

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle tai myyntilupien ehtojen muuttamiselle sekä yksityiskohtainen selvitys lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean suositukseen liittyvistä eroista

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle tai myyntilupien ehtojen muuttamiselle sekä yksityiskohtainen selvitys lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean suositukseen liittyvistä eroista

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) arvioi 5. syyskuuta 2013 päivätyn, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRACin) jäljempänä esitetyn suosituksen, joka koskee terbutaliinia, salbutamolia, heksoprenaliinia, ritodriinia, fenoterolia ja isoksupriinia sisältäviä lääkevalmisteita.

1. Tiivistelmä PRACin tieteellisestä arvioinnista, joka koskee terbutaliinia, salbutamolia, heksoprenaliinia, ritodriinia, fenoterolia ja isoksupriinia sisältäviä lääkevalmisteita (katso liite I)

Läketurvatoiminnasta saatujen tietojen arvioinnin lisäksi Unkari ilmoitti Euroopan lääkevirastolle 27. marraskuuta 2012 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla päätöksestään, jonka mukaan lyhytvaikutteisia beeta-agonisteja sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde obstetrisissa käyttöaiheissa on muuttunut epäsuotuisaksi, kun otetaan huomioon ilmoitetut kardiovaskulaariset tapahtumat. Unkari katsoi, että on unionin etujen mukaista siirtää asia PRACin käsiteltäväksi, ja ilmaisi huolensa valmistetiedoissa ilmoitetusta annostuksesta ja varoituksista.

Lyhytvaikutteiset beeta-agonistit (tunnetaan myös beetamimeetteinä) salbutamoli, terbutaliini, fenoteroli, ritodriini, heksoprenaliini ja isoksupriini on hyväksytty kansallisesti, ja ne ovat olleet EU:ssa markkinoilla vuodesta 1960 alkaen.

Lyhytvaikutteisten beeta-agonistien hyväksytyt obstetriset käyttöaiheet vaihtelevat eri jäsenvaltioissa. Hyväksytyjä obstetrisia käyttöaiheita ovat esimerkiksi ennenaikainen synnytys, tokolyysi (joidenkin valmisteiden käyttö on rajoitettu tietyille raskausviikoille, kun taas toisille ei ole määritetty tiettyä raskauden vaihetta), ulkokääntö ja kohtulihaksen liiallinen kontraktiiviteetti. Fenoterolin osalta on myös kuvauksia käyttöaiheisiin liittyvistä hätätilannekäytöistä, joita ovat esimerkiksi kohdunsuun laajenemisen ja synnytyksen ponnistusvaiheen häiriöt (kuten kohtulihaksen hyperaktiivisuus tai joko spontaanisti ilmenevä tai mekaanisen esteen tai oksitosiinien aiheuttamasta liikastimulaatiosta johtuva kouristus); kohdunsisäinen hapenpuutetila (joka ilmenee esimerkiksi sikiön sykkeen hidastumisena tai alkavana tai kohtalaisena sikiön asidoosina); synnytykseen liittyvät hätätapaukset (kuten napanuoran prolapsi tai uhkaava kohdun repeämä) sekä kohdun relaksaatio akuuteissa käyttöaiheissa, kuten keisarileikkauksessa. Isoksupriini- ja heksoprenaliinitablettien käyttöaiheisiin lukeutuu myös uhkaava keskenmeno, ja niille on määritetty annostus ennenaikaisen synnytyksen estämistä varten. Molemmat heksoprenaliinin lääke muodot on tarkoitettu myös kohdun immobilisointiin ennen kohdunkaulan tukiompeleen asettamista sekä sen aikana ja sen jälkeen.

Tässä arvioinnissa on arvioitu tietoja, jotka ovat peräisin kliinisistä tutkimuksista, markkinoille tulon jälkeisistä ilmoituksista ja julkaistusta kirjallisuudesta, oleelliset hoito-ohjeet mukaan luettuina. Arvioinnissa on käsitelty oraalisia, parenteraalisia ja peräpuikkoina käytettäviä lääke muotoja. Obstetrisiin käyttöaiheisiin ei ole hyväksytty inhalaatioon tarkoitettuja lääke muotoja.

