

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für den Widerruf oder die Änderung der Bedingungen – je nachdem, was anwendbar ist – für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und detaillierte Erklärung der Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für den Widerruf oder die Änderung der Bedingungen – je nachdem, was anwendbar ist – für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und detaillierte Erklärung der Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Die CMDh berücksichtigte die unten aufgeführte Empfehlung des PRAC vom 5. September 2013 in Bezug auf Terbutalin, Salbutamol, Hexoprenalin, Ritodrin, Fenoterol und Isoxsuprin enthaltende Arzneimittel:

1. Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Terbutalin, Salbutamol, Hexoprenalin, Ritodrin, Fenoterol und Isoxsuprin enthaltenden Arzneimitteln durch den PRAC (siehe Anhang I)

Am 27. November 2012 informierte Ungarn die Europäische Arzneimittel-Agentur gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG nach einer Beurteilung der Daten aus Pharmakovigilanz-Aktivitäten über seine Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die kurzwirksame Beta-Agonisten (SABAs) enthalten und in geburtshilflichen Indikationen zugelassen sind, unter Berücksichtigung der berichteten kardiovaskulären Ereignisse negativ geworden ist. Ungarn war der Ansicht, dass es im Interesse der Union sei, die Angelegenheit an den PRAC zu verweisen, und brachte seine Bedenken in Bezug auf die Dosierung und die Warnhinweise in den Produktinformationen zum Ausdruck.

Die kurzwirksamen Beta-Agonisten (SABAs) (auch unter der Bezeichnung Beta-Mimetika bekannt) Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol, Ritodrin, Hexoprenalin und Isoxsuprin sind allesamt national zugelassen und in der EU seit den 1960er Jahren auf dem Markt.

Die zugelassenen geburtshilflichen Indikationen für SABAs unterscheiden sich in den einzelnen Mitgliedstaaten. Zu den zugelassenen geburtshilflichen Indikationen zählen Frühgeburt, Tokolyse (bei einigen Arzneimitteln ist die Anwendung auf bestimmte Schwangerschaftswochen beschränkt, bei anderen wird jedoch kein spezifischer Zeitraum der Schwangerschaft angegeben), äußere Wendung des Fötus und Hyperkontraktilität der Gebärmutter. Fenoterol enthält auch Beschreibungen von Notfalleingriffen in Indikationen wie Dystokien in der Eröffnungs- und Austreibungsperiode der Wehen (wie etwa Hyperaktivität der Gebärmutter oder Spasmus, die entweder spontan oder infolge einer mechanischen Obstruktion oder einer Überstimulierung durch Oxytozika auftreten), intrauterine Asphyxie (die sich durch Zeichen, wie etwa Abnahme der fetalen Herzfrequenz oder beginnende bis mäßige fetale Azidose, äußert), geburtshilfliche Notfälle (wie etwa Nabelschnurvorfälle oder drohende Uterusruptur) und Uterusrelaxation bei akuten Indikationen wie z. B. Sectio caesarea. Bei Isoxsuprin- und Hexoprenalin-Tabletten gehört auch „drohende Fehlgeburt“ zu den Indikationen und es ist eine Dosierung zur Vorbeugung von Wehentätigkeit aufgeführt. Beide Formulierungen von Hexoprenalin sind außerdem zur Ruhigstellung der Gebärmutter vor, während und nach einer Cerclage angezeigt.

Während dieser Überprüfung wurden Daten aus klinischen Studien, Berichten nach der Markteinführung und der veröffentlichten Literatur, einschließlich relevanter Behandlungsrichtlinien, beurteilt. Es wurden orale, parenterale und rektale Formulierungen in diese Beurteilung aufgenommen. Es existieren keine Formulierungen zum Inhalieren, die in geburtshilflichen Indikationen zugelassen sind.

Sicherheit

Frühere Sicherheitsüberprüfungen haben das Risiko für myokardiale Ischämie im Zusammenhang mit der Anwendung von SABAs in geburtshilflichen Indikationen hervorgehoben und darauf hingewiesen, dass diese Arzneimittel bei Tokolysen und in anderen geburtshilflichen Indikationen mit Vorsicht angewendet werden sollten. Bei dieser Überprüfung durch den PRAC wurden alle existierenden Daten in Bezug auf die Sicherheit hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse bei Anwendung in diesen Indikationen beurteilt. Eine Zusammenfassung des Ergebnisses der Überprüfung ist im Folgenden aufgeführt.

