

II lisa

**Teaduslikud järeldused ja olenevalt ravimist kas müügilubade tagasivõtmise
või müügilubade tingimuste muutmise alused ning ravimiohutuse
riskihindamise nõuandekomitee soovitusel lahknemise üksikasjalik selgitus**

Teaduslikud järeldused ja olenevalt ravimist kas müügilubade tagasivõtmise või müügilubade tingimuste muutmise alused ning ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitusel lahknevuse üksikasjalik selgitus

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimise rühm arutas Euroopa Raviameti ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee järgmist 5. septembri 2013 soovitusel terbutaliini, salbutamooli, heksoprenaliini, ritodriini, fenoterooli ja isoksupriini sisaldavate ravimite kohta.

1. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee korraldatud terbutaliini, salbutamooli, heksoprenaliini, ritodriini, fenoterooli ja isoksupriini sisaldavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

27. novembril 2012 teatas Ungari direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohaselt Euroopa Raviametile ravimiohusandmete hindamise põhjal, et sünnitusabi näidustustel müügiloo lühitoimeliste beeta-agonistide kasulikkuse ja riski tasakaal on nende kasutamisel esinenud kardiovaskulaarsete sündmuste tõttu muutunud ebasoodsaks. Ungari arvates oli esilise tegemine ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomiteele Euroopa Liidu huvides ning ta väljendas ettevaatlikkust annustamise ja ravimiteabes olevate hoiatuste kohta.

Lühitoimelised beeta-agonistid (beetamimeetikumid) salbutamool, terbutaliin, fenoterool, ritodriin, heksoprenaliin ja isoksupriin on kõik saanud müügiloo riiklike menetluste kaudu ja neid on Euroopa Liidus turustatud alates 1960. aastatest.

Lühitoimeliste beeta-agonistide heakskiidetud näidustused sünnitusabis on Euroopa Liidu liikmesriikides erinevad. Sünnitusabi heakskiidetud näidustused on näiteks enneaegne sünnitus, tokolüüs (mõne ravimi kasutamine on piiratud teatud rasedusnädalatega, teistel mitte), loote väline pööramine ja emaka hüperkontraktilsus. Fenoterooli korral on kirjeldatud ka erakorralist kasutamist selliste seisundite korral nagu düstookiad sünnituse avanemis- ja väljutusperioodil (nt emaka hüperaktiivsus või spasm, mis tekib kas spontaanselt või mehhaanilise obstruktsiooni tõttu või sünnituse ülestimuleerimisest sünnitust stimuleerivate ainetega), loote üsasise asfüksia (millele viitavad sellised nähud nagu loote südametegevuse aeglustumine või loote algav või mõõdukas atsidoos), kohest sekkumist vajavad sünnitusabi seisundid (nt nabavädi prolaps või algav emakarebend) ning emaka lõõgastamine akuutsete näidustuste, nt keisrilõike korral. Isoksupriini ja heksoprenaliini tablettide näidustuste hulgas on ka „iseenesliku abordi oht“ ning annustamise lõigus mainitakse sünnituse pärssimist enneaegse sünnituse korral. Heksoprenaliini mõlemad ravimvormid on samuti näidustatud emaka immobiliseerimiseks emakakaela õmbluste asetamise eel, ajal ja järel.

Hindamisel vaadati üle kliiniliste uuringute, müügiloo andmise järgsete teadete ja avaldatud kirjanduse andmed, sealhulgas asjakohased ravijuhised. Hindamine hõlmas suukaudseid ja parenteraalseid ravimvormide ning rektaalsuposiite. Inhaleeritavate ravimvormide müügilubades sünnitusabi näidustusi ei ole.

Ohutus

Varasemates ohutusülevaadetes on lühitoimeliste beeta-agonistide kasutamisel sünnitusabi näidustustel leitud müokardi isheemia risk, mistõttu neid ravimeid tuleb tokolüüsi ja teistel sünnitusabi näidustustel kasutada ettevaatlikult. Hindamisel käsitles ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee kõiki olemasolevaid andmeid kardiovaskulaarsete sündmuste kohta nende ravimite kasutamisel sünnitusabi näidustustel. Hindamise kokkuvõte on esitatud allpool.

