arytmií jako následku hypokalemie (viz bod 4.4).

[...]

## **4.8 Nežádoucí účinky**

[V tomto bodě má být vložen následující text]

[...]

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky přípravku <smyšlený název> lze dát do korelace s farmakologickou aktivitou betamimetik a lze je omezit nebo zcela vyloučit pečlivým monitorováním hemodynamických parametrů jako je krevní tlak a srdeční frekvence a vhodnou úpravou dávkování. Obvykle ustoupí po ukončení léčby.

### **Srdeční poruchy**

Velmi časté:	*Tachykardie
Časté:	*Palpitace, *snížený diastolický krevní tlak
Vzácné:	*Srdeční arytmie, např. fibrilace, ischemie myokardu (viz bod 4.4)

### **Poruchy metabolismu a výživy**

Časté	*Hypokalemie
Vzácné	*Hyperglykémie

### **Cévní poruchy**

Časté	*Hypotenze (viz bod 4.4)
Vzácné	*Periferní vazodilatace

### **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy**

Méně časté	*Plicní edém
------------	--------------

---

\* Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny ve spojitosti s použitím krátkodobě účinných betamimetik v porodnických indikacích a považují se za skupinové účinky (viz bod 4.4).

[...]

## II. Příbalová informace

### Bod 1.

#### Co je přípravek <smyšlený název> a k čemu se používá

[Tento text má nahradit existující text v tomto bodě, který popisuje porodnické indikace a text má znít:]

- Přípravek <smyšlený název> se též používá u žen, u kterých došlo neočekávaně k předčasnému porodu mezi 22. a 37. týdnem těhotenství ke krátkodobému oddálení porodu dítěte. Přípravek <smyšlený název> Vám bude podáván po dobu maximálně 48 hodin. To umožní lékaři nebo porodní asistentce, aby učinili další opatření ke zlepšení zdravotního stavu Vašeho dítěte.

### Bod 2.

[Text uvedený níže má být vložen v relevantních podbodech]

[...]

#### Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <smyšlený název> užívat

##### Neužívejte přípravek <smyšlený název>

- jestliže Vaše těhotenství trvá méně než 22 týdnů.
- jestliže již máte nebo u Vás existuje riziko rozvoje ischemické choroby srdeční (onemocnění charakterizované sníženým zásobením srdečního svalu krví a projevující se známkami jako je bolest na hrudi (angina pectoris)).
- jestliže jste někdy potratila v prvních dvou trimestrech Vašeho těhotenství.
- jestliže jste těhotná a Vy nebo Vaše dítě máte zdravotní riziko a případné prodloužení těhotenství může být nebezpečné (např. velmi vysoký krevní tlak, infekce dělohy, krvácení, placenta vcestovala do porodních cest nebo se oddělila, nebo Vaše dítě zemřelo uvnitř dělohy).
- jestliže máte poruchu srdce s palpitacemi (např. poruchu srdečních chlopní) nebo dlouhodobé onemocnění plic (např. chronickou bronchitidu, rozedmu plic) vedoucí k zvýšení krevního tlaku v plicích (plicní hypertenze).

##### Zvláštní opatrnosti při použití přípravku <smyšlený název> je zapotřebí

Poradte se s lékařem nebo zdravotní sestrou ještě před podáním injekce, jestliže:

- jste měla problémy v těhotenství.
- Vám otekla plodová voda.
- u Vás došlo k nahromadění tekutiny v plicích s následnou dušností (plicní edém).
- jste měla vysoký krevní tlak.
- jste diabetička. Pokud je to Váš případ, může být potřebné provést další vyšetření hladiny cukru v krvi v průběhu podávání přípravku <smyšlený název>.
- máte nadměrnou funkci štítné žlázy.
- máte onemocnění srdce charakterizované dušností, palpitacemi nebo anginou pectoris (viz „**Neužívejte přípravek <smyšlený název>**“).

Váš lékař bude sledovat Vaše srdce a srdce ještě nenarozeného dítěte. Lékař Vám též může odebrat krev k vyšetření, aby mohl sledovat případné změny ve Vaší krvi (viz bod 3).

##### Další léčivé přípravky a přípravek <smyšlený název>

Informujte svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat, včetně léků vadávaných bez lékařského předpisu. To zahrnuje rostlinné léčivé přípravky. Přípravek <smyšlený název> může mít vliv na účinnost jiných léčivých přípravků a jiné léčivé přípravky mohou mít vliv na účinnost přípravku <smyšlený název>.

Informujte lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka zejména o užívání:

- léčivých přípravků na nepravidelnou nebo zrychlenou činnost srdce (např. digoxin).
- jiných betablokátorů (např. atenolol nebo propranolol), včetně očních kapek (např. timolol).
- xantinových derivátů (např. theofylin nebo aminofylin).
- steroidů (např. prednisolon).
- diuretik (léků k odvodnění těla, např. furosemid).
- léčivých přípravků k léčbě diabetes mellitus (cukrovka), např. inzulin, metformin nebo glibenklamid.

Pokud půjdete na plánovanou operaci za použití celkové anestezie, Váš lékař ukončí podávání přípravku <smyšlený název> 6 hodin před chirurgickým zákrokem, aby zabránil výskytu možných nežádoucích účinků (např. nepravidelný srdeční rytmus nebo krvácení z dělohy).

### Bod 3.

[Text uvedený níže má být vložen v relevantních podbodech]

[...]

#### **Jak se přípravek <smyšlený název> používá**

Tento léčivý přípravek nebudete nikdy používat sama. Přípravek Vám vždy podá osoba, která je pro to kvalifikovaná a po pečlivém zvážení prospěchu přípravku <smyšlený název> pro Vaše dítě a možných rizik, které může mít léčba pro Vás.

#### **K dočasnému oddálení předčasného porodu**

Přípravek <smyšlený název> Vám podá lékař na pracovišti, kde je dostupné trvalé sledování Vašeho zdravotního stavu i zdravotního stavu Vašeho dítěte v průběhu podávání přípravku.

Tam, kde je to potřebné, budou učiněna následující opatření:

- Krevní tlak a srdeční frekvence. Pokud Vaše srdeční frekvence přesáhne 120 tepů/min, Váš lékař bude uvažovat o snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem <smyšlený název>.
- Elektrokardiografie (EKG, elektrická aktivita Vašeho srdce). **Pokud zaznamenáte v průběhu léčby bolest na hrudi, informujte o tom ihned Vašeho lékaře.** Pokud dojde ke změnám na EKG a zaznamenáte bolest na hrudi, lékař přeruší podávání přípravku <smyšlený název>.
- Rovnováha vody a solí ve Vašem těle. **Pokud budete kašlat nebo budete dušná, informujte ihned Vašeho lékaře.** Pokud existují známky hromadění tekutin ve Vašich plicích (též označované jako plicní edém) (např. kašel nebo dušnost), Váš lékař může přerušit podávání přípravku <smyšlený název>.
- Hladina cukru a přítomnost nízkého pH těla a tvorba laktátu ve Vaší krvi (též známé jako laktátová acidóza).
- Hladina draslíku v krvi (nízká hladina draslíku v krvi může být spojena s rizikem nepravidelného srdečního rytmu).

### Bod 4.

[Text uvedený níže má být doplněn do odpovídajících podbodů]

[...]

#### **Možné nežádoucí účinky**

##### **Důležité nežádoucí účinky, které se mají sledovat při léčbě předčasného porodu:**

##### **Vzácné (vyskytují se u méně než 1 pacienta z 1000)**

Bolest na hrudi (v důsledku problémů se srdcem jako je angina pectoris). Pokud zaznamenáte tyto známky, informujte o tom ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Následující nežádoucí účinky byly též pozorovány u ostatních betamimetik jako je přípravek <smyšlený název>, pokud byly použity k oddálení předčasného porodu.

##### **Velmi časté (vyskytují se u více než 1 pacienta z 10)**

- zrychlená činnost srdce.

##### **Časté (vyskytují se u méně než 1 pacienta ze 100)**

- bušení srdce (palpitace).
- nízký krevní tlak, který může způsobit točení hlavy nebo závrať.
- nízká hladina draslíku ve Vaší krvi, která může vést ke svalové slabosti, žízní, nebo "bodání a píchání v kůži".

**Méně časté (vyskytují se u méně než 1 pacienta ze 100)**

- hromadění tekutin v plicích (plicní edém), které může způsobit dýchací obtíže.

**Vzácné (vyskytují se u méně než 1 pacienta z 1000)**

- neobvyklý nebo nepravidelný srdeční rytmus.
- vysoké hladiny cukru (glukosa) a/nebo kyseliny mléčné ve Vaší krvi.
- návaly horka (zčervenání) v obličeji.



**Příloha IV**  
**Podmínky registrace**

## Podmínky registrace

Příslušné vnitrostátní orgány členských států nebo referenčních států zajistí, aby držitel rozhodnutí o registraci splnil následující podmínky:

Podmínky	Termín
Rozeslání přímých informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům podle komunikačního plánu a podmínek schválených skupinou CMDh.	Do 30 dnů od dohody skupiny CMDh
Přípravky, které mají pouze porodnické indikace a na které se vztahuje zrušení (namísto změny podmínek rozhodnutí o registraci), by měli držitelé rozhodnutí o registraci stáhnout z trhu nejpozději do 25. listopadu 2013.	Nejpozději do 25. listopadu 2013

## **Příloha V**

### **Harmonogram plnění dohody**

## Harmonogram plnění dohody

Přijetí dohody skupinou CMDh:	23. října 2013
Předání přeložených příloh této dohody příslušným vnitrostátním orgánům:	19. listopadu 2013
Plnění dohody členskými státy (případné předložení úpravy držitelem rozhodnutí o registraci):	19. prosince 2013