

Annex II

- **Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għar-revoka jew il-varjazzjoni kif applikabbli għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq u spjegazzjoni dettaljata għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għar-revoka jew il-varjazzjoni kif applikabbli għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u spjegazzjoni dettaljata għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Is-CMDh ikkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC ta' hawn taħt datata l-5 ta' Settembru 2013 fir-rigward tal-prodotti mediċinali li fihom terbutaline, salbutamol, hexoprenaline, ritodrine, fenoterol u isoxsuprine:

1. Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali li fihom terbutaline, salbutamol, hexoprenaline, ritodrine, fenoterol u isoxsuprine mill-PRAC (ara Anness I)

Fis-27 ta' Novembru 2012, wara valutazzjoni tad-dejta b'riżultat tal-attivitajiet ta' farmakovigilanza, l-Ungerija infurmat lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, bit-tħassib tagħhom li l-bilanċ tar-riskju-benefiċċju ta' prodotti mediċinali li fihom agonisti beta li jaġixxu fuq żmien qasir (SABAs) awtorizzati f'indikazzjonijiet ostetriċi sar sfavorevoli, wara li tqiesu l-avvenimenti kardjovaskulari irrapportati. L-Ungerija kkunsidrat li kien fl-interess tal-Unjoni li tirreferi l-kwistjoni lill-PRAC u esprimiet tħassib fir-rigward tal-pożoloġija u t-twissijiet riflessi fl-informazzjoni dwar il-prodott.

L-agonisti beta li jaġixxu fuq żmien qasir (SABAs) (magħrufin ukoll bħala beta-mimetici), salbutamol, terbutaline, fenoterol, ritodrine, hexoprenaline u isoxsuprine huma kollha awtorizzati fuq livell nazzjonali u ilhom fis-suq fl-UE sa mis-sittinijiet.

L-indikazzjonijiet ostetriċi awtorizzati għal SABAs ivarjaw fost l-Istati Membri. L-indikazzjonijiet ostetriċi awtorizzati jinkludu partus prematurus, tokolosi (għal xi prodotti l-użu huwa ristrett għal ġimgħat partikolari ta' ġestazzjoni iżda għal oħrajn ma hemm l-ebda perjodu speċifiku ta' ġestazzjoni speċifikat), verżjoni ċefalika esterna (ECV), u iper-kontrattilità tal-utru. Fenoterol fih ukoll deskrizzjonijiet ta' użu f'emergenza fl-indikazzjonijiet bħal distoċja fl-istadji ta' dilatazzjoni u espulsjoni tal-ħlas (bħal iperattività jew spażmi tal-utru li jew iseħħu b'mod spontanju jew bħala riżultat ta' imblukkar mekkaniku jew stimolazzjoni żejda minn aġenti ossitociċi); asfissija fil-ġuf (kif indikat b'sinjali bħal decelerazzjonijiet tar-rata tal-qalb tal-fetu jew aċidożi incipjenti għal moderata tal-fetu); emergenzi ostetriċi (bħal prollass tal-korda jew ftuq imminenti tal-utru); rilassament tal-utru f'indikazzjonijiet akuti bħal f'ċesarja. Il-pilloli isoxsuprine u hexoprenaline għandhom ukoll 'theddida ta' abort' fl-indikazzjonijiet u pożoloġija għall-profilassi tal-ħlas. Iż-żewġ formulazzjonijiet ta' hexoprenaline huma wkoll indikati għall-immobilizzazzjoni tal-utru qabel, waqt u wara kirurġija ta' *cerclage*.

Matul din ir-reviżjoni, ġew ivvalutati dejta minn studji kliniċi, rapportar wara t-tqegħid fis-suq u letteratura ppubblikata, fosthom linji gwida rilevanti għall-kura. Il-formulazzjonijiet orali, parenterali u suppożitorji ġew inklużi f'din il-valutazzjoni. Ma hemm l-ebda formulazzjoni għat-teħid man-nifs awtorizzata f'indikazzjonijiet ostetriċi.