Salbutamool

Salbutamooliga kaasnevate kardiovaskulaarsete sündmuste hindamine näitas, et ravim võib põhjustada raskeid kardiovaskulaarseid kõrvalnähte, mis võivad põhjustada ema ja/või loote surma. Kokku oli 98 kardiovaskulaarsete sündmuste teadet, enamasti südame rütmihäirete, näiteks tahhükardia või palpitatsioonide kohta. Kahel juhul tahhükardia süvenes ja oli fataalne. Sageli soodustas kardiovaskulaarsete sündmusi kopsuturse ja ühel juhul esines kopsuturse koos kardiomegaliaga, mis tekkis pärast 5-nädalast salbutamooli tablettide võtmist pärast ebaõnnestunud tokolüüsi. Kahel juhul, kui tokolüüsiks kasutati üksnes rektaalsuposiite, tekkis samuti kopsuturse. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomiteele märkis, et 8 juhul vastsündinu suri, neist 2 juhul seoses kopsuturse ja kardiovaskulaarsete sündmustega. Paljudel juhtudel olid sündmused tekkinud nii salbutamooli intravenoosse kui ka suukaudse ravimvormi kasutamisel, seega näib, et see kõrvalnäht ei esine spetsiifiliselt üksnes teatud ravimvormi korral.

Fenoterool

Fenoterooli ohutusandmete hindamine näitas, et kliinilistes uuringutes esines sageli selliseid kardiovaskulaarsete sündmusi nagu tahhükardia ja palpitatsioonid, mida mainiti ka ravimiteabes kui väga sagedaid kõrvaltoimeid. Kokku 10 kliinilises uuringus, milles osales 425 rasedat, teatati nii stenokardiast kui ka tahhükardiast ainult 1 juhul. Müügiloo hoidjale kättesaadavates kliiniliste uuringute aruannetes ei esinenud müokardiinfarktist ega südame raskete rütmihäirete teateid. Kliinilistes uuringutes osalenud 425 naisest ligikaudu 9% kasutas suukaudset ravimvormi ja teatatud kõrvalnähtudest 2% olid seotud ravimi suukaudse ravimvormiga. Suukaudse ravimvormiga seotud kõrvalnähtudest oli ligikaudu 2/3 tahhükardia, palpitatsioonid ja vererõhu muutused.

Terbutaliin

Hinnati ohutusandmeid müügiloo hoidja korraldatud kliinilistest uuringutest ja hästikavandatud uuringute metaanalüüsides. Samas sisaldasid need väga vähe ohutusandmeid. Hibbard (1996) korraldas juhtkontrolluuringu, et uurida, kas esineb seos terbutaliini pikaajalise suukaudse kasutamise ja sünnituseelse kardiomüopaatia vahel. 4 patsiendil, kellel südame varasem patoloogia puudus, tekkis seoses pikaajalise terbutaliini suukaudse kasutamisega mitmesuguse kestusega raviperioodil (9,5–53 päeva) sünnituseelne kardiomüopaatia. Ka pärast korrigeerimist võimalike soodustavate tegurite suhtes jäi enneaegse sünnitegevuse pärssimiseks kasutatud pikaajalise suukaudse terbutaliinravi ja selle järel tekkinud sünnituseelse kardiomüopaatia leitud seos oluliseks.

Avaldatud uuringute järgi on terbutaliini (ja teiste beeta-agonistide) tokolüüsi näidustusel kasutamise ohutuse tulemused ja nende alusel tehtud järeldused vastuolulised. Beeta-retseptorite stimulatsioonile iseloomulike tüüpiliste kõrvaltoimete esinemine on hästi dokumenteeritud ning uuringutes esinenud kõrvaltoimete raskusaste varieerub kergekujulisest ja lühiajalisest ebamugavustundest kuni raskete kardiovaskulaarsete kõrvaltoimeteneni, mis vajavad kohest meditsiinilist sekkumist, näiteks südame rütmihäired või kopsuturse. Uuringutes puuduvad peaaegu igasugused andmed rasedate surma kohta ja neis on väga vähe andmeid ebasoodsate toimete kohta lootele (nt tahhükardia, hüperinsulineemia).

