

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for inddragelse eller i givet fald ændring af markedsføringstilladelserne samt detaljeret redegørelse for afvigelserne fra anbefalingen fra PRAC (Det Europæiske Lægemiddelagenturs Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering)

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for tilbagekaldelse eller, i givet fald, ændring af markedsføringstilladelserne samt detaljeret redegørelse for afvigelserne fra anbefalingen fra PRAC (Det Europæiske Lægemiddelagenturs Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering)

CMDh (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede procedurer (human)) har gennemgået PRAC's anbefaling af 5. september 2013 for lægemidler indeholdende terbutalin, salbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol og isoxsuprin:

1. Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering af lægemidler indeholdende terbutalin, salbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol og isoxsuprin (se bilag I)

Den 27. november 2012 underrettede Ungarn i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF Det Europæiske Lægemiddelagentur om, at det fandt, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende korttidsvirkende beta-agonister (SABA) til obstetriske indikationer er blevet negativt i betragtning af de indberettede kardiovaskulære hændelser. Ungarn fandt, at det var i EU's interesse at indbringe sagen for PRAC, og udtrykte betænkelighed ved den dosering og de advarsler, der er anført i produktinformationen.

De korttidsvirkende beta-agonister (også kaldet beta-receptorstimulerende midler) salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin og isoxsuprin er alle nationalt godkendt og har været på markedet i EU siden 1960'erne.

Der er forskelle mellem medlemsstaterne hvad angår de godkendte obstetriske indikationer for SABA. De godkendte obstetriske indikationer er: truende for tidlig fødsel, tokolyse (for nogle produkter er anvendelsen begrænset til bestemte gestationsuger, mens der fra andre ikke angives nogen bestemt del af graviditeten), ekstern vending og uterin hyperkontraktilitet. For fenoterol angives desuden akutte anvendelser ved indikationer såsom dystoki i udvidelses- og uddrivningsfaserne af fødselsveer (således uterin hyperaktivitet eller spasme, enten spontan eller som følge af mekanisk obstruktion eller overstimulation med oxytocinanaloger), intrauterin asfyxi (manifesteret ved tegn såsom nedsat hjertefrekvens hos føtus eller begyndende moderat føtal acidose), akutte obstetriske indikationer (således navlestrengsfremfald eller truende uterusruptur), hæmning af uteruskontraktioner ved akutte indikationer såsom kejsersnit. Indikationerne for isoxsuprin og hexoprenalin tabletter omfatter desuden "truende abort", og der angives dosering til forebyggelse af veer. Begge formuleringer af hexoprenalin er desuden indiceret til immobilisering af uterus før, under og efter cervikal kirurgi.

Ved denne gennemgang vurderedes data hidrørende fra kliniske undersøgelser, indberetninger efter markedsføring og den publicerede litteratur. Vurderingen omfatter orale og parenterale formuleringer samt suppositorier. Ingen inhalationsformuleringer er godkendt til obstetriske indikationer.

Sikkerhed

Ved tidligere gennemgange af sikkerheden fremhævedes risikoen for myokardieiskæmi ved anvendelse af SABA til obstetriske indikationer og nødvendigheden af forsigtighed ved anvendelse af disse produkter til tokolyse og til andre obstetriske indikationer. Ved gennemgangen vurderede PRAC alle

foreliggende sikkerhedsdata vedrørende kardiovaskulære hændelser ved anvendelse til disse indikationer. Resultatet af gennemgangen er sammenfattet nedenfor.

Salbutamol

Gennemgangen af alle kardiovaskulære hændelser for salbutamol viste, at dette lægemiddel kan medføre alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, som kan være fatale for moderen og/eller fosteret. Der blev i alt identificeret 98 indberetninger, som omfattede kardiovaskulære hændelser, der for størstedelen var hjertearytmier såsom takykardi eller palpitationer. I to af indberetningerne udviklede takykardien sig videre og fik fatal udgang. I en række af indberetningerne bidrog lungeødem til hændelserne, og i et tilfælde blev der beskrevet lungeødem i tilslutning til kardiomegali efter en fem ugers tabletterkur, hvor der ikke opnåedes tokolyse. Der blev derudover indberettet to tilfælde, hvor tokolyse blev opretholdt alene med suppositorier, og hvor der opstod lungeødem. PRAC konstaterede desuden otte tilfælde af spædbarnsdød, heraf to knyttet til lungeødem og kardiovaskulære hændelser. Mange af disse indberetninger optrådte både i forbindelse med intravenøst og oralt salbutamol; denne bivirkning synes således ikke at være specifik for en bestemt formulering.

Fenoterol

En gennemgang af sikkerhedsdata for fenoterol viste, at de kardiovaskulære hændelser takykardi og palpitationer ofte indberettes i kliniske undersøgelser og beskrives som meget almindelige bivirkninger af lægemidlet. I 10 kliniske undersøgelser med deltagelse af 425 gravide kvinder blev der kun indberettet ét tilfælde af henholdsvis angina pectoris og arytmier. Der blev ikke indberettet myokardieinfarkt eller alvorlige arytmier i de kliniske undersøgelsesrapporter, der var tilgængelige for indehaveren af markedsføringstilladelsen. Ca. 9 % af de 425 kvinder i disse undersøgelser blev eksponeret for den orale formulering, og ca. 2 % af de indberettede bivirkninger optrådte i forbindelse med den orale formulering af lægemidlet. Takykardi, palpitationer og blodtryksændringer tegnede sig for ca. to tredjedele af de bivirkninger, der er knyttet til den orale formulering.

Terbutalin

Der vurderedes sikkerhedsdata fra kliniske undersøgelser udført af markedsføringstilladelsesindehaveren og metaanalyser af veltillrettelagte kliniske undersøgelser. Disse data gav imidlertid kun begrænsede sikkerhedsoplysninger. Hibbard (1996) foretog en case-kontrolundersøgelse af, om der er sammenhæng mellem langvarig anvendelse af terbutalin og peripartum kardiomyopati. Fire patienter uden præeksisterende kardial patologi udviklede peripartum kardiomyopati under langvarig behandling med terbutalin af forskellig varighed (9,5-53 dage). Selv efter korrektion for potentielt konfunderende variable var der fortsat signifikant sammenhæng mellem langvarig oral terbutalin-behandling af for tidlige veer og efterfølgende peripartum kardiomyopati.

Publicerede undersøgelser giver modstridende resultater og fortolkninger vedrørende sikkerheden af terbutalin (og beta-agonister) ved tokolyse. Forekomsten af typiske bivirkninger ved betareceptorstimulation er veldokumenteret og spænder fra let forbigående ubehag til alvorlige kardiovaskulære bivirkninger, der kræver øjeblikkelig lægelig indgriben ved f.eks. arytmier eller lungeødem. Der er stort set ingen evidens om maternel død i disse undersøgelser og meget begrænsede data om uønskede udfald for fostret (f.eks. takykardi, hypoinsulinæmi).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen identificerede 8 tilfælde af neonatal død/fosterdød, herunder abort. Oplysningerne om dødelige føtale eller neonatale udfald var ikke tilstrækkelige til at drage konklusioner om sammenhængen med intrauterin eksponering for terbutalin. Desuden er for tidlig fødsel en kendt risikofaktor for neonatal morbiditet og mortalitet.

Uanset ovenstående er der fundet 18 alvorlige kardiovaskulære tilfælde i EudraVigilance, der viser, at ikke kun prædisponerede, men også raske personer har udviklet alvorlige kardiovaskulære

komplikationer. Dette understreger igen vigtigheden af tæt lægelig overvågning under behandlingen og sætter tvivl ved ambulante tokolyse med terbutalin.

Ritodrin

Anvendelse af ritodrin er forbundet med risici for alvorlig kardial og pulmonal dysfunktion (sjældent myokardieinfarkt), ændring i glykæmi og blodets kaliumindhold, gastrointestinale lidelser, tremor, hovedpine og erytem. Mere sjældent er der beskrevet tilfælde af angst, svimmelhed, blodtrykskrasier, rhabdomyolyse, svære kutane bivirkninger og anafylaktisk shock. Alvorligheden af bivirkningerne synes at have direkte sammenhæng med den administrerede dosis, men også med behandlingsvarigheden, da de fleste livstruende bivirkninger optrådte efter længerevarende administration af ritodrin (fra >72 timer til måneder).

I perioden 2002-2012 blev der indberettet i alt 210 tilfælde, heraf mindst én bivirkning efter behandling med ritodrin. Disse tilfælde med bivirkninger under behandling med ritodrin omfattede både veldokumenterede case-rapporter fra litteraturen og spontane indberetninger fra sundhedspersonale og sundhedsmyndigheder, som er registreret af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Bortset fra indberetningerne om rhabdomyolyse og svære kutane bivirkninger svarede de fleste af disse tilfælde til den kendte sikkerhedsprofil af ritodrin.

Hexoprenalin

Ifølge de publicerede undersøgelser er intravenøs administration af hexoprenalin meget ofte ledsaget af bivirkninger. Maternel takykardi er den hyppigst indberettede bivirkning efter intravenøs administration af hexoprenalin. Maternel hypotension, palpitationer, tremor, rødmen, svedtendens, hovedpine og kvalme var også almindeligt forekommende. Enkeltvis er der registreret mere alvorlige lægemiddelreaktioner – brystsmerter, dyspnø, ileus, bevidsthedstab, arytmi samt flere case-rapporter om lungeødem (fire i en publikation af Van Iddekinge *et al.*, 1991, en i virksomhedens database, fire i PSUR). Modsat andre SABA er der ikke registreret maternel dødelighed og ingen tilfælde af myokardieinfarkt efter administration af hexoprenalin med henblik på tokolyse.

For oralt hexoprenalin er der meget få sikkerhedsdata. Der foreligger en case-rapport om uterin blødning, som dog er konfunderet af samtidig uterin patologi.

Isoxsuprin

Ved opgørelse af data efter markedsføring for isoxsuprin fra 2000 til 2013 fandtes ingen indberetninger om alvorlige bivirkninger for det intravenøse produkt, og tre indberetninger af ikke-alvorlige bivirkninger. For den orale tablet blev der indberettet tre alvorlige bivirkninger (bevidsthedstab, trismus og en alvorlig hudreaktion) og seks ikke-alvorlige bivirkninger.

Overordnede konklusioner vedrørende sikkerheden

De foreliggende data for alle SABA omfattet af denne gennemgang (terbutalin, salbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol, isoxsuprin) er evidens for, at de orale formuleringer og suppositorieformuleringerne er forbundet med alvorlige dosisafhængige bivirkninger.

Injektionspræparaterne medfører sikkerhedsproblemer ved langvarig anvendelse af disse aktive stoffer til obstetriske indikationer, men ved kortvarig administration (højst 48 timer) kan der være fordel ved anvendelse af de parenterale formuleringer til den obstetriske indikation tokolyse. Risikoen for moderen og fostret vil kunne minimeres, hvis de aktive stoffer administreres af en obstetriker/læge med erfaring i brug af tokolytiske midler.

Orale formuleringer og suppositorier anvendes til vedligeholdelse af tokolyse efter administration af injektionspræparaterne, og i betragtning af den kardiovaskulære sikkerhedsprofil finder PRAC, at disse lægemidler ikke længere udviser et positivt risk/benefit-forhold.

For de parenterale formuleringer anbefaler PRAC efter gennemgang af alle de foreliggende data og specifikt for behandling af ukomplicerede for tidlige veer, at disse aktive stoffer gives som korttidsbehandling (op til 48 timer) mellem 22. og 37. gestationsuge til patienter uden medicinsk eller obstetrisk kontraindikation for tokolytisk behandling. Desuden bør der gives særlig vejledning om administrationsmetode for disse injektionspræparater. Behandlingen skal finde sted på behandlingssteder, der har det fornødne udstyr til kontinuerlig overvågning af moderens og fostrets helbredsstatus. De skal administreres snarest muligt efter at diagnosen for tidlige veer er stillet, og efter at patienten er vurderet for kontraindikationer. Hertil hører tilstrækkelig vurdering af patientens kardiovaskulære status med EKG-overvågning i hele behandlingsperioden for at fastslå tidlig indsættelse af kardiovaskulære hændelser og yderligere minimere risikoen for en alvorlig kardiovaskulær hændelse. SABA må ikke anvendes hos kvinder med hjertesygdom i anamnesen eller i tilfælde, hvor moderens eller fosterets tilstand bevirker, at forlængelse af graviditeten er farlig. Nøje regulering af væskebalancen har afgørende betydning for at undgå risikoen for maternelt lungeødem.

Anvendelse af SABA til akut behandling og til at muliggøre ekstern fostervending støttes, da der er tale om begrænset anvendelsesvarighed og minimal dosering, og fra et sikkerhedsperspektiv bør disse indikationer opretholdes, hvor de er godkendt.

Virkning

Salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin og isoxsuprin har været godkendt til obstetriske indikationer siden 1960'erne.

Denne gennemgang omfattede de data, der foreligger fra kliniske undersøgelser, indberetninger efter markedsføring og fra litteraturen. PRAC fandt alvorlige begrænsninger i data om virkning for orale formuleringer og suppositorieformuleringer og noterede sig den foreliggende nye evidens og/eller nuværende medicinske viden om anvendelsen af disse produkter til obstetriske indikationer. Efter gennemgang af den kardiovaskulære bivirkningsprofil ved anvendelse af disse lægemidler til obstetriske indikationer konkluderede PRAC, at orale former og suppositorier ikke længere burde anvendes til hæmning af kontraktioner af livmoderen. Nogle af de orale produkter eller suppositorier, der er omfattet af denne procedure, er kun godkendt til obstetriske indikationer. Når disse indikationer ophæves i overensstemmelse med PRAC's anbefaling, vil det medføre inddragelse af markedsføringstilladelse. For disse specifikke produkter anbefaler PRAC, at produkterne tilbagekaldes.

De foreliggende data viste, at injektionspræparaterne er effektive til kortvarigt (op til 48 timer) at hæmme sammentrækningerne af livmoderen under veer. Til disse indikationer, herunder kortvarig behandling af ukompliceret tokolyse, anbefalede PRAC, at parenterale produkter kun administreres kortvarigt (op til 48 timer) på obstetriske indikationer hos patienter mellem 22. og 37. gestationsuge. Behandlingsvarigheden bør ikke overstige 48 timer, da data viser, at hovedvirkningen af tokolytisk behandling er forsinkelse af fødslen i op til 48 timer. Denne forsinkelse kan anvendes til at administrere glukokortikoider eller foretage andre tiltag til forbedring af den perinatale sundhedstilstand. PRAC anbefalede desuden, at anvendelse af de parenterale formuleringer til ekstern vending og akutte situationer anses for fordelagtig, hvor disse indikationer i forvejen er godkendt.

Vedrørende vinduet med laveste levedygtighed af fosteret noterede PRAC sig en epidemiologisk oversigtsartikel om obstetriske interventioner i europæiske lande (Kollée *et al*, 2009) og mere nyligt

fra USA (Kyser *et al.*, 2012), som tyder på, at det er mellem 22 og 24 uger. For at fremme optimal sikker og effektiv anvendelse bør gestationsalderen derfor afspejle sig i indikationen.

PRAC konkluderede, at fordelene ved injektionspræparaterne opvejede de kardiovaskulære risici under begrænsede anvendelsesbetingelser: Disse aktive stoffer bør gives som korttidsbehandling (op til 48 timer) mellem 22. og 37. gestationsuge til patienter uden medicinske eller obstetriske kontraindikationer for tokolytisk behandling.

Som led i risikominimeringsforanstaltningerne foreslog PRAC reviderede indikationer for de parenterale formuleringer med hensyntagen til alle data og med præcisering af de tilstande, som disse produkter er indiceret til. De bør være kontraindiceret ved gestationsalder under 22 uger, ved præeksisterende iskæmisk hjertesygdom, ved væsentlige risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom og ved truende abort i første og andet trimester. Udvalget understregede desuden, at hos patienter, der får disse parenterale lægemidler, skal blodtryk og hjerterefrekvens, elektrolyt- og væskebalance samt glukose-, laktat- og kaliumværdier overvåges kontinuerligt.

Benefit/risk-forholdet

I betragtning af ovenstående konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet på baggrund af alle de foreliggende sikkerhedsdata ikke er gunstigt for de orale formuleringer og suppositorierne, navnlig vedrørende risikoen for alvorlige kardiovaskulære hændelser, og den begrænsede virkning. Derfor bør disse lægemidler ikke længere være omfattet af den obstetriske behandlingsindikation.

Produktinformationen for disse lægemidler bør ajourføres tilsvarende, og markedsføringstilladelserne skal derfor ændres. For produkter, der i orale formuleringer og suppositorieformuleringer kun anvendes ved obstetriske indikationer, skal markedsføringstilladelse inddrages, og produkterne trækkes af markedet.

Vedrørende parenterale lægemidler indeholdende SABA (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin og isoxsuprin) til de obstetriske indikationer konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet er gunstigt, da fordelene fortsat overstiger risiciene. For disse indikationer, der indbefatter kortvarig behandling af ukompliceret tokolyse, anbefalede PRAC, at parenterale produkter kun administreres kortvarigt (op til 48 timer) mellem 22. og 37. gestationsuge. PRAC anbefalede desuden, at anvendelse af de parenterale formuleringer til ekstern vending og akutte situationer anses for fordelagtig, hvor disse indikationer i forvejen er godkendt. Patienterne bør overvåges tæt for tegn på kardiovaskulære bivirkninger i hele behandlingsperioden. Parenterale lægemidler indeholdende SABA bør være kontraindiceret ved gestationsalder under 22 uger, ved præeksisterende iskæmisk hjertesygdom og ved væsentlige risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom samt ved truende abort i første og andet trimester. Desuden bør blodtryk og hjerterefrekvens, elektrolyt- og væskebalance samt glukose-, laktat- og kaliumværdier overvåges kontinuerligt.

Udvalget konkluderede, at der var behov for yderligere risikominimeringsforanstaltninger med henblik på at informere sundhedspersoner om de nye begrænsninger for anvendelsen og overvågningskrav, som er indført for at garantere sikker anvendelse af de parenterale formuleringer til obstetriske indikationer og for at informere om det negative benefit/risk-forhold af de orale formuleringer og suppositorieformuleringerne til disse indikationer.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC fulgte proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, foranlediget af lægemiddelovervågning af lægemidler indeholdende korttidsvirkende beta-agonister (SABA) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin og isoxsuprin) til de obstetriske indikationer (se bilag I),
- udvalget gennemgik alle foreliggende data fra kliniske undersøgelser, farmakoepidemiologiske undersøgelser, den publicerede litteratur og erfaringer efter markedsføring om sikkerheden af lægemidler indeholdende korttidsvirkende beta-agonister(SABA) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin og isoxsuprin) til de obstetriske indikationer,
- udvalget finder, at fordelene ved de parenterale formuleringer af lægemidler indeholdende korttidsvirkende beta-agonister(SABA) (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin og isoxsuprin) fortsat overstiger risiciene ved anvendelse til de obstetriske indikationer korttidsbehandling af ukompliceret tokolyse,
- udvalget understregede desuden, at parenterale produkter kun bør administreres som korttidsbehandling (op til 48 timer) på de obstetriske indikationer hos patienter mellem 22. og 37. gestationsuge. Patienterne bør overvåges tæt for tegn på kardiovaskulære bivirkninger i hele behandlingsperioden,
- udvalget fandt, at de parenterale lægemidler indeholdende disse SABA (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin og isoxsuprin) på baggrund af de foreliggende sikkerhedsdata og for at opretholde et positivt benefit/risk-forhold bør være kontraindiceret ved gestationsalder under 22 uger, ved præeksisterende iskæmisk hjertesygdom eller væsentlige risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom og ved truende abort i første og andet trimester. Udvalget understregede desuden, at hos patienter, der får disse parenterale lægemidler, bør blodtryk og hjertefrekvens, elektrolyt- og væskebalance samt glukose-, laktat- og kaliumværdier overvåges kontinuerligt i hele behandlingsperioden,
- for de orale formuleringer og suppositorieformuleringer tog PRAC hensyn til de foreliggende overordnede sikkerhedsdata, navnlig vedrørende risikoen for alvorlige kardiovaskulære hændelser og de meget begrænsede data om virkning, hvorfor udvalget i overensstemmelse med artikel 116 i direktiv 2001/83/EF konkluderede, at benefit/risk-forholdet ikke er positivt, og at disse lægemidler derfor ikke længere bør have denne obstetriske behandlingsindikation,
- udvalget konkluderede, at der var behov for yderligere risikominimeringsforanstaltninger såsom information til sundhedspersoner om resultatet af gennemgangen og sikker anvendelse af de parenterale formuleringer til de obstetriske indikationer,

anbefaler PRAC i henhold til bestemmelserne i artikel 31 og 32 i direktiv 2001/83/EF derfor ændring, eller i givet fald inddragelse, af markedsføringstilladelseerne for alle lægemidler omhandlet i bilag I, for hvilke ændringerne i produktinformationen fremgår af bilag III til anbefalingen.

- a. For de orale formuleringer og suppositorieformuleringer, der kun er godkendt til de indikationer, som foreslås ophævet (i overensstemmelse med ændringerne af produktinformationen, der fremgår af bilag III), bør markedsføringstilladelseerne inddrages og produkterne tages af

markedet inden for de fastlagte frister. Betingelserne for inddragelse af markedsføringstilladelserne for disse produkter, hvor dette er relevant, er angivet i bilag IV.

- b. Alle andre markedsføringstilladelser for lægemidler indeholdende SABA (salbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin og isoxsuprin), der anvendes til tokolyse og andre obstetriske indikationer (se bilag I), bør ændres (svarende til ændringerne af produktinformationen, der fremgår af bilag III).
- c. Alle indehavere af markedsføringstilladelse bør indføre risikominimeringsforanstaltninger.

2. Detaljeret begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling tilsluttede CMDh (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede procedurer (human)) sig de overordnede videnskabelige konklusioner og begrundelsen for anbefalingen. CMDh fandt dog, at der er behov for en mindre ændring af den foreslåede ordlyd i betingelserne for markedsføringstilladelserne (bilag IV). CMDh foreslog at afkorte tiden til tilbagekaldelse af de produkter, der kun havde obstetriske indikationer, og for hvilke markedsføringstilladelsen skal inddrages, for at sikre øjeblikkelig indgriben over for produkter uden markedsføringstilladelse.

CMDh-aftale

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling af 5. september 2013 CMDh i henhold til artikel 107k, stk. 1 og 2, i direktiv 2000/83/EF nåede CMDh til enighed om ændring eller i givet fald inddragelse af markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende terbutalin, salbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol og isoxsuprin, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen er gengivet i bilag III, under de betingelser, der fremgår af bilag IV.

Tidsplanen for gennemførelse af aftalen er angivet i bilag V.