Turvallisuus

Aiemmissa turvallisuusarvioinneissa on korostettu sydänlihaskemian riskiä, joka liittyy lyhytvaikutteisten beeta-agonistien käyttöön obstetrisissa käyttöaiheissa, ja sitä, että näitä valmisteita on käytettävä varoen tokolyysissä ja muissa obstetrisissa käyttöaiheissa. Tässä PRACin arvioinnissa arvioitiin kaikki olemassa olevat tiedot kardiovaskulaarisiin tapahtumiin liittyvän turvallisuuden osalta, kun valmisteita käytetään näissä käyttöaiheissa, ja arvioinnin tuloksesta esitetään yhteenveto jäljempänä.

Salbutamoli

Kaikkien salbutamoliin liittyvien kardiovaskulaaristen tapahtumien arviointi osoitti, että tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa vakavia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia, jotka voivat johtaa äidin ja/tai sikiön kuolemaan. Kaikkiaan määritettiin 98 ilmoitusta, joihin sisältyi kardiovaskulaarisia tapahtumia. Valtaosa niistä oli rytmihäiriöitä, kuten takykardiaa tai sydämentykytystä. Kahdessa takykardiailmoituksessa potilaan tila paheni, ja seurauksena oli lopulta kuolema. Useita ilmoituksia oli tehty keuhkopöhostä, joka vaikutti haittatapahtumiin. Yhdessä tapauksessa keuhkopöhöön ilmoitettiin liittyvän kardiomegaliaan, kun potilas oli ottanut tabletteja viiden viikon ajan tokolyysin epäonnistuttua. Lisäksi ilmoitettiin kaksi tapausta, joissa tokolyysia oli ylläpidetty pelkästään peräpuikkojen avulla ja joissa potilaalle oli kehittynyt keuhkopöhö. PRAC määrittä kahdeksan vastasyntyneen kuolemaa, joista kahteen liittyi keuhkopöhö ja kardiovaskulaarisia tapahtumia. Monet näistä ilmoituksista liittyivät sekä laskimonsisäisesti annettuun että suun kautta otettuun salbutamoliin. Vaikuttaa siis siltä, ettei tämä haittatapahtuma liity tiettyyn lääkemuotoon.

Fenoteroli

Fenoterolin turvallisuustietojen arviointi osoitti, että kliinisissä tutkimuksissa oli ilmoitettu yleisesti kardiovaskulaarisia tapahtumia (takykardiaa ja sydämentykytystä), ja ne on määritelty tämän lääkkeen hyvin yleisiksi haittavaikutuksiksi. Kymmenestä kliinisestä tutkimuksesta, joihin osallistui 425 raskaana olevaa naista, ilmoitettiin vain yksi angina pectoris -tapaus ja yksi rytmihäiriötapaus. Myyntiluvan haltijan käytettävissä olleissa kliinisissä tutkimusraporteissa ei ilmoitettu sydäninfarkteja tai vakavia rytmihäiriöitä. Arviolta yhdeksän prosenttia 425 naisesta, jotka osallistuivat näihin tutkimuksiin, sai suun kautta otettavaa valmistetta, ja noin kaksi prosenttia ilmoitetuista haittatapahtumista liittyi juuri suun kautta otettavaan lääkemuotoon. Noin kaksi kolmasosaa suun kautta otettavaan lääkemuotoon liittyvistä haittatapahtumista oli takykardiaa, sydämentykytystä ja verenpaineen muutoksia.