Müügiloo hoidja on tuvastanud 8 vastsündinu või loote surma juhtu (sh abordid). Samas oli loodete või vastsündinute surmajuhtude teave ebapiisav, et otsustada nende seose üle terbutaliini üsasisesse kokkupuutega. Peale selle on enneaegne sünnitus vastsündinute haigestumuse ja suremuse hästituntud riskitegur.

Sellele vaatamata on EudraVigilance'i andmebaasis registreeritud 18 rasket kardiovaskulaarset sündmust, mis näitab, et rasked kardiovaskulaarsed tüsistused tekivad peale eelsoodumusega isikute ka muidu tervetel. See rõhutab veel kord hoolika meditsiinilise jälgimise tähtsust sellist tüüpi ravi ajal ja seab kahtluse alla terbutaliiniga toimuva ambulatoorse tokolüüsi ohutuse.

Ritodriin

Ritodriini kasutamine on seotud südame- ja kopsutalitluse raskete häirete riski (harva müokardiinfarktiga) ning vere glükoosi- ja kaaliumisisalduse muutustega, seedetrakti häirete, treemori, peavalu ja erüteemiga. Harvem on esinenud ärevust, peapööritust, vere düskraasiaid, rabdomüolüüsi, raskeid nahareaktsioone ja anafülaktilist šokki. Kõrvalnähtude raskusaste näib olevat otseses seoses patsiendile manustatud ritodriini annusega, aga ka ravi kestusega, sest enamik eluohtlikke kõrvalnähte on tekkinud ritodriini pikaajalisel kasutamisel (> 72 tundi kuni mitu kuud).

Aastatel 2002–2012 on ritodriinraviga seoses teatatud kokku 210 juhust, kus esines vähemalt üks kõrvalnäht. Need juhud olid avaldatud nii hästidokumenteeritud kirjanduses kui ka müügiloa hoidjale arstide ja ravimiametite esitatud spontaansetes teadetes. Peale rabdomüolüüsi ja raskete nahareaktsioonide oli enamik teatatud kõrvaltoimetest kooskõlas ritodriini teadaoleva ohutusprofiiliga.

Heksoprenaliin

Avaldatud uuringute kohaselt esineb heksoprenaliini intravenoosel manustamisel väga sageli kõrvaltoimeid. Kõige sagemini teatatud kõrvaltoime pärast heksoprenaliini intravenooset manustamist on ema tahhükardia. Harvem on esinenud ema hüpotensiooni, palpitatsioone, treemorit, punetust, higistamist, peavalu ja liiveldust. Üksikjuhtudel on teatatud rasketest kõrvaltoimetest, näiteks rindkerevalu, hingeldus, soolesulgus, teadvusekaotus ja arütmia, samuti on mitu kopsuturse teadet (Van Iddekinge *et al.* (1991) mainib 4, EudraVigilance'i andmebaasis 1 ja perioodilised ohutusaruanded 4 juhtu). Erinevalt teistest lühitoimelistest beeta-agonistidest ei ole heksoprenaliini kasutamisel tokolüüsi näidustusel teatatud ema surma ega müokardiinfarkti juhtudest.

Suukaudse heksoprenaliini on kohta on ohutusandmeid väga vähe. On teatatud vaid ühest emakaverejooksu juhust, aga sellel juhul oli soodustavaks teguriks patsiendil kaasuvana esinenud emakapatoloogia.

Isoksupriin

Isoksupriini turustamisjärgsed andmed on kokku võetud 2000.–2013. aasta kohta; intravenoosse ravimvormiga seoses ei ole rasketest kõrvalnähtudest teatatud ja registreeritud on 3 mitterasket kõrvalnähtu. Suukaudse ravimvormi kasutamisel on teatatud 3 rasket kõrvalnähtu (teadvusekaotus, lõuakramp ja raske nahareaktsioon) ja 6 mitterasket kõrvalnähtu.