Sigurtà

Ir-reviżjonijiet preċedenti dwar is-sigurtà enfasizzaw ir-riskju ta' iskemija mijokardjaka assoċjata mal-użu ta' SABAs f'indikazzjonijiet ostetriċi u li dawn il-prodotti għandhom jintużaw b'kawtela f'tokolosi, u f'indikazzjonijiet ostetriċi oħra. Din ir-reviżjoni mill-PRAC ivvalutat id-dejta eżistenti kollha f'termini tas-sigurtà ta' avvenimenti kardjovaskulari meta jintużaw f'dawn l-indikazzjonijiet u l-eżitu tar-reviżjoni huwa mogħti fil-qosor hawn taħt.

Salbutamol

Ir-reviżjoni tal-avvenimenti kardjovaskulari kollha għal salbutamol wriet li dan il-prodott mediċinali jista' jinduċi effetti avversi serji kardjovaskulari, li jistgħu jirriżultaw fil-mewt tal-omm u/jew tal-fetu. B'kolloxx ġew identifikati 98 rapport li kienu jinkludu avvenimenti kardjovaskulari, li l-maġġoranza tagħhom kienu aritmiji kardijaċi, bħal, takikardja jew palpitazzjonijiet. Tnejn mir-rapporti ta' takikardja komplew jiżviluppaw u kienu fatali. Kien hemm għadd ta' rapporti ta' edema pulmonari li kkontribwiet għall-avvenimenti u każ wieħed irrapporta edema pulmonari flimkien ma' kardjomegalija, wara kors ta' pilloli għal ħames ġimgħat, meta t-tokolosi falliet. Żewġ każijiet ta' tokolosi miżmuma b'suppożitorji biss ġew irrappurtati wkoll li żviluppaw edema pulmonari. Il-PRAC innota tmien imwiet ta' trabi, li tnejn minnhom kienu b'rabta ma' edema pulmonari u avvenimenti kardjovaskulari. Ħafna minn dawn ir-rapporti seħħew kemm b'rabta ma' salbutamol ġol-vina (iv) u salbutamol orali; jidher li dan l-avveniment avvers mhuwiex speċifiku għal formulazzjoni partikulari.

Fenoterol

Ir-reviżjoni tad-dejta dwar is-sigurtà għal fenoterol uriet li l-avvenimenti kardjovaskulari takikardja u palpitazzjonijiet ġew irrappurtati b'mod frekwenti fl-istudji kliniċi u huma elenkati bħala effetti sekondarji komuni ħafna tal-mediċina. F'10 studji kliniċi li fihom ħadu sehem 425 mara tqila, angina pectoris u aritmija ġew irrappurtati biss f'każ wieħed kull wieħed. Infart mijokardjaku jew aritmiji serji ma ġewx irrappurtati fir-rapporti tal-provi kliniċi disponibbli għall-MAH. Madwar 9% tal-425 mara f'dawn il-provi kienu esposti għall-formulazzjoni orali u madwar 2% tal-avvenimenti avversi rrappurtati kienu assoċjati mal-formulazzjoni orali tal-mediċina. Takikardja, palpitazzjonijiet, u tibdil fil-pressjoni tad-demm kienu jirrapprezentaw madwar 2/3 tal-avvenimenti avversi assoċjati mal-formulazzjoni orali.

Terbutaline

Id-dejta dwar is-sigurtà minn provi kliniċi tal-MAH u l-meta analiżi ta' provi kliniċi ddisinjati sew ġew ivalutati. Madankollu din id-dejta tat biss informazzjoni limitata dwar is-sigurtà. Hibbard (1996) wettaq studju ta' kontroll tal-każ biex jinvestiga jekk hemmx rabta bejn l-użu fit-tul ta' terbutaline orali u kardjomijopatija *peripartum*. Erba' pazjenti mingħajr ebda patoloġija kardijaka pre-eżistenti żviluppaw kardjomijopatija *peripartum* waqt li kienu fuq terbutaline orali fit-tul għal tul differenti ta' kura (9.5-53 jum). Anke wara l-korrezzjoni ta' fatturi li potenzjalment jistgħu jfixxlu, ir-relazzjoni baqgħet sinifikanti bejn terapija fit-tul b' terbutaline orali għal ħlas qabel iż-żmien u kardjomijopatija *peripartum* sussegwenti.

