



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23. Oktober 2013
EMA/565019/2013

Anwendungsbeschränkungen von kurzwirksamen Beta-Agonisten für geburtshilfliche Indikationen – die CMDh befürwortet die Empfehlungen des PRAC

Die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh)¹ befürwortete im Konsens neue Empfehlungen zur Anwendungsbeschränkung von Arzneimitteln, die als „kurzwirksame Beta-Agonisten“ bezeichnet werden. Diese Arzneimittel sollten nicht mehr in oralen oder rektalen Darreichungsformen in geburtshilflichen Indikationen (für die Behandlung von Schwangeren) angewendet werden, wie etwa zur Hemmung vorzeitiger oder übermäßiger Wehentätigkeit. Allerdings dürfen die injizierbaren Formen dieser Arzneimittel weiterhin zur kurzfristigen geburtshilflichen Anwendung unter spezifischen Umständen angewendet werden.

Diese Empfehlungen beruhen auf einer Überprüfung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur, der die bekannten Risiken kardiovaskulärer Nebenwirkungen (Probleme, die das Herz und die Blutgefäße betreffen) bei hohen Dosen kurzwirksamer Beta-Agonisten prüfte, wenn diese als Tokolytika (Wehenhemmer) angewendet werden.

Der PRAC schlussfolgerte, dass ein Risiko schwerer kardiovaskulärer Nebenwirkungen sowohl für die Mutter als auch für das ungeborene Kind besteht, wenn hoch dosierte kurzwirksame Beta-Agonisten in geburtshilflichen Indikationen angewendet werden, wobei die Daten darauf hinweisen, dass diese zumeist bei verlängerter Anwendung auftreten. Angesichts des kardiovaskulären Risikos und der sehr begrenzten Daten zur Wirksamkeit der oralen und rektalen Darreichungsformen dieser Arzneimittel kam der PRAC zu dem Schluss, dass ihr Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht positiv ist und diese Arzneimittel nicht mehr in geburtshilflichen Indikationen angewendet werden sollten.

Neben den oralen und rektalen Darreichungsformen deckte diese Überprüfung auch injizierbare kurzwirksame Beta-Agonisten zur Anwendung als Tokolytika ab. Die verfügbaren Daten zeigten, dass die injizierbaren Darreichungsformen zur Wehenhemmung kurzfristig (bis zu 48 Stunden) wirksam sind. Dieser Zeitrahmen ermöglicht es dem medizinischen Fachpersonal, andere Maßnahmen zu ergreifen, die bekanntermaßen die Gesundheit des Kindes um den Zeitpunkt der Geburt herum verbessern. Daher schlussfolgerte der PRAC, dass der Nutzen der injizierbaren Darreichungsformen

¹ Die CMDh ist eine die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) repräsentierende Einrichtung zur Arzneimittelregulierung



dieser Arzneimittel weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt, wenn sie unter spezifischen Umständen angewendet werden: Diese Arzneimittel sollten nur zur Hemmung vorzeitiger Wehentätigkeit zwischen der 22. und 37. Schwangerschaftswoche bis zu 48 Stunden lang unter fachärztlicher Beobachtung mit kontinuierlicher Überwachung von Mutter und ungeborenem Kind angewendet werden. In Ländern, in denen injizierbare Darreichungsformen auch zur äußeren Wendung des Fötus (eine Methode, um das Baby in die richtige Lage für die Geburt zu bringen) und in Notfallsituationen unter spezifischen Bedingungen zugelassen sind, empfahl der PRAC, dass sie in diesen Indikationen weiterhin zugelassen sein sollten. Er schlug vor, ihre Verschreibungsinformationen zu überarbeiten, wobei verstärkte Warnhinweise auf die kardiovaskulären Risiken aufgenommen werden sollten.

Da die Empfehlungen des PRAC von der CMDh im Konsens befürwortet wurden, werden sie nun direkt in allen Mitgliedstaaten gemäß einem vereinbarten Zeitplan umgesetzt. Medizinisches Fachpersonal wird schriftlich über die aktualisierten Empfehlungen informiert. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen oraler und rektaler Darreichungsformen, die nur in geburtshilflichen Indikationen zugelassen sind, werden widerrufen und die entsprechenden Arzneimittel von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen bis spätestens zum 25. November 2013 vom Markt genommen.

