

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu atsaukšanas vai izmaiņu pamatojums, kā arī detalizēts skaidrojums par atšķirībām no *PRAC* ieteikuma

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu atsaukšanas vai izmaiņu pamatojums, kā arī detalizēts skaidrojums par atšķirībām no PRAC ieteikuma

CMDh ņēma vērā turpmāk minēto PRAC 2013. gada 5. septembra ieteikumu par terbutalīnu, salbutamolu, heksoprenalīnu, ritodrīnu, fenoterolu un izoksuprīnu saturošām zālēm:

1. PRAC veiktā terbutalīnu, salbutamolu, heksoprenalīnu, ritodrīnu, fenoterolu un izoksuprīnu saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

2012. gada 27. novembrī, novērtējot farmakovigilances pasākumu rezultātā iegūtos datus, Ungārija saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu informēja Eiropas Zāļu aģentūru par apsvērumiem, ka, ņemot vērā ziņotās kardiovaskulārās blakusparādības, īslaicīgas darbības beta agonistus (SABA) saturošo zāļu, kas reģistrētas dzemdniecības indikācijām, ieguvumu un riska attiecība ir kļuvusi nelabvēlīga. Ungārija uzskatīja, ka Savienības interesēs ir nosūtīt lietu PRAC, un tā izteica bažas par zāļu aprakstā norādītajām devām un brīdinājumiem.

Visi īslaicīgas darbības beta agonisti (SABA) (kurus dēvē arī par beta mimētiķiem), salbutamols, terbutalīns, fenoterols, ritodrīns, heksoprenalīns un izoksuprīns, ir reģistrēti nacionālo procedūru veidā un Eiropas Savienības tirgū ir pieejami kopš 20. gadsimta 60. gadiem.

Reģistrētās īslaicīgas darbības beta agonistu dzemdniecības indikācijas dalībvalstīs ir dažādas. Reģistrētās dzemdniecības indikācijas ir priekšlaicīgas dzemdības, tokolīze (dažas zāles drīkst lietot vienīgi noteiktās grūtniecības nedēļās, bet citām konkrēts grūtniecības laiks nav norādīts), ārēja apgriešana galvas priekšguļā un pārmērīgas dzemdes kontrakcijas. Fenoterolam ir aprakstīta arī lietošana neatliekamās situācijās tādām indikācijām kā distocija dzemdību atvēršanās un izgrūšanas fāzēs (piemēram, dzemdes hiperaktivitāte vai spazmas, kas rodas spontāni vai mehāniskas obstrukcijas rezultātā vai veicot stimulāciju ar oksitoksiskiem līdzekļiem); intrauterīna asfiksija (par ko liecina tādas pazīmes, kā augļa sirdsdarbības palēnināšanās vai sākotnēja vai vidēji smaga augļa acidoze); neatliekamas dzemdniecības situācijas (piemēram, nabas saites prolapss vai draudošs dzemdes plīsums); dzemdes atslābināšana tādas akūtas indikācijas kā ķeizargrieziens gadījumā. Starp izoksuprīna un heksoprenalīna tablešu indikācijām ir arī draudošs aborts un lietošana dzemdību profilaksei. Abas heksoprenalīna zāļu formas ir indicētas arī dzemdes imobilizēšanai pirms dzemdes kakla plastikas, tās laikā un pēc tās.

Šīs pārskatīšanas laikā vērtēja klīniskos pētījumos iegūtos datus, pēcreģistrācijas ziņojumus un literatūras publikācijas, tostarp atbilstošas ārstēšanas vadlīnijas. Šajā novērtēšanā ietvēra perorālās, parenterālās un supozitoriju zāļu formas. Inhalāciju zāļu formas dzemdniecības indikācijām nav reģistrētas.

Drošums

Iepriekšējos drošuma pārskatos akcentēts miokarda išēmijas risks saistībā ar īslaicīgas darbības beta agonistu lietošanu dzemdniecības indikācijām un ka šīs zāles piesardzīgi jālieto tokolīzes un citu dzemdniecības indikāciju gadījumā. Šajā pārskatā PRAC vērtēja visus esošos datus no kardiovaskulāro traucējumu drošuma viedokļa, lietojot šo indikāciju gadījumā, un pārskatīšanas iznākums ir izklāstīts turpmāk.