Salbutamol

Die Überprüfung aller kardiovaskulären Ereignisse unter Salbutamol zeigte, dass dieses Arzneimittel schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod der Mutter und/oder des Fötus führen können, hervorrufen kann. Insgesamt 98 Berichte, die kardiovaskuläre Ereignisse umfassten, wurden identifiziert. Bei der Mehrheit handelte es sich um Herzrhythmusstörungen, wie Tachykardie oder Palpitationen. In zwei Berichten über Tachykardie schritt diese fort und verlief tödlich. Es gab eine Reihe von Berichten über Lungenödeme, die zu den Ereignissen beitrugen, und in einem Fall wurde über ein Lungenödem im Zusammenhang mit Kardiomegalie nach Einnahme der Tabletten über einen Zeitraum von fünf Wochen bei fehlgeschlagener Tokolyse berichtet. In zwei Fällen von Tokolyse, die ausschließlich mit Suppositorien aufrechterhalten wurde, wurde ebenfalls über die Entwicklung eines Lungenödems berichtet. Der PRAC nahm acht Todesfälle bei Kindern zur Kenntnis, von denen zwei mit Lungenödem und kardiovaskulären Ereignissen assoziiert waren. Viele dieser Berichte ereigneten sich im Zusammenhang mit sowohl intravenösem (i.v.) als auch oralem Salbutamol. Es wird also ersichtlich, dass dieses unerwünschte Ereignis nicht für eine bestimmte Formulierung spezifisch ist.

Fenoterol

Eine Überprüfung der Sicherheitsdaten zu Fenoterol zeigte, dass die kardiovaskulären Ereignisse Tachykardie und Palpitationen in klinischen Studien häufig berichtet wurden und als sehr häufige Nebenwirkungen des Arzneimittels aufgeführt sind. In 10 klinischen Studien, die 425 Schwangere einschlossen, wurde über Angina pectoris und Arrhythmien in nur jeweils einem Fall berichtet. Über Myokardinfarkt oder schwere Arrhythmien wurde in den Berichten von klinischen Prüfungen, die dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar waren, nicht berichtet. Etwa 9 % der 425 Frauen in diesen Prüfungen erhielten die orale Formulierung und etwa 2 % der berichteten unerwünschten Ereignisse waren mit der oralen Formulierung des Arzneimittels assoziiert. Tachykardie, Palpitationen und Veränderungen des Blutdrucks bildeten 2/3 der unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der oralen Formulierung.

Terbutalin

Es wurden die Sicherheitsdaten aus den klinischen Prüfungen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie aus Meta-Analysen der klinischen Prüfungen mit gutem Studiendesign beurteilt. Allerdings lieferten diese Daten nur begrenzte Sicherheitsinformationen. Hibbard (1996) führte eine Fallkontrollstudie durch, um zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen der Langzeitanwendung von oralem Terbutalin und *peripartaler* Kardiomyopathie besteht. Vier Patientinnen ohne vorbestehende kardiale Pathologie entwickelten eine *peripartale* Kardiomyopathie während der länger andauernden Anwendung von oralem Terbutalin über unterschiedliche Behandlungszeiträume (9,5-53 Tage). Auch nach einer Korrektur potenzieller Störfaktoren blieb der Zusammenhang zwischen einer oralen Langzeittherapie mit Terbutalin bei vorzeitiger Wehentätigkeit und anschließender *peripartaler* Kardiomyopathie bestehen.

Veröffentlichte Studien liefern widersprüchliche Ergebnisse und Interpretationen zur Sicherheit von Terbutalin (und Beta-Agonisten) zur Tokolyse. Das Auftreten typischer Merkmale von unerwünschten

Ereignissen der Beta-Rezeptoren-Stimulation ist gut dokumentiert und reicht von leichten, vorübergehenden Beschwerden bis hin zu schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen, die eine umgehende medizinische Intervention erfordern, z. B. im Fall von Arrhythmien oder Lungenödemen. Es liegen nur wenig Evidenz für materne Todesfälle in diesen Studien und sehr begrenzte Daten zu fetalen unerwünschten Ereignissen (z. B. Tachykardie, Hyperinsulinämie) vor.

Acht Fälle von neonatalem/fetalem Tod, einschließlich Schwangerschaftsabbrüche, wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen identifiziert. Die Informationen zu tödlich verlaufenen fetalen oder neonatalen Erkrankungen waren nicht hinreichend, um Schlussfolgerungen bezüglich des Zusammenhangs mit der intrauterinen Terbutalin-Exposition ziehen zu können. Darüber hinaus ist eine Frühgeburt ein nachgewiesener Risikofaktor für neonatale Morbidität und Mortalität.

Ungeachtet dessen wurden über EudraVigilance 18 schwere kardiovaskuläre Fälle identifiziert, die zeigten, dass nicht nur prädisponierte, sondern auch ansonsten gesunde Probandinnen schwere kardiovaskuläre Komplikationen entwickelten. Dies verdeutlicht ein weiteres Mal die Wichtigkeit einer engmaschigen medizinischen Überwachung während der Therapie und stellt die Sicherheit einer ambulanten Tokolyse mit Terbutalin in Frage.

Ritodrin

Die Anwendung von Ritodrin ist mit Risiken für schwere kardiale und pulmonale Dysfunktionen (selten Myokardinfarkt), Änderungen der Zucker- und Kaliumspiegel im Blut, gastrointestinale Erkrankungen, Tremor, Kopfschmerzen und Erythem assoziiert. Seltener wurden Fälle von Angst, Schwindelgefühl, Blutdyskrasien, Rhabdomyolyse, schweren unerwünschten Hautreaktionen und anaphylaktischem Schock beschrieben. Die Schwere der unerwünschten Ereignisse scheint direkt mit der Ritodrin-Dosis, die der Patientin verabreicht wurde, im Zusammenhang zu stehen, aber auch mit der Behandlungsdauer, da die meisten lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignisse nach einer verlängerten Verabreichung von Ritodrin (>72 h bis mehrere Monate) auftraten.

Zwischen 2002 und 2012 wurden insgesamt 210 Fälle mit mindestens einem unerwünschten Ereignis einer Ritodrin-Behandlung berichtet. Diese Fälle von unerwünschten Ereignissen unter Ritodrin-Therapie umfassten sowohl gut dokumentierte Fallberichte aus der Literatur als auch Fälle, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen anhand von spontanen Berichten des medizinischen Fachpersonals oder der Gesundheitsbehörden erfasst wurden. Mit Ausnahme der Berichte über Rhabdomyolyse und schwere unerwünschte Hautreaktionen stimmten die Fälle zumeist mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Ritodrin überein.

Hexoprenalin

Laut den veröffentlichten Studien ist die intravenöse Verabreichung von Hexoprenalin sehr häufig mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden. Materne Tachykardie ist die am häufigsten berichtete Nebenwirkung nach intravenöser Verabreichung von Hexoprenalin. Hypotonie, Palpitationen, Tremor, Hitzewallungen, Schwitzen, Kopfschmerzen und Übelkeit der Mutter treten ebenfalls häufig auf. Schwerere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden einzeln erfasst: Brustkorbschmerzen, Dyspnoe, Ileus, Bewusstseinsverlust und Arrhythmien. Außerdem wurden mehrere Fälle von Lungenödem (vier in einer Veröffentlichung von Van Iddekinge *et al.*, 1991, einer in der EV-Datenbank und vier in den PSUR) berichtet. Im Gegensatz zu anderen SABAs wurden keine materalen Todesfälle und keine Fälle von Myokardinfarkt nach Verabreichung von Hexoprenalin zur Tokolyse berichtet.

Zu oralem Hexoprenalin liegen sehr wenige Sicherheitsdaten vor. Es existiert ein Fallbericht einer Uterusblutung. Er ist jedoch durch eine gleichzeitige Uteruspathologie gestört.

Isoxsuprin

Die Daten zu Isoxsuprin, die nach der Markteinführung erfasst wurden, wurden für die Jahre 2000 bis 2013 zusammengefasst. Für die i.v. Formulierung wurden keine schweren unerwünschten Ereignisse sowie drei nicht schwere Ereignisse berichtet. Bei den oralen Tabletten wurden drei schwere unerwünschte Ereignisse (Bewusstseinsverlust, Trismus und schwere Hautreaktionen) sowie sechs nicht schwere unerwünschte Ereignisse berichtet.