Terbutaliini

Myyntiluvan haltijan kliinisistä tutkimuksista saadut turvallisuustiedot sekä hyvin suunniteltujen kliinisten tutkimusten meta-analyysit on arvioitu. Näistä tiedoista saatiin kuitenkin vain vähän turvallisuuteen liittyvää tietoa. Hibbard (1996) teki tapaus-verrokki-tutkimuksen, jossa tarkasteltiin sitä, onko pitkäaikaisen suun kautta otetun terbutaliinin käytön ja synnytyksen jälkeisen sydänlihassairauden välillä yhteys. Neljälle potilaalle, joilla ei ollut aikaisempia sydänsairauksia, kehittyi synnytyksen jälkeinen sydänlihassairaus pitkäaikaisen suun kautta otettavan terbutaliinilääkityksen yhteydessä. Hoidon kesto vaihteli (9,5–53 päivää). Senkin jälkeen, kun muut mahdollisesti vaikuttaneet muuttujat oli korjattu, ennen aikaisen synnytyksen ehkäisemiseen käytetyn pitkäkestoisen suun kautta otettavan terbutaliinilääkityksen ja sitä seuranneen synnytyksen jälkeisen sydänlihassairauden välinen suhde pysyi merkitseväenä.

Julkaistujen tutkimusten tulokset ja terbutaliinin (ja beeta-agonistien) turvallisuutta tokolyysin yhteydessä koskevat tulkinnat ovat ristiriitaisia. Beeta-reseptorien stimulaatiolle tyypillisten haittavaikutusten ilmaantuminen on dokumentoitu hyvin, ja ne vaihtelevat lievästä ja ohimenevästä haitasta vakaviin kardiovaskulaarisiin haittavaikutuksiin, jotka vaativat pikaista lääketieteellistä hoitoa

(esimerkiksi rytmihäiriöt tai keuhkopöhö). Näissä tutkimuksissa ei ole juuri näyttöä äitiyskuolemista, ja tietoja sikiöön kohdistuvista haittavaikutuksista (esimerkiksi takykardia tai hyperinsulinemia) on hyvin vähän.

Myyntiluvan haltija on määrittänyt kahdeksan vastasyntyneen tai sikiön kuolemantapausta, keskenmenot mukaan luettuina. Tiedot olosuhteista, jotka johtivat sikiön tai vastasyntyneen kuolemaan, eivät olleet riittäviä, jotta niistä olisi voitu tehdä päätelmiä siitä, vaikuttiko kuolemaan sikiön altistuminen terbutaliinille kohdussa. Ennenaikainen synnytys on myös vastasyntyneiden sairastuvuuden ja kuolleisuuden tunnettu riskitekijä.

Tästä huolimatta EudraVigilance-tietokannasta on määritetty 18 vakavaa kardiovaskulaarista tapausta, mikä osoittaa, että altistuneiden potilaiden lisäksi myös muutoin terveille potilaille on kehittynyt vakavia kardiovaskulaarisia komplikaatioita. Tämä korostaa taas kerran tiiviin lääketieteellisen seurannan tärkeyttä lääkityksen aikana ja kyseenalaistaa sen, onko polikliininen terbutaliinilla annettava tokolyysihoito turvallista.

Ritodriini

Ritodriinin käyttöön liittyy huomattavien sydämen ja keuhkojen toimintahäiriöiden riskejä (harvemmin kuitenkin sydäninfarktia), veren sokeri- ja kaliumpitoisuuden muutoksia, maha-suolikanavan häiriötä, vapinaa, päänsärkyä ja punoitusta. Ahdistuneisuutta, huimausta, veren dyskrasiaa, rabdomyolyyasia, vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia ja anafylaktista sokkia on kuvattu harvemmin. Haittatapahtumien vakavuusaste näyttää liittyvän suoraan potilaalle annetun ritodriinin annokseen mutta myös hoidon kestoon, sillä hengenvaarallisimpia haittatapahtumia kehittyi ritodriinin pitkäaikaisen käytön jälkeen (>72 h – kuukausia).

Vuosien 2002–2012 välisellä ajanjaksolla ilmoitettiin yhteensä 210 tapausta, joihin liittyi vähintään yksi ritodriinihoidon jälkeinen haittatapahtuma. Näissä tapauksissa, joissa ilmeni ritodriinihoitoon liittyviä haittatapahtumia, oli sekä hyvin dokumentoituja tapausselostuksia kirjallisuudesta sekä myyntiluvan haltijan kirjaamia tapauksia, jotka olivat peräisin terveydenhuoltohenkilöstön tai terveystieteiden tekemistä oma-aloitteisista ilmoituksista. Lukuun ottamatta rabdomyolyyasia ja vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia koskevia tapauksia useimmat tapaukset olivat ritodriinin tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia.

Heksoprenaliini

Julkaistujen tutkimusten mukaan heksoprenaliinin laskimonsisäisen antamisen yhteydessä esiintyy hyvin yleisesti haittavaikutuksia. Äidin takykardia on yleisin ilmoitettu haittavaikutus heksoprenaliinin laskimonsisäisen antamisen jälkeen. Myös äidin hypotensiota, sydämentykytystä, vapinaa, punoitusta, hikoilua, päänsärkyä ja pahoinvointia esiintyi yleisesti. Vakavampia haittavaikutuksia on kirjattu yksittäin, ja niitä ovat rintakipu, hengenahdistus, suolentukkeuma, tajuttomuus ja rytmihäiriöt. Keuhkopöhostä on tehty useita tapausselostuksia (neljä Van Iddekingen ja muiden julkaisussa (1991), yksi EudraVigilance-tietokannassa ja neljä määräaikaissa turvallisuuskatsauksissa). Toisin kuin muiden lyhytvaikutteisten beeta-agonistien yhteydessä, heksoprenaliinin antamisesta tokolyysiä varten ei ole ilmoitettu äitiyskuolemia eikä yhtään sydäninfarktitapausta.

Suun kautta otettavasta heksoprenaliinista on hyvin vähän turvallisuuteen liittyviä tietoja. Saatavilla on yksi tapausselostus kohdun verenvuodosta, mutta siihen vaikuttaa myös samanaikainen kohdun poikkeavuus.

Isoksupriini

Isoksupriinista tehtiin yhteenveto markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista vuosien 2000–2013 väliseltä ajanjaksolta. Laskimonsisäisestä valmistuksesta ei ilmoitettu vakavia haittatapahtumia, ja muita kuin vakavia tapahtumia ilmoitettiin kolme. Tablettivalmisteesta ilmoitettiin kolme vakavaa haittatapahtumaa (tajuttomuus, leukalukko ja vakava ihoreaktio) ja kuusi muuta kuin vakavaa haittatapahtumaa.

Tiivistelmä turvallisuutta koskevista päätelmistä

Kaikkien tässä arvioinnissa tarkastelluista beeta-agonisteista (terbutaliini, salbutamoli, heksoprenaliini, ritodriini, fenoteroli, isoksupriini) saatavilla olevien tietojen perusteella on näyttöä siitä, että suun kautta otettaviin ja peräpuikkoina käytettäviin lääkemuo-toihin liittyy vakavia ja annoksesta riippuvia haittatapahtumia.

Injektoitaviin lääkemuo-toihin liittyy turvallisuusongelmia, kun näitä vaikuttavia aineita käytetään pitkäaikaisesti obstetrisissa käyttöaiheissa. Parenteraalisten lääkemuo-tojen antamisesta voi kuitenkin olla hyötyä tokolyysi-käyttöaiheessa, kun niitä käytetään lyhyen aikaa (enintään 48 tuntia). Äitiin ja sikiöön kohdistuvaa riskiä voitaisiin minimoida, jos vaikuttavia aineita annostelevat naistentautien ja synnytysten erikoislääkärit / lääkärit, joilla on kokemusta tokolyyttien käytöstä.

Suun kautta otettavia lääkemuo-toja ja peräpuikkoja käytetään tokolyysissä ylläpitohoitona sen jälkeen, kun on ensin annettu injektoitavia lääkemuo-toja. Kun otetaan huomioon kardiovaskulaarinen turvallisuusprofiili, PRAC katsoo, ettei näiden lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ole enää suotuisa.

Parenteraalisten lääkemuo-tojen osalta PRAC suosittelee – arvioituaan kaikki saatavilla olevat tiedot ja etenkin ne, jotka koskevat komplisoitumattoman ennenaikaisen synnytyksen hallintaa –, että näitä vaikuttavia aineita saa antaa lyhytaikaisesti (enintään 48 tunnin ajan) raskausviikoilla 22–37 potilaille, joilla ei ole lääketieteellistä tai obstetrista vasta-aihetta tokolyyttihoidolle. Lisäksi on annettava erityisohjeistusta näiden injektoitavien lääkemuo-tojen antotavasta. Hoito on toteutettava laitoksissa, joissa on asianmukainen varustus äidin ja sikiön terveydentilan jatkuvaa valvontaa varten. Lääkkeet on annettava niin pian kuin mahdollista ennenaikaisen synnytyksen diagnosoinnin jälkeen, kun potilas on ensin tutkittu mahdollisten käyttöön liittyvien vasta-aiheiden poissulkemiseksi. Tähän on kuuluttava potilaan kardiovaskulaarisen tilan asianmukainen arviointi EKG-tutkimuksella hoidon ajan, jotta kardiovaskulaariset tapahtumat voidaan tunnistaa heti alkuvaiheissa vakavan kardiovaskulaarisen riskin minimoimiseksi. Lyhytvaikutteisia beeta-agonisteja ei saa antaa naisille, joilla on tai on ollut jokin sydänsairaus, eikä silloin, kun raskauden jatkuminen on äidin tai sikiön kannalta vaarallista. Hydratation huolellinen seuranta on hyvin tärkeää äidin keuhkopöhön riskin välttämiseksi.

Lyhytaikaisten beeta-agonistien käyttö hätätapauksissa ja ulkokäännön mahdollistamiseksi on hyväksyttävää, koska tämänkaltaisen käyttö on lyhytaikaista ja annokset hyvin pieniä. Turvallisuuden kannalta nämä käyttöaiheet on säilytettävä niissä maissa, joissa ne on hyväksytty.

Teho

Salbutamoli, terbutaliini, fenoteroli, ritodriini, heksoprenaliini ja isoksupriini ovat olleet hyväksytyjä obstetrisiin käyttöaiheisiin 1960-luvulta lähtien.

Tässä arvioinnissa tarkasteltiin tietoja, jotka ovat peräisin kliinisistä tutkimuksista, markkinoille tulon jälkeisistä ilmoituksista ja kirjallisuudesta. PRAC havaitsi tehoa koskevissa tiedoissa vakavia rajoitteita suun kautta otettavien ja peräpuikkoina käytettävien lääkemuo-tojen osalta ja otti huomioon saataville tulleet uudet todisteet ja/tai nykyisen lääketieteellisen tietämyksen näiden valmisteiden käyttämisestä

obstetrisissa käyttöaiheissa. Arvioituaan näiden lääkevalmisteiden käyttöön obstetrisissa käyttöaiheissa liittyvän kardiovaskulaarisen haittavaikutusprofiilin PRAC päätti, ettei suun kautta otettavia ja peräpuikkoina käytettäviä lääkemuotoja tule enää käyttää kohdun supistusten hillitsemiseen. Jotkin tässä menettelyssä tarkoitettut suun kautta käytettävät valmisteet tai peräpuikot on hyväksytty ainoastaan obstetrisiin käyttöaiheisiin. Näiden käyttöaiheiden poistaminen valmistetiedoista PRACin suosituksen mukaisesti johtaa siihen, että nämä myyntiluvat on peruutettava. PRAC suosittelee, että kyseiset valmisteet vedetään pois markkinoilta.

Saatavilla olevat tiedot osoittivat, että injektoitavat muodot hillitsevät supistuksia tehokkaasti lyhytaikaisessa käytössä (enintään 48 tunnin ajan). Niiden käyttöaiheiden osalta, joihin kuuluu komplisoitumaton tokolyysi, PRAC suosittelee, että parenteraalisia valmisteita saa antaa potilaille vain lyhytaikaiseen hoitoon (enintään 48 tunnin ajan) obstetrisissa käyttöaiheissa raskausviikoilla 22–37. Hoidon kesto saa olla enintään 48 tuntia, sillä tiedot osoittavat, että tokolyyttihoidon keskeinen vaikutus on synnytyksen siirtäminen enintään 48 tunnin ajan. Tätä viivettä voidaan käyttää glukokortikoidien antamiseen tai muiden sellaisten toimenpiteiden toteuttamiseen, joiden tiedetään parantavan perinataalivaiheen terveydentilaa. Lisäksi PRAC suosittelee, että parenteraalisten valmisteiden käyttöä ulkokäännössä ja hätätapauksissa pidetään suotavana, jos nämä käyttöaiheet on jo hyväksytty.

Kun määritetään varhaisinta sikiöikää, jolloin sikiön katsotaan olevan elinkelpoinen, PRAC pani merkille epidemiologisen arvioinnin, joka oli tehty obstetrisista interventioista Euroopassa (Kollée ja muut, 2009) ja hiljattain myös Yhdysvalloissa (Kyser ja muut, 2012). Näiden tietojen mukaan sikiön elinkelpoisuus alkaa raskausviikkojen 22–24 välillä. Turvallisen ja tehokkaan käytön kannalta gestaatioikä on mainittava käyttöaiheissa.

PRAC katsoi, että injektoitavien lääkemuotojen hyödyt olivat kardiovaskulaarisia riskejä suuremmat rajatuissa tilanteissa: näitä vaikuttavia aineita saa antaa lyhytaikaista hoitoa varten (enintään 48 tunnin ajan) raskausviikoilla 22–37 potilaille, joilla ei ole lääketieteellisiä tai obstetrisia vasta-aiheita tokolyyttihoidolle.

Osana riskinminimointitoimia PRAC ehdotti parenteraalisille valmisteille tarkistettuja käyttöaiheita, joissa otetaan huomioon kaikki tiedot ja tehdään selväksi kaikki tilat, joiden hoitoon nämä valmisteet on tarkoitettu. Käyttö on määritettävä vasta-aiheiseksi seuraaville potilaille: potilaat, joiden raskaus on kestänyt vähemmän kuin 22 viikkoa; potilaat, joilla on tai on ollut iskeeminen sydänsairaus tai joilla on merkittäviä iskeemisen sydänsairauden riskejä; sekä potilaat, joita on uhannut keskenmeno raskauden ensimmäisellä ja toisella kolmanneksella. Lisäksi komitea korosti sitä, että näitä parenteraalisia lääkevalmisteita saavien potilaiden verenpainetta ja syketaajuutta, elektrolyytti- ja nestetasapainoa, glukoosi- ja laktaattipitoisuutta sekä kaliumpitoisuutta on seurattava jatkuvasti.

Hyöty-riskisuhde

Edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että kun otetaan huomioon saatavilla olevat turvallisuustiedot, suun kautta otettavien ja peräpuikkoina käytettävien valmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa etenkin vakavien kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin ja vähäisen tehon osalta. Näin ollen näitä lääkevalmisteita ei tule enää käyttää obstetrisissa käyttöaiheissa. Kyseisten lääkevalmisteiden valmistetiedot on päivitettävä tämän mukaisesti, ja myös myyntilupia on muutettava. Niiden valmisteiden, joiden suun kautta otettavia ja peräpuikkoina käytettäviä lääkemuotoja käytetään ainoastaan obstetrisissa käyttöaiheissa, myyntiluvat on peruutettava, ja ne on vedettävä pois markkinoilta.

Obstetrisiin käyttöaiheisiin tarkoitettujen parenteraalisten lääkevalmisteiden, jotka sisältävät lyhytvaikutteisia beeta-agonisteja (salbutamoli, terbutaliini, fenoteroli, ritodriini, heksoprenaliini ja

isoksupriini), osalta PRAC katsoi, että hyöty-riskisuhde on suotuisa, koska hyödyt ovat edelleen riskejä suuremmat. Niiden käyttöaiheiden osalta, joihin kuuluu komplisoitumaton tokolyysi, PRAC suositteli, että parenteraalisia valmisteita saa antaa potilaille vain lyhytaikaiseen hoitoon (enintään 48 tunnin ajan) raskausviikoilla 22–37. Lisäksi PRAC suositteli, että parenteraalisten valmisteiden käyttöä ulkokäännössä ja hätätapauksissa pidetään suotavana, jos nämä käyttöaiheet on jo hyväksytty. Potilaita on seurattava tiiviisti kardiovaskulaaristen haittavaikutusten merkkien varalta koko hoidon ajan. Parenteraalisten lyhytvaikutteisia beeta-agonisteja sisältävien lääkevalmisteiden käyttö on määritettävä vasta-aiheiseksi seuraaville potilaille: potilaat, joiden raskaus on kestänyt vähemmän kuin 22 viikkoa; potilaat, joilla on tai on ollut iskeeminen sydänsairaus tai joilla on merkittäviä iskeemisen sydänsairauden riskejä; sekä potilaat, joita on uhannut keskenmeno raskauden ensimmäisellä ja toisella kolmanneksella. Lisäksi potilaiden verenpainetta ja syketaajuutta, elektrolyytti- ja nestetasapainoa, glukoosi- ja laktaattipitoisuutta sekä kaliumpitoisuutta on seurattava jatkuvasti.

Komitea päätti, että riskiä minimoivat lisätoimet ovat tarpeen, jotta terveydenhuollon ammattilaisille voidaan tiedottaa uusista käyttöä koskevista rajoituksista ja päätetyistä seuranta-vaatimuksista parenteraalisten lääkevalmisteiden turvallisen käytön varmistamiseksi obstetrisissa käyttöaiheissa ja jotta ammattilaisille voidaan tiedottaa suun kautta otettavien ja peräpuikkoina käytettävien lääkevalmisteiden epäsuotuisasta hyöty-riskisuhdesta näissä käyttöaiheissa.

PRACin suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC toteutti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka perustui lääketurvallisuutta koskeviin tietoihin. Menettely koski lyhytvaikutteisia beeta-agonisteja (salbutamolia, terbutaliinia, fenoterolia, ritodriinia, heksoprenaliinia ja isoksupriinia) sisältäviä lääkevalmisteita ja niiden käyttöä obstetrisissa käyttöaiheissa (katso liite I).
- Komitea arvioi kaikki kliinisistä tutkimuksista, farmakoepidemiologisista tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeen saaduista kokemuksista peräisin olevat tiedot lyhytvaikutteisia beeta-agonisteja (salbutamolia, terbutaliinia, fenoterolia, ritodriinia, heksoprenaliinia ja isoksupriinia) sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuudesta obstetrisissa käyttöaiheissa.
- Komitea katsoo, että lyhytvaikutteisia beeta-agonisteja (salbutamolia, terbutaliinia, fenoterolia, ritodriinia, heksoprenaliinia ja isoksupriinia) sisältävien lääkevalmisteiden parenteraalisten lääkemuotojen hyödyt ovat edelleen riskejä suuremmat, kun obstetrisena käyttöaiheena on lyhytaikainen komplisoitumaton tokolyysi.
- Lisäksi komitea tähdensi, että parenteraalisia valmisteita saa käyttää obstetrisissa käyttöaiheissa vain lyhytaikaiseen hoitoon (enintään 48 tunnin ajan) niillä potilailla, joiden raskaus on 22. ja 37. viikon välillä. Potilaita on seurattava tiiviisti kardiovaskulaaristen haittavaikutusten merkkien varalta koko hoidon ajan.
- Komitea katsoi, että nyt saatavilla olevien tietojen perusteella – suotuisan hyöty-riskisuhteen säilyttämiseksi – nämä parenteraaliset lyhytvaikutteisia beeta-agonisteja (salbutamolia, terbutaliinia, fenoterolia, ritodriinia, heksoprenaliinia ja isoksupriinia) sisältävät lääkevalmisteet on määritettävä vasta-aiheisiksi seuraaville potilaille: potilaat, joiden raskaus on kestänyt vähemmän kuin 22 viikkoa; potilaat, joilla on tai on ollut iskeeminen sydänsairaus, tai ne potilaat, joilla on merkittävä iskeemisen sydänsairauden riski; sekä potilaat, joita on uhanut keskenmeno raskauden ensimmäisellä ja toisella kolmanneksella. Lisäksi komitea korosti sitä, että näitä parenteraalisia lääkevalmisteita saavien potilaiden verenpainetta ja syketaajuutta, elektrolyytti- ja nestetasapainoa, glukoosi- ja laktaattipitoisuutta sekä kalliumpitoisuutta on seurattava jatkuvasti.
- Kaikkien turvallisuuteen liittyvien saatavilla olevien tietojen, jotka koskevat suun kautta otettavia ja peräpuikkoina käytettäviä lääkemuotoja, perusteella (etenkin vakavien kardiovaskulaaristen tapahtumien riskin ja hyvin vähäisten tehoa koskevien tietojen kannalta) PRAC päätti direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla, ettei hyöty-riskisuhde ole suotuisa, eikä näitä lääkevalmisteita tule sen vuoksi enää käyttää obstetrisissa käyttöaiheissa.
- Komitea päätti, että lisätoimet ovat tarpeen riskin minimoimiseksi. Tällaisia toimia ovat esimerkiksi tämän arvioinnin tuloksista ja parenteraalisten lääkemuotojen turvallisuudesta käytöstä tiedottaminen terveydenhuollon ammattilaisille.

Direktiivin 2001/83/EY 31 ja 32 artiklan mukaisesti PRAC suosittelee, että kaikkia liitteessä I tarkoitettujen lääkevalmisteiden myyntilupia muutetaan tai ne perutaan tarvittaessa. Valmistetietojen muutokset on esitetty suosituksen liitteessä III.

- a. Suun kautta otettavien ja peräpuikkoina käytettävien lääkevalmisteiden, jotka on hyväksytty ainoastaan poistettaviksi ehdotettuihin käyttöaiheisiin (valmistetietoihin tehtävien, liitteessä III esitettyjen muutosten mukaisesti), myyntiluvat on peruutettava, ja ne on vedettävä pois markkinoilta asetettujen määräaikaisten mukaisesti. Myyntilupien peruuttamisen ehdot on esitetty liitteessä IV niiden valmisteiden osalta, joita peruuttaminen koskee.
- b. Kaikkien muiden lyhytvaikutteisia beeta-agonisteja (salbutamolia, terbutaliinia, fenoterolia, ritodriinia, heksoprenaliinia ja isoksupriinia) sisältävien lääkevalmisteiden, jotka on tarkoitettu tokolyysiin ja muihin obstetrisiin käyttöaiheisiin (katso liite I), myyntilupia on muutettava (valmistetietoihin tehtävien, liitteessä III esitettyjen muutosten mukaisesti).
- c. Kaikkien myyntiluvan haltijoiden on ryhdyttävä riskinminimointitoimiin.

2. Yksityiskohtainen selvitys PRACin suositukseen liittyvistä eroista

Arvioituaan PRACin suosituksen CMDh hyväksyi yleiset tieteelliset johtopäätökset ja suosituksen perusteet. CMDh kuitenkin katsoi, että myyntilupien ehtoihin (liite IV) ehdotettuun sanamuotoon oli tehtävä pieni muutos. CMDh ehdotti, että niiden valmisteiden, jotka on tarkoitettu ainoastaan obstetrisiin käyttöaiheisiin ja joita markkinoilta poistaminen koskee, markkinoilta poistamisen määräaika on lyhennettävä sen varmistamiseksi, että nopea toiminta on mahdollista niiden valmisteiden osalta, joilla ei ole enää myyntilupaa.

CMDh:n sopimus

CMDh arvioi PRACin 5. syyskuuta 2013 päivätyn suosituksen, joka on laadittu direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan 1 ja 2 kohdan nojalla, ja pääsi sopimukseen terbutaliinia, salbutamolia, heksoprenaliinia, ritodriinia, fenoterolia ja isoksupriinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien muuttamisesta tai peruuttamisesta. Näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden oleelliset kohdat on esitetty liitteessä III ja myyntilupiin liittyvät ehdot on esitetty liitteessä IV.

Sopimuksen toteuttamisaikataulu on esitetty liitteessä IV.