Ohutuse üldjärelused

Käesoleva hindamise lühitoimelistest beeta-agonistidest (terbutaliin, salbutamool, heksoprenaliin, ritodriin, fenoterool, isoksupriin) kõigi kättesaadavate andmete alusel on tõendeid, et nende toimeainete suukaudsed ravimvormid ja rektaalsuposiidid on seotud raskete ning annusest sõltuvate kõrvalnähtudega.

Toimeainete süstitavate ravimvormide kasutamisel sünnitusabi näidustustel on ohutusprobleeme täheldatud seoses pikaajalise manustamisega, kuigi parenteraalsete ravimvormide lühiaegne (kuni 48 tundi) kasutamine sünnitusabis tokolüüsi näidustusel võib olla patsientidele kasulik. Riske emale ja lootele saab vähendada, kui toimeaineid kasutavad sünnitusabiarstid või arstid, kellel on kogemus tokolüütiliste ravimite kasutamisel.

Suukaudseid ravimvorme ja rektaalsuposiite kasutatakse tokolüüsi säilitamiseks pärast süstitavate ravimvormide kasutamist. Arvestades ravimite kardiovaskulaarset ohutusprofiili, otsustas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole enam soodne.

Parenteraalsete ravimvormide suhtes soovib ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee kõigi kättesaadavate andmete alusel – eelkõige tüsistusteta enneaegse sünnituse käsitlemisel –, et toimeaineid kasutataks üksnes lühiajaliseks raviks (kuni 48 tundi) 22.–37. rasedusnädalal patsientidel, kellel ei esine tokolüüsiks meditsiinilisi ega sünnitusabipsüühilisi vastunäidustusi. Peale selle tuleb esitada parenteraalsete ravimvormide manustamisviisi spetsiifilised suunised. Ravi peab toimuma raviausutuses,

kus on olemas ema ja loote tervises seisundi pideva jälgimise vahendid. Ravimeid tuleb manustada niipea kui võimalik pärast enneaegse sünnituse diagnoosimist ja patsiendi individuaalset hindamist, kas esineb ravimite kasutamiseks vastunäidustusi. Patsiendi individuaalsel hindamisel peab adekvaatselt hindama tema kardiovaskulaarset seisundit koos elektrokardiogrammi (EKG) jälgimisega kogu ravi vältel, et tuvastada kardiovaskulaarsed sündmused kohe nende tekkimisel ja vähendada raskete kardiovaskulaarsete sündmuste riski. Lühitoimelisi beeta-agoniste ei tohi kasutada naistel, kellel on anamneesis südamehaigus, ega ema või loote haigusseisundite korral, kui raseduse kestuse pikendamine võib olla ohtlik. Hoolikalt tuleb reguleerida hüdratsioonitaset, et ennetada ema kopsuturse riski.

Lühitoimeliste beeta-agonistide kasutamine sünnitusabi erakorralistes olukordades ning loote väliseks pööramiseks on endiselt lubatav, sest need on seotud lühiaegse kasutamise ja minimaalse annusega, mistõttu võib säilitada näidustused riikides, kus need on heaks kiidetud.

Efektiivsus

Salbutamool, terbutaliin, fenoterool, ritodriin, heksoprenaliin ja isoksupriin on sünnitusabi näidustustel heaks kiidetud alates 1960. aastatest.

Hindamisel vaadati üle kliiniliste uuringute, müügiloa andmise järgsete teadete ja avaldatud kirjanduse andmed. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee tuvastas, et suukaudsete ravimvormide ja rektaalsuposiitide efektiivsusandmed on väga piiratud, ning märkis, et praegu on olemas uued andmed ja/või meditsiinilised teadmised ravimite kasutamise kohta sünnitusabi näidustustel. Kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete profiili ravimite kasutamisel sünnitusabi näidustustel arvestades otsustas nõuandekomitee, et suukaudseid ravimvorme ja rektaalsuposiite ei tohi enam kasutada emaka kontraktsoonide pärssimiseks. Mõnel käesoleva hindamisega hõlmatud suu kaudu ja rektaalsuposiitidena kasutatavatel ravimitel on müügiluba üksnes sünnitusabi näidustustel. Nende näidustuste tühistamine nõuandekomitee soovitusel kohaselt tähendab ühtlasi, et ravimite müügiloa tuleb tühistada. Need konkreetsete ravimite soovitusel nõuandekomitee ühtlasi turult kutsuda.

Olemasolevate andmete alusel on süstitavad ravimvormid emakakontraktsioonide lühiajalisel (kuni 48 tundi) pärssimisel efektiivsed. Nende näidustuste, sealhulgas tüsistusteta tokolüüsi lühiajalisel käsitlemisel, soovitas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et parenteraalselt manustatavaid ravimeid tohib sünnitusabi näidustustel manustada üksnes lühikest aega (kuni 48 tundi) ja 22.–37. rasedusnädalal. Ravi kestus ei tohi ületada 48 tundi, sest olemasolevate andmete alusel on tokolüütilise ravi põhitoe sünnituse edasilükkamine kuni 48 tunniks. Seda aega võib kasutada glükokortikosteroidide manustamiseks või muude loote perinataalset tervist parandavate meetmete võtmiseks. Nõuandekomitee soovitas samuti, et parenteraalsete ravimvormide kasutamine loote väliseks pööramiseks ja sünnitusabi erakorralistes olukordades riikides, kus need näidustused on heaks kiidetud, on samuti lubatav.

Loote eluvõimelisuse madalaima ajapiiri osas viitas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee Euroopa riikide sünnitusabiprotseduuride epidemioloogilisele ülevaatele (Kollée *et al.*, 2009) ja uuematele USA andmetele (Kyser *et al.*, 2012), mille kohaselt on see 22–24 rasedusnädalat. Kõnealuste ravimite ohutu ja efektiivse kasutamise optimeerimiseks peab näidustuses seepärast mainima ka raseduse kestust nädalates.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee järeldas, et süstitavate ravimvormide kasulikkus on ülalkirjeldatud piiratud kasutamistingimuste korral suurem kui kardiovaskulaarsed riskid: seepärast tohib eelnimetatud toimeaineid kasutada üksnes lühiajaliseks raviks (kuni 48 tundi) 22.–37. rasedusnädalal patsientidel, kellel ei esine tokolüüsi meditsiinilisi ega sünnitusabispetsiifilisi vastunäidustusi.

Riskivähendusmeetmete osana pakkus ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee välja kõigi kättesaadavate andmete alusel parenteraalsete ravimvormide muudetud näidustuse sõnastuse, eritledes seisundeid, mille korral nende ravimite kasutamine on näidustatud. Ravimite kasutamine on vastunäidustatud patsientidel, kelle raseduse kestus on alla 22 nädala, patsientidel, kellel on juba

olemasolev südame isheemiatõbi, patsientidel, kellel esinevad südame isheemiatõve olulised riskitegurid, ning patsientidel, kellel on raseduse II ja III trimestril olnud iseenesliku aborti oht. Nõuandekomitee rõhutas samuti, et patsientidel, kellel kasutatakse nimetatud parenteraalseid ravimeid, tuleb pidevalt jälgida vererõhku ja südame löögisagedust, elektrolüüdi- ja vedelikutasakaalu ning vere glükoosi-, laktaadi- ja kaaliumisisaldust.

Kasulikkuse ja riski tasakaal

Ülaltoodut arvestades otsustas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et suukaudsete ravimvormide ja rektaalsuposiitide kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole kõigi kättesaadavate andmete alusel soodne, eriti kui arvestada raskete kardiovaskulaarsete sündmuste riski ja ravimite piiratud efektiivsust. Nimetatud ravimite kasutamine sünnitusabi näidustustel ei ole seepärast enam näidustatud. Ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid tuleb vastavalt ajakohastada ja nende müügilube muuta. Nende ravimite müügiloa, mille suukaudseid ravimvorme ja rektaalsuposiite kasutatakse üksnes sünnitusabi näidustustel, tuleb tagasi võtta ning ravimid turult tagasi kutsuda.

Parenteraalsete lühitoimeliste beeta-agonistide (salbutamool, terbutaliin, fenoterool, ritodriin, heksoprenaliin ja isoksupriin) sisaldavate ravimite sünnitusabi näidustuste osas järeldas ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee, et nende kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne, sest kasulikkus on jätkuvalt suurem kui riskid. Nendel näidustustel (sh tüsistusteta tokolüüsi lühiajaline käsitus) soovib nõuandekomitee, et parenteraalselt manustatavaid ravimeid tohib manustada üksnes lühikest aega (kuni 48 tundi) ja 22.–37. rasedusnädalal. Nõuandekomitee soovitas samuti, et parenteraalsete ravimvormide kasutamine loote väliseks pööramiseks ja sünnitusabi erakorralistes olukordades riikides, kus need näidustused on heaks kiidetud, on samuti lubatav. Ravi ajal tuleb patsiente hoolikalt jälgida kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete nähtude suhtes. Parenteraalsete lühitoimeliste beeta-agonistide kasutamine on vastunäidustatud patsientidel, kelle raseduse kestus on alla 22 nädala, patsientidel, kellel on juba olemasolev südame isheemiatõbi, patsientidel, kellel esinevad südame isheemiatõve olulised riskitegurid, ning patsientidel, kellel on raseduse II ja III trimestril olnud iseenesliku aborti oht. Peale selle tuleb patsientidel pidevalt jälgida vererõhku ja südame löögisagedust, elektrolüüdi- ja vedelikutasakaalu ning vere glükoosi-, laktaadi- ja kaaliumisisaldust.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee otsustas, et tuleb võtta täiendavad riskivähendusmeetmed ning teatada tervishoiutöötajatele uued parenteraalsete ravimvormide kasutamise piirangud ja patsientide jälgimise nõuded, et tagada nimetatud ravimite efektiivne ja ohutu kasutamine sünnitusabi näidustustel. Samuti tuleb teatada tervishoiutöötajatele, et suukaudsete ravimvormide ja rektaalsuposiitide kasulikkuse ja riski tasakaal sellel näidustustel on ebasoodne.

Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomiteele soovitusel alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee arutas ravimiohutuse andmetest tulenevalt direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust, mis käsitles lühitoimelisi beeta-agoniste (salbutamool, terbutaliin, fenoterool, ritodriin, heksoprenaliin ja isoksupriin) sisaldavate ravimite kasutamist sünnitusabi näidustustel (vt I lisa);
- nõuandekomitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed lühitoimelisi beeta-agoniste (salbutamool, terbutaliin, fenoterool, ritodriin, heksoprenaliin ja isoksupriin) sisaldavate ravimite kasutamise kohta sünnitusabi näidustustel, mis pärinesid kliinilistest uuringutest ja farmakoepidemioloogilistest uuringutest, avaldatud kirjandusest ning müügiloa andmise järgse kasutamise kogemuse andmetest;
- nõuandekomitee on arvamusel, et lühitoimelisi beeta-agoniste (salbutamool, terbutaliin, fenoterool, ritodriin, heksoprenaliin ja isoksupriin) sisaldavate parenteraalsete ravimite kasulikkus on tüsistusteta tokolüüsi lühiajalise käsitluse korral sünnitusabi näidustustel suurem kui sellega kaasnevad riskid;
- nõuandekomitee rõhutas, et eelnimetatud parenteraalseid ravimeid tohib sünnitusabi näidustustel kasutada üksnes lühikest aega (kuni 48 tundi) ja 22.–37. rasedusnädalal; ravi ajal tuleb patsiente hoolikalt jälgida kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete nähtude suhtes;
- nõuandekomitee järeldas, et olemasolevate andmete alusel peab parenteraalseid beeta-agoniste (salbutamool, terbutaliin, fenoterool, ritodriin, heksoprenaliin ja isoksupriin) sisaldavate ravimite kasutamine olema soodsa kasulikkuse ja riski tasakaalu säilitamiseks vastunäidustatud patsientidel, kelle raseduse kestus on alla 22 nädala, patsientidel, kellel on juba olemasolev südame isheemiatõbi, patsientidel, kellel esinevad südame isheemiatõve olulised riskitegurid, ning patsientidel, kellel on raseduse II ja III trimestril olnud iseenesliku aborti oht; nõuandekomitee rõhutas samuti, et patsientidel, kellel kasutatakse nimetatud parenteraalseid ravimeid, tuleb ravi ajal jälgida vererõhku ja südame löögisagedust, elektrolüüdi- ja vedelikutasakaalu ning vere glükoosi-, laktaadi- ja kaaliumisisaldust;
- suukaudsete ravimvormide ja rektaalsuposiitide osas järeldas nõuandekomitee kättesaadavate ohutusandmete – pidades eelkõige silmas raskete kardiovaskulaarsete sündmuste riski – ja väga piiratud efektiivsusandmete alusel direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt, et suukaudsete ravimvormide ja rektaalsuposiitide kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole enam soodne, mistõttu nende ravimite kasutamine sünnitusabi näidustustel ei ole enam lubatav;
- nõuandekomitee järeldas, et tuleb võtta täiendavad riskivähendusmeetmed, nagu teatada tervishoiutöötajatele teatisega hindamise tulemused ja parenteraalsete ravimvormide ohutu kasutamise viisid,

soovitab ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee direktiivi 2001/83/EÜ artiklite 31 ja 32 kohaselt muuta kõigi I lisas nimetatud ravimite müügilubade tingimusi või vajaduse korral võtta müügiloa tagasi. Ravimiteabe muudatused on esitatud soovitusel III lisas.

- a. Üksnes nendel näidustustel, mida on soovitatud tühistada (III lisas esitatud ravimiteabe muudatuste kohaselt), heakskiidetud suukaudsete ravimvormide ja rektaalsuposiitide müügiloa tuleb tühistada ja tooted ettenähtud tähtajaks turult tagasi kutsuda. Nimetatud ravimite müügilubade tagasivõtmise tingimused on IV lisas.

- b. Kõigi teiste tokolüüsiks ja teistel sünnitusabi näidustustel heakskiidetud lühitoimelisi beeta-agoniste (salbutamool, terbutaliin, fenoterool, ritodriin, heksoprenaliin ja isoksupriin) sisaldavate ravimite (vt I lisa) müügilube tuleb muuta (III lisas esitatud ravimiteabe muudatuste kohaselt).
- c. Kõik müügilooa hoidjad peavad võtma riskivähendusmeetmed.

2. Ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitusel lahknevuse üksikasjalik selgitus

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm üldiste teaduslike järelduste ja soovitusel alustega. Koordineerimisrühm leidis siiski, et müügilubade kavandatud tingimustes tuleb teha väike muudatus (IV lisa). Koordineerimisrühm soovitas lühendada ainult sünnitusabi näidustustel heakskiidetud ravimite, mille müügiload võetakse tagasi, turult tagasi kutsumise tähtaega, et tagada müügilooa ravimite osas kiire tegutsemise.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee 5. septembri 2013 soovitusel direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k lõigete 1 ja 2 kohaselt, jõudis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm seisukohale, et terbutaliini, salbutamooli, heksoprenaliini, ritodriini, fenoterooli ja isoksupriini sisaldavate ravimite müügiload tuleb tagasi võtta või muuta. Ravimi omaduste kokkuvõtete ja pakendi infolehe asjakohased lõigud on esitatud III lisas ja tingimused IV lisas.

Koordineerimisrühma seisukoha rakendamise ajakava on V lisas.