Allgemeine Schlussfolgerungen zur Sicherheit

Auf Grundlage der verfügbaren Daten zu allen SABAs, die in dieser Überprüfung berücksichtigt wurden (Terbutalin, Salbutamol, Hexoprenalin, Ritodrin, Fenoterol und Isoxsuprin), besteht Evidenz, dass die oralen und rektalen Formulierungen mit schweren, dosisabhängigen unerwünschten Ereignissen assoziiert sind.

Bei den injizierbaren Formulierungen bestehen Sicherheitsbedenken in Bezug auf die Langzeitanwendung dieser Wirkstoffe im Zusammenhang mit geburtshilflichen Indikationen. Allerdings könnte ein Nutzen bestehen, wenn parenterale Formulierungen in der geburtshilflichen Indikation der Tokolyse über einen kurzen Zeitraum (maximal 48 Stunden) verabreicht werden. Das Risiko für die Mutter und den Fötus könnte minimiert werden, wenn die Wirkstoffe von Geburtshelfern/Ärzten mit Erfahrung in der Anwendung von Tokolytika verabreicht werden.

Orale Formulierungen und Suppositorien werden zur Aufrechterhaltung der Tokolyse angewendet, nachdem die injizierbaren Formulierungen verabreicht wurden. Unter Berücksichtigung des kardiovaskulären Sicherheitsprofils ist der PRAC der Ansicht, dass diese Arzneimittel kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis mehr aufweisen.

Bei den parenteralen Formulierungen empfiehlt der PRAC unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten, insbesondere zur Behandlung unkomplizierter vorzeitiger Wehentätigkeit, dass diese Wirkstoffe zur Kurzzeitbehandlung (bis zu 48 Stunden) zwischen der 22. und der 37. Schwangerschaftswoche bei Patientinnen ohne medizinische oder geburtshilfliche Gegenanzeigen für eine Tokolyse verabreicht werden sollten. Darüber hinaus sollten spezielle Richtlinien zur Verabreichungsmethode dieser injizierbaren Formulierungen bereitgestellt werden. Die Behandlung sollte in Einrichtungen durchgeführt werden, die zur kontinuierlichen Überwachung des Gesundheitszustandes von Mutter und Fötus angemessen ausgestattet sind. Sie sollten so früh wie möglich, nachdem die Diagnose vorzeitige Wehentätigkeit gestellt und die Patientin hinsichtlich des Ausschlusses von Gegenanzeigen der Anwendung untersucht wurde, verabreicht werden. Hierzu sollte eine angemessene Beurteilung des kardiovaskulären Zustandes durch eine Überwachung mithilfe von Elektrokardiogramm (EKG) während der gesamten Behandlung erfolgen, um ein Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse frühzeitig zu erkennen und das Risiko eines schweren kardiovaskulären Ereignisses weiter zu minimieren. SABAs sollten bei Frauen mit einer Herzerkrankung in der Vorgeschichte oder bei Erkrankungen der Mutter oder des Fötus, bei denen eine Verlängerung der Schwangerschaft gefährlich wäre, nicht angewendet werden. Eine sorgfältige Kontrolle des Hydratationsniveaus ist grundlegend, um das Risiko eines mütterlichen Lungenödems zu vermeiden.

Die Anwendung von SABAs in Notfällen und zur Ermöglichung einer äußeren Wendung des Fötus wird unterstützt, da hier eine begrenzte Anwendungsdauer sowie eine minimale Dosierung Anwendung finden. Aus Perspektive der Sicherheit sollten diese Indikationen aufrechterhalten werden, sofern eine Zulassung vorliegt.

Wirksamkeit

Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol, Ritodrin, Hexoprenalin und Isoxsuprin sind seit den 1960er Jahren in geburtshilflichen Indikationen zugelassen.

In dieser Überprüfung wurden verfügbare Daten aus klinischen Prüfungen, Berichten nach der Markteinführung und der Literatur berücksichtigt. Der PRAC stellte eine bedenkliche Begrenztheit der Wirksamkeitsdaten zu oralen und rektalen Formulierungen fest und nahm die verfügbare neue Evidenz und/oder aktuelles medizinisches Wissen zur Anwendung dieser Arzneimittel in geburtshilflichen Indikationen zur Kenntnis. Unter Berücksichtigung des kardiovaskulären Nebenwirkungsprofils, das mit der Anwendung dieser Arzneimittel in geburtshilflichen Indikationen assoziiert ist, schlussfolgerte der PRAC, dass orale Darreichungsformen und Suppositorien nicht mehr zur Hemmung vorzeitiger Wehentätigkeit angewendet werden sollten. Einige der oralen oder rektalen Arzneimittel, auf die sich dieses Verfahren bezog, sind nur in geburtshilflichen Indikationen zugelassen. Die Streichung dieser Indikationen entsprechend der Empfehlung des PRAC führt zum Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel. Für diese spezifischen Arzneimittel empfiehlt der PRAC einen Rückruf.

Die verfügbaren Daten zeigten, dass die injizierbaren Darreichungsformen zur Wehenhemmung kurzfristig (bis zu 48 Stunden) wirksam sind. Für jene Indikationen, die Kurzzeitbehandlungen zur unkomplizierten Tokolyse beinhalten, empfahl der PRAC, dass die parenteralen Arzneimittel ausschließlich zur Kurzzeitbehandlung (bis zu 48 Stunden) in den geburtshilflichen Indikationen bei Patientinnen zwischen der 22. und 37. Schwangerschaftswoche verabreicht werden sollten. Die Behandlungsdauer sollte 48 Stunden nicht überschreiten, da die Daten zeigen, dass die Hauptwirkung der Tokolyse eine Verzögerung der Entbindung um bis zu 48 Stunden ist. Diese Verzögerung kann zur Verabreichung von Glucocorticoiden oder zur Einleitung anderer Maßnahmen, die bekanntermaßen die perinatale Gesundheit verbessern, genutzt werden. Der PRAC empfahl auch, dass die Anwendung der parenteralen Formulierungen zur äußeren Wendung des Fötus und in Notfällen bei Arzneimitteln als positiv zu erachten ist, die in diesen Indikationen bereits über eine Zulassung verfügen.

In Bezug auf das Fenster der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes nahm der PRAC eine epidemiologische Überprüfung der geburtshilflichen Interventionen in europäischen Ländern (Kollée *et al.*, 2009) und aktueller in den Vereinigten Staaten (Kyser *et al.*, 2012) zur Kenntnis, die nahelegt, dass dieses zwischen der 22. und der 24. Woche liegt. Um zur Optimierung der sicheren und wirksamen Anwendung beizutragen, sollte daher das Gestationsalter in der Indikation berücksichtigt werden.

Der PRAC schlussfolgerte, dass der Nutzen der injizierbaren Darreichungsformen unter beschränkten Anwendungsbedingungen weiterhin gegenüber den kardiovaskulären Risiken überwiegt: diese Wirkstoffe sollten zur Kurzzeitbehandlung (bis zu 48 Stunden) zwischen der 22. und der 37. Schwangerschaftswoche bei Patientinnen ohne medizinische oder geburtshilfliche Gegenanzeigen für eine Tokolyse verabreicht werden.

Als Teil der Maßnahmen zur Risikominimierung schlug der PRAC unter Berücksichtigung aller Daten überarbeitete Indikationen für die parenteralen Formulierungen vor und machte die Bedingungen, unter denen diese Arzneimittel angezeigt sind, deutlich. Die Anwendung sollte bei Patientinnen mit einem Gestationsalter von weniger als 22 Wochen, bei Patientinnen mit vorbestehender ischämischer Herzerkrankung oder Patientinnen mit signifikanten Risikofaktoren für eine ischämische Herzerkrankung sowie bei Patientinnen mit drohender Fehlgeburt im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert sein. Der Ausschuss betonte auch, dass bei den Patientinnen, die diese parenteralen Arzneimittel erhalten, der Blutdruck und die Herzfrequenz, der Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt sowie die Glucose-, Lactat- und Kaliumspiegel kontinuierlich überwacht werden sollten.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Unter Berücksichtigung der obigen Ausführungen schlussfolgerte der PRAC, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der oralen und rektalen Formulierungen angesichts der insgesamt verfügbaren Sicherheitsdaten, insbesondere in Bezug auf das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, und der begrenzten Wirksamkeit nicht positiv ist. Daher sollten diese Arzneimittel nicht mehr in den geburtshilflichen therapeutischen Anwendungsgebieten angezeigt sein. Die Produktinformationen dieser Arzneimittel sollten entsprechend aktualisiert werden. Dazu sollten deren Genehmigungen für das Inverkehrbringen geändert werden. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, deren orale und rektale Formulierungen nur in geburtshilflichen Indikationen angewendet werden, sollten widerrufen und die Arzneimittel vom Markt zurückgenommen werden.

In Bezug auf parenterale SABAs (Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol, Ritodrin, Hexoprenalin und Isoxsuprin) enthaltende Arzneimittel in den geburtshilflichen Indikationen schlussfolgerte der PRAC, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, da der Nutzen weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt. Für jene Indikationen, die Kurzzeitbehandlungen zur unkomplizierten Tokolyse beinhalten, empfahl der PRAC, dass die parenteralen Arzneimittel nur zur Kurzzeitbehandlung (bis zu 48 Stunden) bei Patientinnen zwischen der 22. und 37. Schwangerschaftswoche verabreicht werden sollten. Der PRAC empfahl auch, dass die Anwendung der parenteralen Formulierungen zur äußeren Wendung des Fötus und in Notfällen bei Arzneimitteln als positiv zu erachten ist, die in diesen Indikationen bereits über eine Zulassung verfügen. Die Patientinnen sollten im Hinblick auf Zeichen unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse während der gesamten Behandlung engmaschig überwacht werden. Parenterale SABAs sollten bei Patientinnen mit einem Gestationsalter von weniger als 22 Wochen, bei Patientinnen mit vorbestehender ischämischer Herzerkrankung oder Patientinnen mit signifikanten Risikofaktoren für eine ischämische Herzerkrankung sowie bei Patientinnen mit drohender Fehlgeburt im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert sein. Darüber hinaus sollten der Blutdruck und die Herzfrequenz, der Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt sowie die Glucose-, Lactat- und Kaliumspiegel kontinuierlich überwacht werden.

Der Ausschuss schlussfolgerte, dass Bedarf für weitere Maßnahmen zur Risikominimierung besteht, um das medizinische Fachpersonal über die neuen Anwendungsbeschränkungen und die Anforderungen zur Überwachung, die eingeführt wurden, um die sichere Anwendung der parenteralen Formulierungen in den geburtshilflichen Indikationen sicherzustellen, und das negative Nutzen-Risiko-Verhältnis der oralen und rektalen Formulierungen in diesen Indikationen zu informieren.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Daten aus Pharmakovigilanz-Aktivitäten für Arzneimittel, die kurzwirksame Beta-Agonisten (SABAs) (Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol, Ritodrin, Hexoprenalin und Isoxsuprin) enthalten, in den geburtshilflichen Indikationen (siehe Anhang I).
- Der Ausschuss berücksichtigte alle verfügbaren Daten aus klinischen Studien, pharmakoepidemiologischen Studien, der veröffentlichten Literatur und der Erfahrung nach der Markteinführung in Hinblick auf die Sicherheit von Arzneimitteln, die kurzwirksame Beta-Agonisten (SABAs) (Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol, Ritodrin, Hexoprenalin und Isoxsuprin) enthalten, in den geburtshilflichen Indikationen.
- Der Ausschuss ist der Meinung, dass der Nutzen der parenteralen Formulierungen von Arzneimitteln, die kurzwirksame Beta-Agonisten (SABAs) (Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol, Ritodrin, Hexoprenalin und Isoxsuprin) enthalten, in den geburtshilflichen Indikationen zur Kurzzeitbehandlung zur unkomplizierten Tokolyse weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt.
- Der Ausschuss betonte darüber hinaus, dass die parenteralen Arzneimittel nur zur Kurzzeitbehandlung (bis zu 48 Stunden) in den geburtshilflichen Indikationen bei Patientinnen zwischen der 22. und 37. Schwangerschaftswoche verabreicht werden sollten. Die Patientinnen sollten im Hinblick auf Zeichen unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse während der gesamten Behandlung engmaschig überwacht werden.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass diese parenteralen Arzneimittel, die kurzwirksame Beta-Agonisten (SABAs) (Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol, Ritodrin, Hexoprenalin und Isoxsuprin) enthalten, angesichts der derzeit verfügbaren Sicherheitsdaten bei Patientinnen mit einem Gestationsalter von weniger als 22 Wochen, bei Patientinnen mit vorbestehender ischämischer Herzerkrankung oder Patientinnen mit signifikanten Risikofaktoren für eine ischämische Herzerkrankung sowie bei Patientinnen mit drohender Fehlgeburt im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert sein sollten, um weiterhin ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufrechtzuerhalten. Der Ausschuss betonte auch, dass bei den Patientinnen, die diese parenteralen Arzneimittel erhalten, der Blutdruck und die Herzfrequenz, der Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt sowie die Glucose-, Lactat- und Kaliumspiegel während der gesamten Behandlung überwacht werden sollten.
- Bezüglich der oralen und rektalen Formulierungen schlussfolgerte der PRAC angesichts der insgesamt verfügbaren Sicherheitsdaten, insbesondere in Bezug auf das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, und der sehr begrenzten Wirksamkeitsdaten in Übereinstimmung mit Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht positiv ist und diese Arzneimittel daher in den geburtshilflichen therapeutischen Anwendungsgebieten nicht mehr angezeigt sein sollten.
- Der Ausschuss schlussfolgerte, dass ein Bedarf für weitere Maßnahmen zur Risikominimierung besteht, wie etwa Informationen für medizinisches Fachpersonal, um über das Ergebnis der Überprüfung und die sichere Anwendung der parenteralen Formulierungen in den geburtshilflichen Indikationen zu informieren –