Informationen für Patienten

- Da für die Mutter und das ungeborene Kind bei hohen Dosen kurzwirksamer Beta-Agonisten ein Risiko für Probleme, die das Herz und den Kreislauf betreffen, besteht, dürfen diese Arzneimittel bei Schwangeren nicht mehr zur Hemmung vorzeitiger Wehentätigkeit eingenommen oder als Zäpfchen verabreicht werden.
- Diese Arzneimittel dürfen zur Hemmung vorzeitiger Wehentätigkeit weiterhin intravenös (in eine Vene) verabreicht werden, ihre Anwendung aber ist auf maximal 48 Stunden und auf Schwangere zwischen der 22. und 37. Schwangerschaftswoche begrenzt.
- Wenn Sie dieses Arzneimittel zur Behandlung vorzeitiger Wehentätigkeit in dieser Weise erhalten, wird Ihr Arzt Sie und Ihr Baby während der Behandlung überwachen und die Behandlung abbrechen, wenn Anzeichen von Herzproblemen auftreten.
- Obwohl diese Arzneimittel auch zur Behandlung von Asthma angewendet werden, werden Sie bei dieser Erkrankung üblicherweise in niedrigeren Dosen verabreicht. Wenn Sie mit kurzwirksamen Beta-Agonisten behandelt werden und Fragen oder Bedenken bezüglich Ihrer Behandlung haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Informationen für medizinisches Fachpersonal

- Hoch dosierte kurzwirksame Beta-Agonisten sind mit einem Risiko schwerer kardiovaskulärer Nebenwirkungen sowohl bei der Mutter als auch beim Fötus verbunden, insbesondere bei Anwendung über einen längeren Zeitraum.
- Angesichts des festgestellten kardiovaskulären Nebenwirkungsprofils und der sehr begrenzten Daten zur Unterstützung des Nutzens oraler und rektaler Darreichungsformen zur kurz- oder langfristigen Anwendung als Tokolytika sollten diese Formulierungen in geburtshilflichen Indikationen nicht mehr angewendet werden.
- Parenterale kurzwirksame Beta-Agonisten sind kurzfristig wirksam und können weiterhin in allen zugelassenen geburtshilflichen Indikationen (zur Hemmung vorzeitiger Wehentätigkeit, zur äußeren Wendung des Fötus und in Notfallsituationen unter spezifischen Bedingungen) angewendet werden. Allerdings sollte ihre Anwendung auf Schwangere zwischen der 22. und der

37. Schwangerschaftswoche begrenzt werden und Frauen, die diese Arzneimittel erhalten, sollten während der Dauer der Behandlung, die auf maximal 48 Stunden begrenzt ist, fachärztlich überwacht werden.

- Parenterale kurzwirksame Beta-Agonisten sollten weder bei Frauen mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte oder signifikanten Risikofaktoren für eine Herzerkrankung noch in Fällen, in denen eine Verlängerung der Schwangerschaft für die Mutter oder den Fötus gefährlich ist, angewendet werden.

Diese Empfehlungen beruhen auf einer Überprüfung der verfügbaren kardiovaskulären Sicherheitsdaten zu den Arzneimitteln Fenoterol, Hexoprenalin, Isoxsuprin, Ritodrin, Salbutamol und Terbutalin bei Anwendung in geburtshilflichen Indikationen. Die überprüften Daten stammen aus klinischen Studien, Berichten nach der Markteinführung und der veröffentlichten Literatur.

Weitere Informationen zu dem Arzneimittel

Kurzwirksame Beta-Agonisten wurden im Zuge nationaler Zulassungsverfahren in mehreren Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) zugelassen und sind seit vielen Jahren unter verschiedenen Handelsnamen auf dem Markt. Die Arzneimittel, die in die EU-Überprüfung aufgenommen wurden, sind: Fenoterol, Hexoprenalin, Isoxsuprin, Ritodrin, Salbutamol und Terbutalin, die zur Tokolyse (zur Wehenhemmung) zugelassen sind. Sie sind als Tabletten, orale Lösungen, Injektions- oder Infusionslösungen und Suppositorien erhältlich.

Kurzwirksame Beta-Agonisten wirken, indem sie einen Rezeptor auf der Zelloberfläche, den sogenannten „Beta-2-Adrenozeptor“, stimulieren, was zu einer Entspannung der glatten Muskulatur führt. Glatte Muskulatur befindet sich in vielen Organen, einschließlich der Innenwände der Atemwege, der Blutgefäße, des Magens und Darms und der Gebärmutter. Die Arzneimittel werden als „kurzwirksam“ bezeichnet, da sie rasch, üblicherweise innerhalb von weniger als fünf Minuten, wirken; diese Wirkung hält über mehrere Stunden an.

Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Überprüfung kurzwirksamer Beta-Agonisten wurde im November 2012 nach Aufforderung durch die ungarische Arzneimittelbehörde gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet.

Eine Überprüfung dieser Daten wurde zunächst vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) durchgeführt. Da alle kurzwirksamen Beta-Agonisten national zugelassen sind, wurden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) geleitet. Die CMDh, eine die EU-Mitgliedstaaten repräsentierende Einrichtung, ist dafür zuständig, harmonisierte Sicherheitsstandards für Arzneimittel, die im Zuge nationaler Verfahren innerhalb der EU zugelassen wurden, sicherzustellen.

Da die Position der CMDh im Konsens angenommen wurde, wird sie direkt von den Mitgliedstaaten, in denen diese Arzneimittel zugelassen sind, umgesetzt werden.

Kontaktinformationen unserer Pressesprecher

Monika Benstetter oder Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu
