

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την ανάκληση ή την τροποποίηση,
κατά περίπτωση, των όρων των αδειών κυκλοφορίας και λεπτομερής
αιτιολόγηση των αποκλίσεων από τη σύσταση της PRAC**

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την ανάκληση ή την τροποποίηση, κατά περίπτωση, των όρων των αδειών κυκλοφορίας και λεπτομερής αιτιολόγηση των αποκλίσεων από τη σύσταση της PRAC

Η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) έλαβε υπόψη την ακόλουθη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) που διατυπώθηκε στις 5 Σεπτεμβρίου 2013 σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τερβουταλίνη, σαλβουταμόλη, εξοπρεναλίνη, ριτοδρίνη, φενοτερόλη και ισοξουπρίνη:

1. Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τερβουταλίνη, σαλβουταμόλη, εξοπρεναλίνη, ριτοδρίνη, φενοτερόλη και ισοξουπρίνη (βλ. Παράρτημα I)

Στις 27 Νοεμβρίου 2012, κατόπιν αξιολόγησης των δεδομένων που προέκυψαν από τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης, η Ουγγαρία ενημέρωσε τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, σχετικά με το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξε, λαμβάνοντας υπόψη τα αναφερθέντα καρδιαγγειακά συμβάματα, σύμφωνα με το οποίο η σχέση οφέλους/κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βήτα αγωνιστές βραχείας δράσης, εγκεκριμένους για χρήση σε μαιευτικές ενδείξεις, δεν είναι πλέον θετική. Η Ουγγαρία έκρινε ότι είναι προς το συμφέρον της Ευρωπαϊκής Ένωσης να παραπέμψει το ζήτημα στη PRAC και εξέφρασε τις ανησυχίες της σχετικά με τη δοσολογία και τις προειδοποιήσεις που αναγράφονται στις πληροφορίες του προϊόντος.

Οι βήτα αγωνιστές βραχείας δράσης (γνωστοί επίσης και ως βήτα μιμητικά), όπως η σαλβουταμόλη, η τερβουταλίνη, η φενοτερόλη, η ριτοδρίνη, η εξοπρεναλίνη και η ισοξουπρίνη, έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών και διατίθενται στην ΕΕ από τη δεκαετία του 1960.

Οι εγκεκριμένες μαιευτικές ενδείξεις των βήτα αγωνιστών βραχείας δράσης διαφέρουν μεταξύ των κρατών μελών. Στις εγκεκριμένες μαιευτικές ενδείξεις περιλαμβάνονται ο πρόωρος τοκετός, η τοκόλυση (για ορισμένα προϊόντα η χρήση περιορίζεται σε συγκεκριμένες εβδομάδες κύησης, ενώ για τα άλλα δεν προσδιορίζεται συγκεκριμένη χρονική περίοδος κύησης), η εξωγενής κεφαλική αναστροφή και η έντονη συσταλτικότητα της μήτρας. Στις ενδείξεις της φενοτερόλης περιλαμβάνεται επίσης η χρήση σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης όπως η δυστοκία κατά τα στάδια της διαστολής και των εξωθήσεων του τοκετού (όπως η υπερδραστηριότητα της μήτρας ή οι σπασμοί που προκαλούνται είτε αυθόρμητα είτε ως αποτέλεσμα μηχανικής απόφραξης ή υπό τη διέγερση παραγόντων ωκυτοκίνης), η ενδομήτρια ασφυξία (συμπτώματα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού του εμβρύου ή συμπτώματα αρχικής έως μέτριας εμβρυϊκής οξέωσης), τα μαιευτικά περιστατικά έκτακτης ανάγκης (όπως πρόπτωση ομφάλιου λώρου ή επικείμενη ρήξη μήτρας), η χαλάρωση της μήτρας σε οξείες ενδείξεις, όπως η καισαρική τομή. Στις ενδείξεις για τα δισκία ισοξουπρίνης και εξοπρεναλίνης αναφέρεται η «επαπειλούμενη αποβολή», καθώς και η δοσολογία για την προφύλαξη από τοκετό. Αμφότερα τα σκευάσματα εξοπρεναλίνης ενδείκνυνται επίσης για την ακινητοποίηση της μήτρας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη χειρουργική επέμβαση περίδεσης τραχήλου της μήτρας.

Κατά τη διάρκεια της εν λόγω εξέτασης αξιολογήθηκαν δεδομένα από κλινικές μελέτες και μετεγκριτικές αναφορές, καθώς και από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, όπου περιλαμβάνονται και κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας. Στη συγκεκριμένη αξιολόγηση συμπεριλήφθηκαν επίσης σκευάσματα σε πόσιμη και παρεντερική μορφή, καθώς και σε μορφή υπόθετων. Δεν υπάρχουν εγκεκριμένα εισπνεόμενα σκευάσματα για μαιευτικές ενδείξεις.

Ασφάλεια

Οι προηγούμενες επισκοπήσεις σχετικά με την ασφάλεια υπογράμμισαν τον κίνδυνο ισχαιμίας του μυοκαρδίου που σχετίζεται με τη χρήση βήτα αγωνιστών βραχείας δράσης σε μαιευτικές ενδείξεις, καθώς και ότι τα εν λόγω προϊόντα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή στην τοκόλυση και σε άλλες μαιευτικές ενδείξεις. Στο πλαίσιο της συγκεκριμένης επανεξέτασης η PRAC αξιολόγησε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια των καρδιαγγειακών συμβαμάτων που προέκυψαν κατά τη χρήση των φαρμάκων για τις συγκεκριμένες ενδείξεις. Η έκβαση της εξέτασης συνοψίζεται ακολούθως.

Σαλβουταμόλη

Η εξέταση όλων των καρδιαγγειακών συμβαμάτων της σαλβουταμόλης έδειξε ότι το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει σοβαρές καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδέχεται να προκαλέσουν τον θάνατο της μητέρας ή/και του εμβρύου. Συνολικά, εντοπίστηκαν 98 αναφορές καρδιαγγειακών συμβαμάτων, η πλειονότητα των οποίων αφορούσαν καρδιακές αρρυθμίες, όπως ταχυκαρδία ή αίσθημα παλμών. Δύο από τις αναφορές ταχυκαρδίας εξελίχθηκαν περαιτέρω και ήταν θανατηφόρες. Στα συμβάματα που καταγράφηκαν περιλαμβάνονται αρκετές αναφορές πνευμονικού οιδήματος, σε ένα δε περιστατικό, μετά από τη λήψη θεραπείας διάρκειας πέντε εβδομάδων με δισκία και την αποτυχία της τοκόλυσης, αναφέρθηκε πνευμονικό οίδημα σχετιζόμενο με καρδιομεγαλία. Επίσης, αναφέρθηκαν δύο περιστατικά τοκόλυσης (διατηρηθείσας μόνο με υπόθετα) κατά τα οποία εμφανίστηκε πνευμονικό οίδημα. Η PRAC διαπίστωσε οκτώ περιστατικά βρεφικής θνησιμότητας, δύο εκ των οποίων σχετιζόνταν με πνευμονικό οίδημα και καρδιαγγειακά συμβάματα. Πολλές από αυτές τις αναφορές σχετίζονται με αμφότερα τα σκευάσματα σαλβουταμόλης, σε ενδοφλέβια και πόσιμη μορφή. Φαίνεται ότι η εν λόγω ανεπιθύμητη ενέργεια δεν σχετίζεται με συγκεκριμένη μορφή του σκευάσματος.

Φενοτερόλη

Η εξέταση των δεδομένων ασφαλείας της φενοτερόλης έδειξε ότι στις κλινικές μελέτες αναφέρθηκαν συχνά καρδιαγγειακά συμβάματα όπως ταχυκαρδία και αίσθημα παλμών, τα οποία ταξινομήθηκαν στην κατηγορία των πολύ συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου. Σε 10 κλινικές μελέτες στις οποίες μετείχαν 425 έγκυες γυναίκες, αναφέρθηκε μόνο ένα περιστατικό στηθάγχης και ένα αρρυθμίας. Περιστατικά εμφράγματος του μυοκαρδίου ή σοβαρών αρρυθμιών δεν αναφέρθηκαν στις εκθέσεις των κλινικών δοκιμών που υπέβαλε ο ΚΑΚ. Περίπου το 9% των 425 γυναικών που μετείχαν στις εν λόγω δοκιμές έλαβε το πόσιμο σκεύασμα, το οποίο σχετίζεται με το 2% περίπου των αναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα 2/3 των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το πόσιμο σκεύασμα αφορούν ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών και αλλαγές στην αρτηριακή πίεση.

Τερβουταλίνη

Αξιολογήθηκαν τα δεδομένα ασφαλείας από τις κλινικές δοκιμές και τις μετα-αναλύσεις ορθώς σχεδιασμένων κλινικών δοκιμών που διενήργησε ο ΚΑΚ. Ωστόσο, από τα εν λόγω δεδομένα προέκυψαν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια. Ο Hibbard (1996) διενήργησε μια μελέτη έναντι ομάδας μαρτύρων για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της μακροχρόνιας θεραπείας με πόσιμη τερβουταλίνη και της περιγεννητικής μυοκαρδιοπάθειας. Τέσσερις ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα καρδιακή παθολογία εμφάνισαν περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας ποικίλης διάρκειας (9,5-53 ημέρες) με πόσιμη τερβουταλίνη. Ακόμη και μετά τη διόρθωση των δυνητικών μεταβλητών σύγχυσης, ο συσχετισμός της μακροχρόνιας θεραπείας με πόσιμη τερβουταλίνη για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού και της επακόλουθης περιγεννητικής μυοκαρδιοπάθειας παρέμεινε σημαντικός.

Οι δημοσιευμένες μελέτες παρέχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα και ερμηνείες σχετικά με την ασφάλεια της τερβουταλίνης (και των βήτα αγωνιστών) στην τοκόλυση. Η εμφάνιση τυπικών ανεπιθύμητων ενεργειών, χαρακτηριστικών της διέγερσης που προκαλείται από τους βήτα υποδοχείς, είναι επαρκώς τεκμηριωμένη και ποικίλλουν από ήπια και παροδική δυσφορία έως σοβαρές καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες που χρήζουν άμεσης ιατρικής παρέμβασης, π.χ. σε περίπτωση αρρυθμιών ή πνευμονικού οιδήματος. Στις εν λόγω μελέτες τα αποδεικτικά στοιχεία για τη μητρική θνησιμότητα είναι σχεδόν ανύπαρκτα, ενώ τα δεδομένα για ανεπιθύμητα αποτελέσματα στα έμβρυα είναι πολύ περιορισμένα (π.χ. ταχυκαρδία, υπερινσουλιναμία).

Ο ΚΑΚ ανέφερε οκτώ περιστατικά νεογνικού/εμβρυικού θανάτου, περιλαμβανομένων των αποβολών. Οι πληροφορίες σχετικά με τις θανατηφόρες παθήσεις σε έμβρυα ή νεογνά δεν ήταν επαρκείς για να εξαχθούν συμπεράσματα σε ό,τι αφορά τον συσχετισμό της έκθεσής τους στην τερβουταλίνη μέσω της μήτρας. Επιπλέον, ο πρόωρος τοκετός αποτελεί τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Ανεξαρτήτως αυτού, στη βάση δεδομένων EudraVigilance εντοπίστηκαν 18 σοβαρά καρδιαγγειακά περιστατικά, γεγονός που υποδηλώνει ότι σοβαρές καρδιαγγειακές επιπλοκές εμφάνισαν όχι μόνο οι ασθενείς με προδιάθεση αλλά και υγιή κατά τα άλλα υποκείμενα. Το γεγονός αυτό τονίζει για άλλη μια φορά τη σημασία της στενής ιατρικής παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και θέτει υπό αμφισβήτηση την ασφάλεια της χορήγησης τερβουταλίνης για την τοκόλυση χωρίς νοσηλεία.

Ριτοδρίνη

Η χρήση της ριτοδρίνης σχετίζεται με κίνδυνο μείζονος καρδιακής και πνευμονικής δυσλειτουργίας (σπανίως με έμφραγμα του μυοκαρδίου), αλλοίωση της γλυκαιμίας και της συγκέντρωσης καλίου στο αίμα, γαστρεντερικές διαταραχές, τρόμο, κεφαλαλγία και ερύθημα. Σπανιότερα έχουν περιγραφεί περιστατικά ανησυχίας, ζάλης, δυσκρασίας του αίματος, ραβδομύλωσης, σοβαρών δερματικών αντιδράσεων και αλλεργικού σοκ. Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με τη δόση ριτοδρίνης που χορηγείται στον ασθενή και με τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς οι περισσότερες απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται μετά από παρατεταμένη χορήγηση ριτοδρίνης (>72ώρες έως μήνες).

Κατά τη διάρκεια της περιόδου 2002-2012 αναφέρθηκαν συνολικά 210 περιστατικά, με τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια μετά τη χορήγηση θεραπείας με ριτοδρίνη.

Τα εν λόγω περιστατικά ανεπιθύμητων ενεργειών με τη χορήγηση ριτοδρίνης προέρχονται από επαρκώς τεκμηριωμένες αναφορές περιστατικών από τη βιβλιογραφία, καθώς και από καταγεγραμμένες από τον ΚΑΚ αυθόρμητες αναφορές περιστατικών που υπέβαλαν οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας ή οι αρχές υγείας.

Με εξαίρεση τις αναφορές ραβδομύλωσης και σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, τα περιστατικά αντιστοιχούσαν στην πλειονότητά τους στη γνωστή εικόνα ασφάλειας της ριτοδρίνης.

Εξοπρεναλίνη

Σύμφωνα με τις δημοσιευμένες μελέτες, η ενδοφλέβια χορήγηση εξοπρεναλίνης συνοδεύεται πολύ συχνά από την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση εξοπρεναλίνης η ταχυκαρδία στις μητέρες είναι η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια. Επίσης, συχνά παρατηρείται υπόταση στις μητέρες, αίσθημα παλμών, τρόμος, ερυθρίαση, εφίδρωση, κεφαλαλγία και ναυτία. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν καταγραφεί μεμονωμένα – πόνος στον θώρακα, δύσπνοια, ιλεός, απώλεια αισθήσεων, αρρυθμία, αλλά και αρκετές αναφορές περιστατικών πνευμονικού οιδήματος (τέσσερις στη δημοσίευση των Van Iddekinge *et al.*, 1991, μία στη βάση δεδομένων Eudravigilance, τέσσερις στην έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας). Σε αντίθεση με άλλους βήτα αγωνιστές βραχείας δράσης, μετά τη χορήγηση εξοπρεναλίνης για την τοκόλυση δεν παρατηρήθηκε μητρική θνησιμότητα ούτε κανένα περιστατικό εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Τα δεδομένα ασφάλειας για το πόσιμο σκεύασμα εξοπρεναλίνης είναι πολύ περιορισμένα. Έχει αναφερθεί ένα περιστατικό αιμορραγίας της μήτρας, ωστόσο είναι συγκεχυμένο λόγω της υφιστάμενης παθολογίας της μήτρας.

Ισοξουπρίνη

Συνοψίστηκαν τα μετεγκριτικά δεδομένα της ισοξουπρίνης για την περίοδο 2000-2013. Δεν αναφέρθηκε καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια για το ενδοφλέβιο σκεύασμα, ενώ τα μη σοβαρά συμβάματα ήταν μόνο τρία. Σε ό,τι αφορά τα δισκία για την από του στόματος χορήγηση, αναφέρθηκαν τρεις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (απώλεια αισθήσεων, τρισμός και σοβαρή δερματική αντίδραση) και έξι μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Γενικά πορίσματα σχετικά με την ασφάλεια

Σύμφωνα με το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων για όλους τους βήτα αγωνιστές βραχείας δράσης που αποτέλεσαν αντικείμενο της παρούσας εξέτασης (τερβουταλίνη, σαλβουταμόλη, εξοπρεναλίνη, ριτοδρίνη, φενοτερόλη, ισοξουπρίνη), υπάρχουν αποδείξεις ότι τα πόσιμα σκευάσματα και τα υπόθετα σχετίζονται με σοβαρές και δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε ό,τι αφορά τα ενέσιμα σκευάσματα, ανέκυψαν ζητήματα ασφάλειας κατά τη διάρκεια παρατεταμένης χρήσης των εν λόγω δραστικών ουσιών σε μαιευτικές ενδείξεις. Ωστόσο, η βραχυχρόνια χορήγηση (για 48 ώρες το μέγιστο) παρεντερικών σκευασμάτων στη μαιευτική ένδειξη της τοκόλυσης ενδέχεται να είναι επωφελής. Ο κίνδυνος για τη μητέρα και το έμβρυο μπορεί να ελαχιστοποιηθεί εάν οι δραστικές ουσίες χορηγούνται από μαιευτήρες/γιατρούς με εμπειρία στη χρήση τοκολυτικών παραγόντων.

Τα πόσιμα σκευάσματα και τα υπόθετα χρησιμοποιούνται για τη διατήρηση της τοκόλυσης μετά τη χορήγηση των ενέσιμων μορφών, λαμβάνοντας δε υπόψη την εικόνα καρδιαγγειακής ασφάλειας, η PRAC έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων δεν είναι πλέον θετική.

Σε ό,τι αφορά τα παρεντερικά σκευάσματα, η PRAC εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και, ιδίως, τα δεδομένα για τη διαχείριση του μη επιπλεγμένου πρόωρου τοκετού, και συνέστησε οι εν λόγω δραστικές ουσίες να χορηγούνται για τη βραχυχρόνια διαχείριση (έως 48 ώρες) μεταξύ της 22^{ης} και της 37^{ης} εβδομάδας κύησης σε ασθενείς για τους οποίους δεν υπάρχουν ιατρικές ή μαιευτικές αντενδείξεις ως προς τη χορήγηση τοκολυτικής θεραπείας. Επιπλέον, πρέπει να δίδεται ειδική καθοδήγηση σχετικά με τον τρόπο χορήγησης των συγκεκριμένων ενέσιμων σκευασμάτων. Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται σε εγκαταστάσεις κατάλληλα εξοπλισμένες για τη συνεχή παρακολούθηση της κατάστασης της υγείας των μητέρων και των εμβρύων. Οι θεραπείες πρέπει να χορηγούνται όσο το δυνατόν ταχύτερα μετά τη διάγνωση του πρόωρου τοκετού και την αξιολόγηση της ασθενούς για τον αποκλεισμό τυχόν αντενδείξεων σε ό,τι αφορά τη χρήση του φαρμάκου. Η αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνει κατάλληλη εξέταση της καρδιαγγειακής κατάστασης της ασθενούς και παρακολούθηση μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ECG), η οποία θα συνεχίζεται καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας προκειμένου να προσδιορίζεται έγκαιρα η έναρξη τυχόν καρδιαγγειακών συμβαμάτων και να ελαχιστοποιείται περαιτέρω ο κίνδυνος σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Οι βήτα αγωνιστές βραχείας δράσης δεν πρέπει να χορηγούνται σε γυναίκες με ιστορικό καρδιακής νόσου ή σε περιπτώσεις όπου η παράταση της εγκυμοσύνης είναι επιβλαβής για την μητέρα ή το έμβρυο. Ο προσεκτικός έλεγχος του επιπέδου ενυδάτωσης είναι σημαντικός για την αποφυγή του κινδύνου πνευμονικού οιδήματος στη μητέρα.

Η χρήση βήτα αγωνιστών βραχείας δράσης σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης, όπως και για τη διευκόλυνση της εξωγενούς κεφαλικής αναστροφής, κρίνεται αποδεκτή διότι συνάδει με την περιορισμένη διάρκεια χρήσης και την ελάχιστη δοσολογία. Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια, οι εν λόγω ενδείξεις, όπου είναι εγκεκριμένες, πρέπει να διατηρηθούν.

Αποτελεσματικότητα

Η σαλβουταμόλη, η τερβουταλίνη, η φενοτερόλη, η ριτοδρίνη, η εξοπρεναλίνη και η ισοξουπρίνη έχουν λάβει έγκριση για μαιευτικές ενδείξεις από τη δεκαετία του 1960.

Στο πλαίσιο της παρούσας εξέτασης λήφθηκαν υπόψη δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές, τις μετεγκριτικές αναφορές και τη βιβλιογραφία. Η PRAC διαπίστωσε τους σοβαρούς περιορισμούς όσον αφορά τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τα πόσιμα σκευάσματα και τα υπόθετα, έλαβε δε υπόψη τις διαθέσιμες νέες αποδείξεις ή/και την επί του παρόντος ιατρική γνώση σχετικά με τη χρήση των εν λόγω προϊόντων σε μαιευτικές ενδείξεις. Λαμβάνοντας υπόψη την εικόνα καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων σε μαιευτικές ενδείξεις, η PRAC απεφάνθη ότι τα πόσιμα σκευάσματα και τα υπόθετα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται πλέον για την καταστολή των συσπάσεων της μήτρας. Ορισμένα από τα προϊόντα σε πόσιμη μορφή ή σε μορφή υπόθετων που εξετάζονται στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μόνο για μαιευτικές ενδείξεις. Η διαγραφή των εν λόγω ενδείξεων

σύμφωνα με τη σύσταση της PRAC θα έχει ως αποτέλεσμα την ανάκληση των αντίστοιχων αδειών κυκλοφορίας. Η PRAC εισηγείται την απόσυρση των συγκεκριμένων προϊόντων από την αγορά.

Τα διαθέσιμα δεδομένα έδειξαν ότι τα ενέσιμα σκευάσματα είναι αποτελεσματικά όταν χρησιμοποιούνται βραχυχρόνια (έως 48 ώρες) για την καταστολή των συσπάσεων τοκετού. Για τις ενδείξεις αυτές, περιλαμβανομένης της βραχυχρόνιας διαχείρισης της μη επιπλεγμένης τοκόλυσης, η PRAC εισηγείται τη χορήγηση παρεντερικών προϊόντων μόνο στο πλαίσιο βραχυχρόνιας διαχείρισης (για χρονικό διάστημα έως 48 ωρών) μαιευτικών ενδείξεων σε ασθενείς που διανύουν την 22^η έως την 37^η εβδομάδα της κύησης. Η διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 48 ώρες, καθώς τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κύρια επίδραση της τοκολυτικής θεραπείας είναι η καθυστέρηση του τοκετού για έως και 48 ώρες. Η εν λόγω καθυστέρηση μπορεί να χρησιμεύσει για τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών ή για την εφαρμογή άλλων μέτρων που είναι γνωστό ότι βελτιώνουν την περιγεννητική υγεία. Επίσης, η PRAC κρίνει ότι η χρήση των παρεντερικών σκευασμάτων σε περιπτώσεις εξωγενούς κεφαλικής αναστροφής και έκτακτης ανάγκης είναι θετική στις περιπτώσεις όπου οι ενδείξεις αυτές είναι ήδη εγκεκριμένες.

Σε ό,τι αφορά το χαμηλότερο όριο βιωσιμότητας της κύησης, η PRAC έλαβε υπόψη μια επιδημιολογική μελέτη μαιευτικών παρεμβάσεων σε ευρωπαϊκές χώρες (Kollée *et al*, 2009) και, προσφάτως, στις Ηνωμένες Πολιτείες (Kyser *et al.*, 2012), σύμφωνα με την οποία το διάστημα αυτό ορίζεται μεταξύ της 22^{ης} και της 24^{ης} εβδομάδας. Συνεπώς, για τη βελτιστοποίηση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης, στην ένδειξη πρέπει να αντανakλάται η ηλικία κύησης.

Η PRAC απεφάνθη ότι τα οφέλη των ενέσιμων μορφών υπερτερούν των καρδιαγγειακών κινδύνων που συνδέονται με αυτά υπό περιορισμένες συνθήκες χρήσης: οι εν λόγω δραστικές ουσίες πρέπει να χορηγούνται για τη βραχυχρόνια διαχείριση (έως 48 ώρες) μεταξύ της 22^{ης} και της 37^{ης} εβδομάδας κύησης σε ασθενείς για τους οποίους δεν υπάρχει ιατρική ή μαιευτική αντένδειξη σχετικά με τη χορήγηση τοκολυτικής θεραπείας.

Στο πλαίσιο των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου η PRAC έλαβε υπόψη όλα τα δεδομένα και πρότεινε επικαιροποιημένες ενδείξεις για τα παρεντερικά σκευάσματα, αποσαφηνίζοντας τις παθήσεις για τις οποίες ενδείκνυται τα εν λόγω προϊόντα. Η χρήση τους πρέπει να αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηλικία κύησης μικρότερη των 22 εβδομάδων, σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ισχαιμική καρδιακή νόσο, σε ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικής καρδιακής νόσου, καθώς και σε ασθενείς με επαπειλούμενη αποβολή κατά τη διάρκεια του πρώτου και δευτέρου τριμήνου της κύησης. Η επιτροπή τόνισε επίσης ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν τα εν λόγω παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να παρακολουθούνται διαρκώς η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός, οι ηλεκτρολύτες και το ισοζύγιο ρευστών, τα επίπεδα γλυκόζης, γαλακτικού οξέος και καλίου.

Σχέση οφέλους/κινδύνου

Βάσει των ανωτέρω, η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου δεν είναι θετική για τα πόσιμα σκευάσματα και τα υπόθετα, λαμβανομένου υπόψη του συνόλου των δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια (ιδίως δε σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων) και την περιορισμένη αποτελεσματικότητα. Συνεπώς, τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει πλέον να ενδείκνυται για μαιευτικές θεραπευτικές ενδείξεις. Οι πληροφορίες για τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να επικαιροποιηθούν ανάλογα. Ως εκ τούτου, οι άδειες κυκλοφορίας πρέπει να τροποποιηθούν. Σε ό,τι αφορά τα προϊόντα σε πόσιμη μορφή και σε μορφή υπόθετων τα οποία χρησιμοποιούνται αποκλειστικά σε μαιευτικές ενδείξεις, οι άδειες κυκλοφορίας τους πρέπει να ανακληθούν και τα προϊόντα να αποσυρθούν από την αγορά.

Σε ό,τι αφορά τα παρεντερικά σκευάσματα που περιέχουν βήτα αγωνιστές βραχείας δράσης (σαλβουταμόλη, τερβουταλίνη, φενοτερόλη, ριτοδρίνη, εξοπρεναλίνη και ισοξουπρίνη) και χρησιμοποιούνται σε μαιευτικές ενδείξεις, η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου είναι θετική, καθώς τα οφέλη εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά. Για τις συγκεκριμένες ενδείξεις, περιλαμβανομένης της βραχυχρόνιας διαχείρισης της μη επιπλεγμένης τοκόλυσης, η PRAC εισηγήθηκε τη χρήση των παρεντερικών προϊόντων μόνο για τη βραχυχρόνια διαχείριση (έως 48 ώρες) σε ασθενείς που διανύουν την 22^η έως 37^η εβδομάδα κύησης. Επίσης, η PRAC έκρινε ότι η χρήση των παρεντερικών σκευασμάτων σε περιπτώσεις εξωγενούς κεφαλικής

αναστροφής και έκτακτης ανάγκης είναι θετική στις περιπτώσεις όπου οι ενδείξεις αυτές είναι ήδη εγκεκριμένες. Καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα παρεντερικά σκευάσματα βήτα αγωνιστών βραχείας δράσης πρέπει να αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ηλικία κύησης μικρότερη των 22 εβδομάδων, σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ισχαιμική καρδιακή νόσο, σε ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικής καρδιακής νόσου, καθώς και σε ασθενείς με επαπειλούμενη αποβολή κατά τη διάρκεια του πρώτου και δευτέρου τριμήνου της κύησης. Επιπλέον, πρέπει να παρακολουθούνται διαρκώς η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός, οι ηλεκτρολύτες και το ισοζύγιο ρευστών, τα επίπεδα γλυκόζης, γαλακτικού οξέος και καλίου.

Η επιτροπή απεφάνθη ότι υπάρχει ανάγκη περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, ενημέρωσης των επαγγελματιών του τομέα της υγείας σχετικά με τους νέους περιορισμούς στη χρήση και τις απαιτήσεις παρακολούθησης που προστέθηκαν για τη διασφάλιση της ασφαλούς χρήσης των παρεντερικών σκευασμάτων σε μαιευτικές ενδείξεις, καθώς και ενημέρωσης σχετικά με την αρνητική σχέση οφέλους/κινδύνου των πόσιμων σκευασμάτων και των υπόθετων στις συγκεκριμένες ενδείξεις.

Λόγοι για τη διατύπωση συστάσεων από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βήτα αγωνιστές βραχείας δράσης (σαλβουταμόλη, τερβουταλίνη, φενοτερόλη, ριτοδρίνη, εξοπρεναλίνη και ισοξουπρίνη) σε μαιευτικές ενδείξεις (βλ. Παράρτημα I).
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές και φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τη μετεγκριτική εμπειρία σχετικά με την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βήτα αγωνιστές βραχείας δράσης (σαλβουταμόλη, τερβουταλίνη, φενοτερόλη, ριτοδρίνη, εξοπρεναλίνη και ισοξουπρίνη) σε μαιευτικές ενδείξεις.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι τα οφέλη των παρεντερικών σκευασμάτων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βήτα αγωνιστές βραχείας δράσης (σαλβουταμόλη, τερβουταλίνη, φενοτερόλη, ριτοδρίνη, εξοπρεναλίνη και ισοξουπρίνη) εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά στη μαιευτική ένδειξη βραχείας διαχείρισης της μη επιπλεγμένης τοκόλυσης.
- Επιπλέον, η επιτροπή τόνισε ότι τα παρεντερικά προϊόντα πρέπει να χορηγούνται μόνο για τη βραχυχρόνια διαχείριση (έως 48 ώρες) των μαιευτικών ενδείξεων σε ασθενείς που διανύουν την 22^η έως την 37^η εβδομάδα της κύησης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας.
- Η επιτροπή έκρινε ότι, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων ασφάλειας, για τη διατήρηση θετικής σχέσης οφέλους/κινδύνου τα εν λόγω παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βήτα αγωνιστές βραχείας δράσης (σαλβουταμόλη, τερβουταλίνη, φενοτερόλη, ριτοδρίνη, εξοπρεναλίνη και ισοξουπρίνη) πρέπει να αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ηλικία κύησης μικρότερη των 22 εβδομάδων, σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ισχαιμική καρδιακή νόσο, σε ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικής καρδιακής νόσου, καθώς και σε ασθενείς με επαπειλούμενη αποβολή κατά τη διάρκεια του πρώτου και δευτέρου τριμήνου της κύησης. Η επιτροπή τόνισε επίσης ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν τα εν λόγω παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να παρακολουθούνται η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός, οι ηλεκτρολύτες και το ισοζύγιο ρευστών, τα επίπεδα γλυκόζης, γαλακτικού οξέος και καλίου καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας.
- Σε ό,τι αφορά τα πόσιμα σκευάσματα και τα υπόθετα, λαμβανομένων υπόψη όλων των διαθέσιμων δεδομένων ασφάλειας (ιδίως σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων) και των πολύ περιορισμένων δεδομένων αποτελεσματικότητας, η PRAC απεφάνθη δυνάμει του άρθρου 116 της οδηγίας 2001/83/EK ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου δεν είναι θετική και, ως εκ τούτου, τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται πλέον στη μαιευτική θεραπευτική ένδειξη.
- Η επιτροπή απεφάνθη ότι υπάρχει ανάγκη περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου και παροχής πληροφοριών προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας για την ενημέρωσή τους σχετικά με τα αποτελέσματα της εξέτασης και την ασφαλή χρήση των παρεντερικών σκευασμάτων σε μαιευτικές ενδείξεις.

Κατά συνέπεια, σύμφωνα με τα άρθρα 31 και 32 της οδηγίας 2001/83/EK, η PRAC εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, ή την ανάκληση, ανάλογα με την περίπτωση, όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο Παράρτημα I. Οι τροποποιήσεις των σχετικών πληροφοριών προϊόντος παρατίθενται στο Παράρτημα III της σύστασης.

α Σε ό,τι αφορά τα πόσιμα σκευάσματα και τα υπόθετα τα οποία είναι εγκεκριμένα μόνο για τις ενδείξεις που προτείνεται να διαγραφούν (σύμφωνα με τις αλλαγές στις πληροφορίες του

προϊόντος που ορίζονται στο Παράρτημα III), οι άδειες κυκλοφορίας τους πρέπει να ανακληθούν και τα προϊόντα να αποσυρθούν εντός των προβλεπόμενων προθεσμιών. Οι όροι για την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας των εν λόγω προϊόντων, ανάλογα με την περίπτωση, ορίζονται στο Παράρτημα IV.

β Όλες οι άλλες άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βήτα αγωνιστές βραχείας δράσης (σαλβουταμόλη, τερβουταλίνη, φενοτερόλη, ριτοδρίνη, εξοπρεναλίνη και ισοξουπρίνη) με ένδειξη για χρήση στην τοκόλυση και για χρήση σε άλλες μαιευτικές ενδείξεις (βλ. Παράρτημα I) πρέπει να τροποποιηθούν (σύμφωνα με τις αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος που ορίζονται στο Παράρτημα III).

γ Όλοι οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας πρέπει να εφαρμόσουν μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου.

2. Λεπτομερής αιτιολόγηση των αποκλίσεων από τις συστάσεις της PRAC

Η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), αφού εξέτασε τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων. Ωστόσο, η CMDh έκρινε ότι απαιτείται μικρή αλλαγή στην προτεινόμενη διατύπωση των όρων των αδειών κυκλοφορίας (Παράρτημα IV). Η CMDh πρότεινε τη συντόμευση του χρονικού διαστήματος που προβλέπεται για την απόσυρση των προϊόντων που ενδείκνυνται αποκλειστικά για μαιευτική χρήση και για τα οποία ισχύει η ανάκληση, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι αναλαμβάνονται οι κατάλληλες δράσεις για τα προϊόντα που δεν διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας.

Συμφωνία της CMDh

Λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) που διατυπώθηκαν στις 5 Σεπτεμβρίου 2013 δυνάμει του άρθρου 107ια παράγραφοι 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/EK, η CMDh συμφώνησε για την τροποποίηση των όρων ή την ανάκληση, ανάλογα με την περίπτωση, των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τερβουταλίνη, σαλβουταμόλη, εξοπρεναλίνη, ριτοδρίνη, φενοτερόλη και ισοξουπρίνη, για τα οποία οι αντίστοιχες παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης περιγράφονται στο Παράρτημα III, υπό τους όρους που ορίζονται στο Παράρτημα IV.

Το χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της συμφωνίας ορίζεται στο Παράρτημα V.