Salbutamols

Pārskatot visas salbutamola izraisītās kardiovaskulārās reakcijas, konstatēja, ka šīs zāles var izraisīt nopietnus kardiovaskulāras nevēlamas blakusparādības, kas var izraisīt mātes un/vai augļa nāvi. Konstatēja kopumā 98 ziņojumus par kardiovaskulāriem traucējumiem, no kuriem lielākā daļa bija sirds aritmijas, piemēram, tahikardija vai sirdsklauves. Divos ziņotajos gadījumos tahikardija progresēja un izraisīja nāves iestāšanos. Bija vairāki ziņojumi par plaušu tūsku, kas veicina traucējumus, un vienā gadījumā bija ziņojums par plaušu tūsku saistībā ar kardiomegāliju pēc tablešu lietošanas piecas nedēļas ilgi neveiksmīgas tokolīzes gadījumā. Saņemti divi ziņojumi par plaušu tūsku, kad tokolīzes uzturēšanai izmantoti vienīgi supozitoriji. *PRAC* ņēma vērā astoņus zīdaiņu nāves gadījumus, divi no kuriem bija saistīti ar plaušu tūsku un kardiovaskulāriem traucējumiem. Daži no šiem gadījumiem radās saistībā gan ar intravenozu (i. v.), gan perorālu salbutamola lietošanu; redzams, ka šī nevēlamā blakusparādība nav specifiska konkrētai zāļu formai.

Fenoterols

Fenoterola drošuma datu pārskatīšana liecināja, ka klīniskos pētījumos bieži ziņots par tādiem kardiovaskulāriem traucējumiem kā tahikardija un sirdsklauves, un tie ir minēti kā zāļu ļoti bieži izraisītas blakusparādības. Desmit klīniskos pētījumos, kuros piedalījās 425 grūtnieces, par stenokardiju un aritmiju ziņots tikai vienā gadījumā katrā pētījumā. Reģistrācijas apliecības īpašniekam pieejamos klīnisko pētījumu ziņojumus nebija datu par miokarda infarktu vai nopietnām aritmijām. Aptuveni 9 % no 425 sievietēm šajos pētījumos lietoja perorālo zāļu formu, un aptuveni 2 % ziņoto nevēlamo blakusparādību bija saistīti ar zāļu perorālo formu. Tahikardija, sirdsklauves un asinsspiediena pārmaiņas veidoja aptuveni 2/3 ar perorālo zāļu formu saistīto nevēlamo blakusparādību.

Terbutalīns

Novērtēja drošuma datus no reģistrācijas apliecības īpašnieka veiktajiem klīniskajiem pētījumiem un labi izplānotu klīnisko pētījumu meta-analīzēm. Taču šie dati sniedza tikai ierobežotu informāciju par drošumu. *Hibbard* (1996. gadā) veica gadījuma kontroles pētījumu, lai pētītu, vai ir kāda saistība starp ilgstošu perorālu terbutalīna lietošanu un peripartālu kardiomiopātiju. Četrām pacientēm bez esošas sirds patoloģijas, lietojot terbutalīnu iekšķīgi dažādus laika periodus (no 9,5 līdz 53 dienām), attīstījās peripartāla kardiomiopātija. Pat pēc potenciālo jaucējfaktoru korekcijas, saistība starp ilgstošu perorālu terbutalīna terapiju priekšlaicīgu dzemdību gadījumā un sekojošu peripartālu kardiomiopātiju aizvien bija nozīmīga.

Publicētie pētījumi sniedz pretrunīgus rezultātus un interpretācijas par terbutalīna (un beta agonistu) drošumu tokolīzes gadījumā. Beta receptoru stimulācijai raksturīgo nevēlamo blakusparādību rašanās ir labi dokumentēta un ietver vieglu un pārejošu diskomfortu, kā arī nopietnas kardiovaskulārās blakusparādības, kuru dēļ nepieciešama tūlītēja medicīniska iejaukšanās, piemēram, aritmiju vai plaušu tūskas gadījumā. Praktiski nav pierādījumu par mātes nāves gadījumiem šajos pētījumos un ir ļoti maz datu par nevēlamu ietekmi uz augli (piemēram, tahikardiju, hiperinsulinēmiju).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir konstatējis astoņus jaundzimušā/augļa nāves gadījumus, ieskaitot abortus. Informācija par augļa vai jaundzimušā nāves apstākļiem nebija pietiekama, lai varētu izdarīt secinājumus par saistību ar intrauterīnu terbutalīna iedarbību. Turklāt priekšlaicīgas dzemdības ir vispārārtzīts jaundzimušo saslimstības un mirstības riska faktors.

Neatkarīgi no tā *EudraVigilance* datu bāzē ir konstatēti 18 nopietnu kardiovaskulāru traucējumu gadījumi, kas liecina, ka nopietnas kardiovaskulāras komplikācijas ir radušās ne tikai predisponētām, bet arī citādi veselām personām. Tas atkal akcentē rūpīgas medicīniskas uzraudzības nozīmi ārstēšanas laikā un jautājumus par ambulatoras tokolīzes ar terbutalīnu drošumu.

Ritodrīns

Ritodrīna lietošana ir saistīta ar smagas kardiālas un pulmonālas disfunkcijas (retos gadījumos miokarda infarkta) risku, glikēmijas un kālija koncentrācijas asinīs pārmaiņām, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumiem, trīci, galvassāpēm un eritēmu. Retāk ir aprakstīti trauksmes, reiboņa, asins sastāva pārmaiņu, rbdomiolīzes, smagu ādas nevēlamu blakusparādību un anafilaktiska šoka gadījumi. Nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe ir tiešā veidā saistīta ar pacientei lietoto ritodrīna devu, kā arī ar ārstēšanas ilgumu, jo lielākā daļa dzīvībai bīstamo nevēlamu blakusparādību radās pēc ilgstošas ritodrīna lietošanas (> 72 h līdz vairāki mēneši).

Laikā no 2002. līdz 2012. gadam saņemti kopumā 210 ziņojumi par vismaz vienu nevēlamu blakusparādību pēc ritodrīna lietošanas. Šie nevēlamo blakusparādību gadījumi ritodrīna lietošanas laikā ietvēra gan labi dokumentētus gadījumu ziņojumus no literatūras, gan gadījumus, par kuriem informējis reģistrācijas apliecības īpašnieks, pamatojoties uz veselības aprūpes speciālistu vai veselības nozares kompetento iestāžu spontānajiem ziņojumiem. Izņemot ziņojumus par rbdomiolīzi un smagām ādas nevēlamām blakusparādībām, citi gadījumi lielākoties atbilda zināmajam ritodrīna drošuma profilam.

Heksoprenalīns

Saskaņā ar publicētajiem pētījumiem intravenoza heksoprenalīna lietošana ļoti bieži ir saistīta ar nevēlamu zāļu blakusparādību rašanos. Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība pēc intravenozas heksoprenalīna lietošanas ir tahikardija mātei. Mātēm bieži novērota arī hipotensija, sirdsklauves, trīce, pietvīkums, svīšana, galvassāpes un slikta dūša. Nopietnākas nevēlamās zāļu blakusparādības ir konstatētas atsevišķos gadījumos – sāpes krūtīs, elpas trūkums, ileuss, samaņas zudums, aritmija, kā arī vairāki ziņojumi par plaušu tūsku (četri *Van Iddekinge et al.* 1991. gada publikācijā, viens EV datu bāzē, četri periodiski atjaunojamā drošuma ziņojumā). Atšķirībā no citiem īslaicīgas darbības beta agonistiem, pēc heksoprenalīna lietošanas tokolīzei ziņojumi par mātes nāves vai miokarda infarkta gadījumiem nav saņemti.

Par iekšķīgu heksoprenalīna lietošanu drošuma datu ir ļoti maz. Ir pieejams viens ziņojums par dzemdes asiņošanu, taču tā gadījumā aprakstīta arī vienlaikus dzemdes patoloģija.

Izoksuprīns

Pēcreģistrācijas datus par izoksuprīnu apkopoja laika posmā no 2000. līdz 2013. gadam; lietojot intravenozi, ziņojumu par nopietnām nevēlamām blakusparādībām nebija, bet bija saņemti trīs ziņojumi par nebūtiskiem traucējumiem. Saistībā ar iekšķīgi lietojamām tabletēm saņemti ziņojumi par trīs nopietnām nevēlamām blakusparādībām (samaņas zudums, trizms un nopietna ādas reakcija) un par sešām nebūtiskām nevēlamām blakusparādībām.

Vispārēji secinājumi par drošumu

Ņemot vērā visus pieejamos datus par visiem šīs pārskatīšanas laikā izvērtētajiem īslaicīgas darbības beta agonistiem (terbutalīns, salbutamols, heksoprenalīns, ritodrīns, fenoterols, izoksuprīns), ir iegūti pierādījumi, ka perorālās un supozitoriju zāļu formas ir saistītas ar nopietnām un no devas atkarīgām nevēlamām blakusparādībām.

Saistībā ar injicējamām zāļu formām drošuma problēmas rodas ilgstošas šo aktīvo vielu lietošanas gadījumā dzemdniecības indikācijām, taču, lietojot parenterālās zāļu formas īslaicīgi (ne ilgāk kā 48 stundas) tokolīzei, iespējams ieguvums. Risku mātei un auglim var mazināt, ja aktīvās vielas ievada tokolītisko līdzekļu lietošanā pieredzējuši dzemdniecības speciālisti/ārsti.

Perorālās zāļu formas un supozitorijus lieto tokolīzes balstterapijai pēc injicējamo zāļu formu ievadīšanas, un, ņemot vērā kardiovaskulārā drošuma profilu, *PRAC* uzskata, ka šīm zālēm vairs nepiemīt labvēlīga ieguvumu un riska attiecība.

Attiecībā uz parenterālām zāļu formām *PRAC* ņēma vērā visus pieejamos datus un konkrēti nekomplicētu priekšlaicīgu dzemdību gadījumā iesaka šīs aktīvās vielas izmantot īslaicīgai terapijai (līdz 48 stundām) laikā no 22. līdz 37. grūtniecības nedēļai pacientēm, kurām nav medicīnisku vai dzemdniecisku kontrindikāciju tokolītiskai terapijai. Turklāt jāsniedz specifiski norādījumi par šo injicējamo zāļu formu lietošanas veidu. Ārstēšana jāveic vietās, kur pieejams atbilstošs aprīkojums mātes un augļa veselības stāvokļa nepārtrauktai uzraudzībai. Šīs zāles jālieto pēc iespējas ātrāk pēc priekšlaicīgu dzemdību diagnozes noteikšanas un pēc pacientes stāvokļa novērtēšanas, lai pārlicinātos, ka nav kontrindikāciju šo zāļu lietošanai. Jāveic atbilstoša pacientes kardiovaskulārā stāvokļa novērtēšana, visu ārstēšanas laiku pierakstot elektrokardiogrammu (EKG), lai agrīni atklātu kardiovaskulāro traucējumu sākšanos un vēl vairāk samazinātu nopietnu kardiovaskulāro traucējumu risku. Īslaicīgas darbības beta agonistus nedrīkst lietot sievietēm, kurām anamnēzē ir sirds slimība, vai ja ir tāds mātes vai augļa stāvoklis, kura gadījumā grūtniecības pagarināšana ir bīstama. Ļoti svarīgi ir rūpīgi kontrolēt hidratācijas līmeni, lai izvairītos no plaušu tūskas riska mātei.

Īslaicīgas darbības beta agonistu lietošana neatliekamās situācijās un lai varētu veikt ārēju pagriešanu galvas priekšguļā, ir atbalstāma, jo šajos gadījumos zāles tiek lietotas ierobežotu laiku un minimālā devā un no drošuma viedokļa šīs indikācijas ir saglabājamās, ja tās ir reģistrētas.

Iedarbīgums

Salbutamols, terbutalīns, fenoterols, ritodrīns, heksoprenalīns un izoksuprīns dzemdniecības indikācijām ir reģistrēti kopš 20. gadsimta 60. gadiem.

Šajā pārskatā ņēma vērā Klīnisko pētījumu, pēcreģistrācijas ziņojumu un literatūras datus. *PRAC* konstatēja nopietnus iedarbīguma datu ierobežojumus perorālām un supozitoriju zāļu formām un ņēma vērā pieejamos jaunus pierādījumus un/vai pašreizējās medicīniskās zināšanas par šo zāļu lietošanu dzemdniecības indikācijām. Ņemot vērā kardiovaskulāro nevēlamo blakusparādību profilu saistībā ar šo zāļu lietošanu dzemdniecības indikācijām, *PRAC* secināja, ka perorālās zāļu formas un supozitorijus vairs nedrīkst lietot dzemdes kontrakciju nomākšanai. Dažas no iekšķīgi vai supozitoriju veidā lietojamām zālēm, kas ietvertas šajā procedūrā, ir reģistrētas vienīgi dzemdniecības indikācijām. Atsaucot šīs indikācijas saskaņā ar *PRAC* ieteikumu, būs jāatsauc arī šīs reģistrācijas apliecības. *PRAC* iesaka atsaukt šīs konkrētās zāles.

Pieejamie dati liecināja, ja injicējamās zāļu formas īstermiņā (līdz 48 stundām ilgi) efektīvi nomāc dzemdes kontrakcijas. Attiecībā uz šīm indikācijām, kas ietver īslaicīgu nekomplicētas tokolīzes ārstēšanu, *PRAC* ieteica parenterālās zāļu formas lietot vienīgi īslaicīgai ārstēšanai (līdz 48 stundām ilgi) dzemdniecības indikācijām pacientēm laikā no 22. līdz 37. grūtniecības nedēļai. Ārstēšanas ilgums nedrīkst pārsniegt 48 stundas, jo dati liecina, ka tokolītiskās terapijas galvenais efekts ir dzemdību aizkavēšana līdz 48 stundām ilgi. Šo aizkavēšanu var izmantot, lai ievadītu glikokortikoidus vai veiktu citus pasākumus perinatālās veselības uzlabošanai. Tāpat *PRAC* ieteica parenterālo zāļu formu lietošanu ārējai pagriešanai galvas priekšguļā un neatliekamās situācijās uzskatīt par pieņemamu, ja šīs indikācijas ir jau reģistrētas.

Attiecībā uz grūtniecības mazākās dzīvotspējas logu *PRAC* ņēma vērā epidemioloģisku pārskatu par dzemdnieciskām iejaukšanās procedūrām Eiropas valstīs (*Kollée et al*, 2009) un jaunākos ASV iegūtos datus (*Kyser et al.*, 2012), kas liecina, ka tas ir laikā no 22. līdz 24. grūtniecības nedēļai. Tādēļ, lai veicinātu drošu un efektīvu lietošanu, indikācijā ir jānorāda grūtniecības laiks.

PRAC secināja, ka injicējamo zāļu formu ieguvumi attaisno kardiovaskulāro risku ierobežotu indikāciju gadījumā: šīs aktīvās vielas drīkst lietot īslaicīgai ārstēšanai (līdz 48 stundām) laikā starp 22. un 37. grūtniecības nedēļu pacientēm, kurām nav medicīnisku vai dzemdniecisku kontraindikāciju tokolītiskai terapijai.

Riska mazināšanas pasākumu ietvaros *PRAC* ierosināja pārskatītas parenterālo zāļu formu indikācijas, ņemot vērā visus datus un skaidri norādot gadījumus, kad šīs zāles ir indicētas. Lietošanai ir jābūt kontraindicētai pacientēm līdz 22. grūtniecības nedēļai, pacientēm ar esošu sirds išēmisko slimību vai pacientēm, kurām ir nozīmīgi sirds išēmiskās slimības riska faktori, kā arī pacientēm ar draudošu abortu pirmajā un otrajā grūtniecības trimestrī. Komiteja arī akcentēja, ka pacientēm, kuras parenterāli saņem šīs zāles, nepārtraukti jākontrolē asinsspiediens un sirdsdarbības ātrums, elektrolītu un šķidrums līdzsvars, glikozes un laktāta līmenis, kā arī kālija līmenis.

Ieguvumu un riska attiecība

Ņemot vērā iepriekš minēto, visus pieejamos drošuma datus, jo īpaši attiecībā uz nopietnu kardiovaskulāru traucējumu risku, un ierobežoto iedarbīgumu, *PRAC* secināja, ka iekšķīgi lietojamo zāļu formu un supozitoriju ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga. Tādēļ šīs zāles vairs nedrīkst būt indicētas lietošanai dzemdniecībā terapeitiskā nolūkā. Jāveic atbilstošas izmaiņas šo zāļu aprakstos un reģistrācijas apliecībās. Zāļu, kuru perorālās un supozitoriju zāļu formas lieto vienīgi dzemdniecības indikācijām, reģistrācijas apliecības ir jāatsauc un no tirgus ir jāatsauc arī pašas zāles.

Attiecībā uz parenterāli lietojamām īslaicīgas darbības beta agonistus (salbutamolu, terbutalīnu, fenoterolu, ritodrīnu, heksoprenalīnu un izoksuprīnu) saturošām zālēm, kas lietojamas dzemdniecības indikācijām, *PRAC* secināja, ka to ieguvumu un riska attiecība aizvien ir labvēlīga, jo ieguvumi aizvien pārsniedz šo zāļu radīto risku. Attiecībā uz šīm indikācijām, kas ietver īslaicīgu nekomplētas tokolīzes ārstēšanu, *PRAC* ieteica parenterālās zāļu formas lietot vienīgi īslaicīgai ārstēšanai (līdz 48 stundām ilgi) pacientēm laikā no 22. līdz 37. grūtniecības nedēļai. Tāpat *PRAC* ieteica parenterālo zāļu formu lietošanu ārējai pagriešanai galvas priekšguļā un neatliekamās situācijās uzskatīt par pieņemamu, ja šīs indikācijas ir jau reģistrētas. Pacientes visu ārstēšanas laiku rūpīgi jāuzrauga attiecībā uz kardiovaskulāro blakusparādību rašanos. Parenterāli lietojamām īslaicīgas darbības beta agonistus saturošām zālēm ir jābūt kontraindicētām pacientēm līdz 22. grūtniecības nedēļai, pacientēm ar esošu sirds išēmisko slimību vai pacientēm, kurām ir nozīmīgi sirds išēmiskās slimības riska faktori, kā arī pacientēm ar draudošu abortu pirmajā un otrajā grūtniecības trimestrī. Turklāt nepārtraukti jāuzrauga asinsspiediens un sirdsdarbības ātrums, elektrolītu un šķidrums attiecība, glikozes un laktāta līmenis, kā arī kālija līmenis.

Komiteja secināja, ka ir nepieciešami papildu riska mazināšanas pasākumi, lai informētu veselības aprūpes speciālistus par jaunajiem lietošanas ierobežojumiem un uzraudzības prasībām, kas izvirzītas, lai nodrošinātu parenterālo zāļu formu nekaitīgu lietošanu dzemdniecības indikācijām, un par perorālo un supozitoriju zāļu formu nelabvēlīgu ieguvumu un riska attiecību šīm indikācijām.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- PRAC ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru par farmakovigilances datiem attiecībā uz īslaicīgas darbības beta agonistus (salbutamolu, terbutalīnu, fenoterolu, ritodrīnu, heksoprenalīnu un izoksuprīnu) saturošām zālēm dzemdniecības indikāciju gadījumā (skatīt I pielikumu);
- Komiteja pārskatīja visus datus, kas pieejami no klīniskiem pētījumiem, farmakoepidemioloģiskiem pētījumiem, literatūras publikācijām un pēcreģistrācijas ziņojumiem par īslaicīgas darbības beta agonistus (salbutamolu, terbutalīnu, fenoterolu, ritodrīnu, heksoprenalīnu un izoksuprīnu) saturošām zālēm dzemdniecības indikāciju gadījumā;
- Komiteja uzskata, ka īslaicīgas darbības beta agonistus (salbutamolu, terbutalīnu, fenoterolu, ritodrīnu, heksoprenalīnu un izoksuprīnu) saturošo zāļu parenterālo zāļu formu ieguvumi dzemdniecības indikācijām (īslaicīgai nekomplīcētai tokolīzei) aizvien pārsniedz šo zāļu radīto risku;
- Komiteja papildus akcentēja, ka parenterālās zāļu formas drīkst lietot tikai īslaicīgi (līdz 48 stundām) dzemdniecības indikācijām pacientēm laikā no 22. līdz 37. grūtniecības nedēļai. Pacientes visu ārstēšanas laiku rūpīgi jāuzrauga attiecībā uz kardiovaskulāro blakusparādību rašanos;
- Komiteja uzskatīja, ka, ņemot vērā pašlaik pieejamos drošuma datus, lai saglabātu labvēlīgu ieguvumu un riska attiecību, šīm parenterāli lietojamām īslaicīgas darbības beta agonistus (salbutamolu, terbutalīnu, fenoterolu, ritodrīnu, heksoprenalīnu un izoksuprīnu) saturošām zālēm ir jābūt kontrindicētām pacientēm līdz 22. grūtniecības nedēļai, pacientēm, kurām ir išēmiska sirds slimība, pacientēm, kurām ir nozīmīgi išēmiskas sirds slimības riska faktori, un pacientēm ar draudošu abortu pirmajā un otrajā grūtniecības trimestrī. Komiteja arī akcentēja, ka pacientēm, kuras parenterāli saņem šīs zāles, visu ārstēšanas laiku jākontrolē asinsspiediens un sirdsdarbības ātrums, elektrolītu un šķidruma līdzsvars, glikozes un laktāta līmenis, kā arī kālija līmenis;
- par perorālām un supozitoriju zāļu formām, ņemot vērā visus pieejamos drošuma datus, īpaši attiecībā uz nopietnu kardiovaskulāru traucējumu risku, un ļoti ierobežotos iedarbīguma datus, PRAC saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu secināja, ka šo zāļu ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga un tādēļ šīs zāles vairs nedrīkst lietot terapeitiskām dzemdniecības indikācijām;
- Komiteja secināja, ka ir nepieciešam papildu riska mazināšanas pasākumi, piemēram, informācija veselības aprūpes speciālistiem, lai sniegtu ziņas par šīs pārskatīšanas iznākumu un parenterālo zāļu formu drošu lietošanu dzemdniecības indikācijām;

tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. un 32. pantu PRAC iesaka mainīt reģistrācijas apliecību nosacījumus vai atsaukt tās, ja piemērojams, visām I pielikumā minētajām zālēm; izmaiņas zāļu aprakstā ir izklāstītas ieteikuma III pielikumā.

- a. Perorālo un supozitoriju zāļu formu, kas reģistrētas tikai tām indikācijām, kuras ierosināts atsaukt (saskaņā ar III pielikumā izklāstītajām izmaiņām zāļu aprakstā), reģistrācijas apliecības ir jāatsauc norādītajos termiņos. Šo zāļu reģistrācijas apliecību atsaukšanas (ja piemērojams) nosacījumi ir izklāstīti IV pielikumā.

- b. Visās citās tokolīzei un citām dzemdniecības indikācijām indicēto īslaicīgas darbības beta agonistus (salbutamolu, terbutalīnu, fenoterolu, ritodrīnu, heksoprenalīnu un izoksuprīnu) saturošo zāļu (skatīt I pielikumu) reģistrācijas apliecībās ir jāveic izmaiņas (saskaņā ar III pielikumā izklāstītajām izmaiņām zāļu aprakstā).
- c. Visiem reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāveic riska mazināšanas pasākumi.

2. Detalizēts skaidrojums par atšķirībām no PRAC ieteikuma

Pārskatot PRAC ieteikumu, CMDh piekrita tās vispārējiem zinātniskiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam. Tomēr CMDh uzskatīja, ka nepieciešamas nelielas ierosinātā reģistrācijas apliecību nosacījumu formulējuma izmaiņas (IV pielikums). CMDh ierosināja saīsināt laiku līdz to zāļu, kurām ir tikai dzemdniecības indikācijas un kuras ir atsaucamas, atsaukšanai, lai nodrošinātu tūlītēju rīcību ar zālēm bez reģistrācijas apliecības.

CMDh vienošanās

Ņemot vērā PRAC 2013. gada 5. septembra ieteikumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k panta 1. un 2. punktu, CMDh panāca vienošanos par terbutalīnu, salbutamolu, heksoprenalīnu, ritodrīnu, fenoterolu un izoksuprīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību izmaiņām vai atsaukšanu, atbilstošos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktus izklāstot III pielikumā, bet nosacījumus – IV pielikumā.

Vienošanās īstenošanas termiņi ir norādīti V pielikumā.