empfiehlt der PRAC daher gemäß Artikel 31 und 32 der Richtlinie 2001/83/EG die Änderung der Bedingungen oder den Widerruf – je nachdem, was anwendbar ist – der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller Arzneimittel, auf die in Anhang I Bezug genommen wird und für welche die entsprechenden Änderungen an den Produktinformationen in Anhang III der Empfehlung dargelegt sind.

- a. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der oralen und rektalen Formulierungen, die nur in den Indikationen zugelassen sind, deren Streichung vorgeschlagen wird (entsprechend den in Anhang III aufgeführten Änderungen an den Produktinformationen), sollten widerrufen und die Arzneimittel innerhalb der festgelegten Fristen vom Markt zurückgenommen werden. Die Bedingungen für den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel, wo anwendbar, sind in Anhang IV dargelegt.
- b. Alle anderen Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die kurzwirksame Beta-Agonisten (SABAs) (Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol, Ritodrin, Hexoprenalin und Isoxsuprin) enthalten und zur Tokolyse und in anderen geburtshilflichen Indikationen (siehe Anhang I) angezeigt sind, sollten (entsprechend den in Anhang III aufgeführten Änderungen an den Produktinformationen) geändert werden.
- c. Alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten Maßnahmen zur Risikominimierung implementieren.

2. Detaillierte Erklärung der Abweichungen von der Empfehlung des PRAC

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmte die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und Begründungen für die Empfehlung im Großen und Ganzen zu. Allerdings war die CMDh der Ansicht, dass eine geringfügige Änderung am Wortlaut, der in den Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagen wird (Anhang IV), erforderlich ist. Die CMDh schlug vor, die Zeit bis zum Rückruf der Arzneimittel mit ausschließlich geburtshilflichen Indikationen, auf die ein Widerruf zutrifft, zu verkürzen, um sicherzustellen, dass in Bezug auf Arzneimittel ohne Genehmigung für das Inverkehrbringen sofort gehandelt wird.

Vereinbarung der CMDh

Die CMDh erzielte unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 5. September 2013 gemäß Artikel 107k Absätze 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG eine Einigung in Bezug auf die Änderung oder den Widerruf – je nachdem, was anwendbar ist – der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Terbutalin, Salbutamol, Hexoprenalin, Ritodrin, Fenoterol und Isoxsuprin enthaltenden Arzneimitteln, für welche die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III dargelegt sind, sowie vorbehaltlich der Bedingungen, die in Anhang IV aufgeführt sind.

Der Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung ist in Anhang V aufgeführt.