Studji ppubblikati jagħtu riżultati u interpretazzjonijiet kunfliġġenti dwar is-sigurtà ta' terbutaline (u ta' antagonisti beta) f'tokolosi. L-okkorrenza ta' effetti avversi tipiċi karatteristiċi ta' stimolazzjoni tar-riċettur beta hija dokumentata sew, u jvarjaw minn skumdità ħafifa u tranżitorja għal effetti sekondarji serji kardjovaskulari li jeħtieġu intervent mediku fil-pront, eż. fil-każ ta' aritmiji jew edema pulmonari. Ma hemm kważi l-ebda evidenza ta' mewt materna f'dawn l-istudji u dejta limitata ħafna dwar l-eżiti avversi fuq il-fetu (eż. takikardja, iperinsulinemia).

Tmien każijiet ta' mewt tat-trabi tat-twelid/fetu inkluż abort ġew identifikati mill-MAH. L-informazzjoni dwar il-kundizzjonijiet fatali għall-fetu jew għat-tarbija tat-twelid ma kinitx biżżejjed biex jingibdu konkluzjonijiet dwar l-assoċjazzjoni mal-espożizzjoni għal terbutaline fl-utru. Barra minn hekk, il-ħlas prematur huwa fattur stabbilit tar-riskju ta' morbidità u mortalità tat-trabi tat-twelid.

Irrispettivament minn dan, ġew identifikati 18-il każ kardjovaskulari serju f'EudraVigilance li juru li, mhux biss individwi predisposti, iżda wkoll individwi altrimenti b'saħħithom żviluppaw komplikazzjonijiet kardjovaskulari serji. Dan ikompli jenfasizza l-importanza ta' sorveljanza medika mill-qrib waqt it-terapija, u jqajjem thassib dwar is-sigurtà ta' tokolosi fuq bażi *outpatients* b' terbutaline.

Ritodrine

L-użu ta' ritodrine huwa assoċjat ma' riskji ta' disfunzjoni kardijaka u pulmonari maġġuri (rarament infart mijokardijaku), tibdil fil-konċentrazzjoni tal-glicemija u l-potassju fid-demmm, disturbu gastro-intestinali, roġħda, uġiġħ ta' ras u eritema. B'mod aktar rari, kienu deskritti każijiet ta' anżjetà, sturdament, abnormalitajiet fid-demmm, rabdomijolisi, reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs), u xokk anafilattiku. Is-serjetà tal-AEs tidher li kienet relatata direttament mad-doża ta' ritodrine mgħotija lill-pazjenta, iżda wkoll mat-tul tal-kura peress li l-aktar AEs ta' theddida għall-ħajja seħħew wara l-għoti fit-tul ta' ritodrine (>72h sa xhur).

Matul il-perjodu 2002-2012, ġew irrapportati total ta' 210 każijiet fosthom mill-inqas avveniment avvers wieħed wara kura b'ritodrine. Dawn il-każijiet ta' avvenimenti avversi taħt terapija b'ritodrine kienu jinkludu kemm rapporti dokumentati sew ta' rapporti ta' każijiet mil-letteratura u każijiet irregistrati mill-MAH minn rapporti spontanji minn persunal tas-saħħa jew mill-Awtoritajiet tas-Saħħa. Bl-eċċezzjoni tar-rapporti dwar rabdomijolisi u SCARs, il-każijiet kienu prinċipalment skont il-profil magħruf tas-sigurtà ta' ritodrine.

Hexoprenaline

Skont l-istudji ppubblikati l-għoti ta' hexoprenaline ġol-vina huwa spiss akkumpanjat bl-okkorrenza ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina. It-takikardja materna hija l-aktar reazzjoni avversa rrapportata b'mod komuni wara l-għoti ta' hexoprenaline ġol-vina. Pressjoni materna baxxa, palpitazzjonijiet, roġħda, fwawar, għaraq, uġiġħ ta' ras u dardir seħħew ukoll b'mod komuni. Reazzjonijiet avversi aktar serji tal-medicina ġew irregistrati b'mod individwali - uġiġħ fis-sider, qtugħ ta' nifs, ileus, telf mis-sensi, aritmija u ġew irrapportati wkoll diversi rapporti ta' każijiet ta' edema pulmonari (erba' f'pubblikazzjoni minn Van Iddekinge *et al.*, 1991, wieħed fid-database EV, erba' fil-PSUR). B'kuntrast ma' SABAs oħra, ma ġiet irrapportata l-ebda fatalità materna u l-ebda każ ta' infart mijokardijaku wara l-għoti ta' hexoprenaline għal tokolosi.

Għal hexoprenaline orali hemm ftit dejta dwar is-sigurtà. Jeżisti rapport wieħed ta' każ ta' emorragija fl-utru madankollu huwa mfixkel minn patoloġija konkomitanti fl-utru.

Isoxsuprine

Id-dejta wara l-awtorizzazzjoni kienet imqassra għal isoxsuprine mill-2000 sal-2013; ma ġie rrapportat l-ebda AE serju għall-prodott mogħti ġol-vina, u ġew irrapportati tliet avvenimenti mhux serji. Għall-pillola orali, ġew irrapportati tliet AEs serji (telf mis-sensi, trismus u reazzjoni serja tal-ġilda), u sitt AEs mhux serji għall-pillola.

Konkluzjonijiet ġenerali dwar is-sigurtà

Abbażi tad-dejta kollha disponibbli għas-SABAs kollha meqjusa f'din ir-reviżjoni (terbutaline, salbutamol, hexoprenaline, ritodrine, fenoterol, isoxsuprine), hemm evidenza li l-formulazzjonijiet orali u suppożitorji huma assoċjati ma' avvenimenti avversi serji u dipendenti fuq id-doża.

B'formulazzjonijiet injettabbli hemm kwistjonijiet ta' sigurtà waqt l-użu fit-tul ta' dawn is-sustanzi attivi fil-kuntest tal-indikazzjonijiet ostetriċi, madankollu jista' jkun hemm benefiċċju fl-għoti ta' formulazzjonijiet parentali fl-indikazzjoni ostetrika ta' tokolosi fuq perijodu qasir (massimu ta' 48 siegħa). Ir-riskju għall-omm u l-fetu jista' jiġi minimizzat jekk is-sustanzi attivi jingħataw minn ostetriċi/tobba b'esperjenza fl-użu ta' aġenti tokolitiċi.

Il-formulazzjonijiet orali u suppożitorji jintużaw għall-manutenzjoni f'tokolosi wara li jkunu ngħataw il-forom injettabbli, u meta wieħed iqis il-profil tas-sigurtà kardjovaskulari, il-PRAC iqis li dawn il-prodotti mediċinali m'għadhomx juru bilanċ favorevoli tal-benefiċċju-riskju.

Għall-formulazzjonijiet parenterali, wara li kkunsidra d-dejta kollha disponibbli u speċifikament għall-ġestjoni ta' ħlas prematur mhux ikkumplikat il-PRAC jirrakkomanda li dawn is-sustanzi attivi għandhom jingħataw għal ġestjoni fuq żmien qasir (sa 48 siegħa) bejn it-22 u s-37 ġimgħa ta' ġestazzjoni f'pazjenti mingħajr ebda kontraindikazzjoni medika jew ostetrika għal terapija tokolitika. Barra minn hekk għandha tingħata gwida speċifika dwar il-mod kif dawn il-formulazzjonijiet injettabbli għandhom jingħataw. Il-kura għandha ssir f'faċilitajiet b'taġmir adegwat biex ikun hemm monitoraġġ kontinwu tal-istatus tas-saħħa materna u tal-fetu. Dawn għandhom jingħataw malajr kemm jista' jkun wara d-dijanjożi ta' ħlas prematur, u wara valutazzjoni tal-pazjenta biex jiġi eliminat kwalunkwe kontra-indikazzjonijiet ta' użu. Dan għandu jinkludi valutazzjoni adegwata tal-istat kardjovaskulari tal-pazjenta b'monitoraġġ permezz ta' elettrokardjogramma (ECG) matul il-kura sabiex jiġi identifikat il-bidu bikri ta' avvenimenti kardjovaskulari u jkompli jiġi minimizzat ir-riskju ta' avveniment kardjovaskulari serju. SABAs m'għandhomx jintużaw f'nisa bi storja ta' mard tal-qalb jew f'kundizzjonijiet tal-omm jew tal-fetu li fihom it-titwil tal-tqala hija perikoluża. Il-kontroll bir-reqqa tal-livell ta' idratazzjoni huwa essenzjali biex jiġi evitat ir-riskju ta' edema pulmonari materna.

L-użu ta' SABAs f'kundizzjonijiet ta' emergenza u biex jippermettu verżjoni ċefalika esterna huwa appoġġjat peress li dan jirrifletti tul limitat ta' użu u dożaġġ minimu, u minn perspettiva ta' sigurtà dawn l-indikazzjonijiet għandhom jinżammu, fejn awtorizzati.

Effikaċja

Salbutamol, terbutaline, fenoterol, ritodrine, hexoprenaline u isoxsuprine ilhom awtorizzati f'indikazzjonijiet ostetriċi sa mis-sittinijiet.

Dejta disponibbli minn provi kliniċi, rapporti wara t-tqegħid fis-suq u l-letteratura ġew ikkunsidrati f'din ir-reviżjoni. Il-PRAC identifika limitazzjonijiet serji tad-dejta dwar l-effikaċja għall-formulazzjonijiet orali u suppożitorji, u nnota l-evidenza l-ġdida disponibbli u/jew l-għarfien mediku attwali dwar l-użu ta' dawn il-prodotti għal indikazzjonijiet ostetriċi. Wara li kkunsidra l-profil tar-reazzjonijiet avversi kardjovaskulari assoċjati mal-użu ta' dawn il-prodotti mediċinali f'indikazzjonijiet ostetriċi, il-PRAC ikkonkluda li l-forom orali u suppożitorji m'għandhomx jibqgħu jintużaw biex irażżnu l-kontrazzjonijiet tal-ġuf. Uħud mill-prodotti għall-użu orali jew suppożitorji msemmija f'din il-proċedura huma awtorizzati biss f'indikazzjonijiet ostetriċi. It-tneħħija ta' dawn l-indikazzjonijiet skont ir-rakkomandazzjoni tal-PRAC se twassal għar-revoka ta' dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq. Għal dawn il-prodotti speċifiċi il-PRAC qed jirrakkomanda l-irtirar tal-prodotti.

Id-dejta disponibbli wriet li l-forom injettabbli huma effettivi fis-soppressjoni tal-kontrazzjonijiet tal-ħlas għal żmien qasir (sa 48 siegħa). Għal dawn l-indikazzjonijiet li jinkludu l-ġestjoni fuq żmien qasir ta' tokolosi mhux ikkumplikata, il-PRAC irrakkomanda li l-prodotti parenterali għandhom jingħataw biss għall-ġestjoni fuq żmien qasir (sa 48 siegħa) tal-indikazzjonijiet ostetriċi f'pazjenti bejn it-22 u s-37 ġimgħa ta' ġestazzjoni. It-tul tal-kura m'għandux jaqbeż it-48 siegħa peress li d-dejta turi li l-effett prinċipali ta' terapija tokolitika hija l-ittardjar tal-ħlas sa 48 siegħa. Dan l-ittardjar jista' jintuża biex jingħataw glukokortikoidi jew biex jiġu implimentati miżuri oħrajn magħrufin li jtejbu s-saħħa perinatale. Il-PRAC irrakkomanda wkoll li l-użu tal-formulazzjonijiet parentali għal ECV u f'emergenza huwa meqjus favorevoli fejn dawn l-indikazzjonijiet huma diġà awtorizzati.

- Fir-rigward tal-perjodu tal-anqas vijabilità ġestazzjonali, il-PRAC innota reviżjoni epidemjoloġika ta' interventi ostetriċi fil-pajjiżi Ewropej (Kollée *et al*, 2009) u aktar riċentement mill-Istati Uniti (Kyser

et al., 2012) li tissuġerixxi li huwa bejn 22 u 24 ġimgħa. Għalhekk, sabiex l-użu sigur u effettiv jiġi ottimizzat, l-età ġestazzjonali għanda tiġi riflessa fl-indikazzjoni.

Il-PRAC ikkonkluda li l-benefiċċji tal-forom injettabbli għelbu r-riskji kardjovaskulari f'kundizzjonijiet ristretti ta' użu: dawn is-sustanzi attivi għandhom jingħataw għall-ġestjoni fuq żmien qasir (sa 48 siegħa) bejn it-22 u s-37 ġimgħa ta' ġestazzjoni f'pazjenti bl-ebda kontraindikazzjoni medika jew ostetrika għal terapija tokolitika.

Bħala parti mill-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji wara li kkunsidra d-dejta kollha, il-PRAC ippropona indikazzjonijiet riveduti għall-formulazzjonijiet parenterali, u ċċara l-kundizzjonijiet li għalihom dawn il-prodotti huma indikati. L-użu għandu jkun kontraindikati f'pazjenti f'età ġestazzjonali ta' anqas minn 22 ġimgħa, f'pazjenti b'mard iskemiku pre-eżistenti tal-qalb jew f'dawk il-pazjenti b'fatturi sinifikanti ta' riskju għal mard iskemiku tal-qalb u f'pazjenti li kellhom theddida ta' abort matul l-ewwel u t-tieni trimestru ta' ġestazzjoni. Il-kumitat saħaq ukoll li fil-pazjenti li jkunu qed jirċievu dawn il-prodotti mediċinali parenterali l-pessjoni tad-demem u r-rata tal-qalb, il-bilanċ tal-elettroliti u l-fluwidi, il-livelli tal-glukosju u tal-lattat u l-livelli tal-potassju għandhom jiġi mmonitorjati b'mod kontinwu.

Bilanċ tal-benefiċċju-riskju

Wara li nota dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li fid-dawl tad-dejta ġenerali disponibbli dwar is-sigurtà, il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju mhuwiex favorevoli għall-formulazzjonijiet orali u s-suppożitorji, b'mod partikolari fir-rigward tar-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari serji, u l-effikaċja limitata. Għalhekk dawn il-prodotti mediċinali m'għandhomx jibqgħu jiġu indikati fil-indikazzjoni terapewtika ostetrika. L-informazzjoni dwar il-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali għandha tiġi aġġornata kif xieraq; għalhekk dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għandhom jiġu varjati. Il-prodotti li għalihom il-formulazzjonijiet orali u suppożitorji jintużaw biss f'indikazzjonijiet ostetriċi għandu jkollhom il-liċenzji tagħhom revokati u għandhom jiġu rtirati mis-suq.

Fir-rigward ta' prodotti mediċinali li fihom SABAs parenterali (salbutamol, terbutaline, fenoterol, ritodrine, hexoprenaline u isoxsuprine) fl-indikazzjonijiet ostetriċi, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju huwa favorevoli peress li l-benefiċċji jkomplu jgħelbu r-riskji. Għal dawn l-indikazzjonijiet li jinkludu l-ġestjoni fuq żmien qasir ta' tokolosi mhux ikkumplikata l-PRAC irrakkomanda li l-prodotti parenterali għandhom jingħataw biss għall-ġestjoni fuq żmien qasir (sa 48 siegħa) f'pazjenti bejn it-22 u s-37 ġimgħa ta' ġestazzjoni. Il-PRAC irrakkomanda wkoll li l-użu tal-formulazzjonijiet parentali għal ECV u f'emergenza huwa meqjus favorevoli fejn dawn l-indikazzjonijiet huma diġà awtorizzati. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' reazzjonijiet avversi kardjovaskulari matul il-kura. Prodotti mediċinali li fihom SABA parenterali għandhom jiġu kontraindikati f'pazjenti f'inqas minn 22 ġimgħa ta' ġestazzjoni, f'pazjenti b'mard iskemiku pre-eżistenti tal-qalb jew f'dawk il-pazjenti b'fatturi sinifikanti ta' riskju għal mard iskemiku tal-qalb u f'pazjenti li kellhom theddida ta' abort matul l-ewwel u t-tieni trimestru ta' ġestazzjoni. Barra minn hekk, il-pessjoni tad-demem u r-rata tal-qalb, il-bilanċ tal-elettroliti u l-fluwidi, il-livelli tal-glukosju u tal-lattat u l-livelli tal-potassju għandhom jiġi mmonitorjati b'mod kontinwu.

Il-Kumitat ikkonkluda li kien hemm il-ħtieġa ta' miżuri ulterjuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji biex il-professjonisti tal-kura tas-saħħa jiġu infurmati bir-restrizzjonijiet il-ġodda dwar l-użu u r-rekwiżiti ta' monitoraġġ introdotti biex jiġi żgurat l-użu sigur tal-formulazzjonijiet parenterali fl-indikazzjonijiet ostetriċi u biex jinformatu dwar il-bilanċ sfavorevoli tal-benefiċċju-riskju tal-formulazzjonijiet orali u suppożitorji f'dawn l-indikazzjonijiet.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE b'riżultat ta' dejta ta' farmakoviġilanza, għal prodotti mediċinali li fihom agonisti beta li jaġixxu fuq żmien qasir (SABAs) (salbutamol, terbutaline, fenoterol, ritodrine, hexoprenaline u isoxsuprine) fl-indikazzjonijiet ostetriċi (ara Anness I).
- Il-Kumitat irreveđa d-dejta kollha disponibbli minn studji kliniċi, studji farmakoepidemjoloġiċi, letteratura ppubblikata u l-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq dwar is-sigurtà ta' prodotti mediċinali li fihom agonisti beta li jaġixxu fuq żmien qasir (SABAs) (salbutamol, terbutaline, fenoterol, ritodrine, hexoprenaline u isoxsuprine) fl-indikazzjonijiet ostetriċi.
- Il-Kumitat huwa tal-opinjoni li l-benefiċċji tal-formulazzjonijiet parenterali ta' prodotti mediċinali li fihom agonisti beta li jaġixxu fuq żmien qasir (SABAs) (salbutamol, terbutaline, fenoterol, ritodrine, hexoprenaline u isoxsuprine) jkomplu jgħallbu r-riskji fl-indikazzjonijiet ostetriċi ta' ġestjoni fuq żmien qasir ta' tokolosi mhux ikkumplikata.
- Minbarra dan, il-Kumitat saħaq li l-prodotti parenterali għandhom jingħataw biss għall-ġestjoni fuq żmien qasir (sa 48 siegħa) tal-indikazzjonijiet ostetriċi f'pazjenti bejn it-22 u s-37 ġimgħa ta' ġestazzjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' reazzjonijiet kardjovaskulari avversi matul il-kura.
- Il-Kumitat ikkunsidra li fid-dawl tad-dejta attwalment disponibbli dwar is-sigurtà sabiex jinżamm bilanċ favorevoli tal-benefiċċju-riskju, dawn il-prodotti mediċinali li fihom SABAs parenterali (salbutamol, terbutaline, fenoterol, ritodrine, hexoprenaline u isoxsuprine) għandhom jiġu kontraindikati f'pazjenti f'età ġestazzjonali ta' anqas minn 22 ġimgħa, f'pazjenti b'mard iskemiku pre-eżistenti tal-qalb jew f'dawk il-pazjenti b'fatturi sinifikanti ta' riskju għal mard iskemiku tal-qalb u f'pazjenti li kellhom theddida ta' abort matul l-ewwel u t-tieni trimestru ta' ġestazzjoni. Il-kumitat enfasizza wkoll li fil-pazjenti li jkun qad jirċievu dawn il-prodotti mediċinali parenterali l-pessjoni tad-demem u r-rata tal-qalb, il-bilanċ tal-elettroliti u l-fluwidi, il-livelli tal-glukosju u tal-lattat u l-livelli tal-potassju għandhom jiġi mmonitorjati b'mod kontinwu matul il-kura.
- Għall-formulazzjonijiet orali u suppożitorji fid-dawl tad-dejta ġenerali disponibbli dwar is-sigurtà, b'mod partikolari fir-rigward tar-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari serji, u d-dejta limitata ħafna dwar l-effikaċja, il-PRAC ikkonkluda li skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju mhuwiex favorevoli u għalhekk dawn il-prodotti mediċinali m'għandhomx jibqgħu indikati fil-indikazzjoni terapewtika ostetrika.
- Il-Kumitat ikkonkluda li hemm il-ħtieġa ta' miżuri ulterjuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji bħal informazzjoni lill-professjonisti tas-saħħa biex tinforma dwar l-eżitu tar-reviżjoni u l-użu sigur tal-formulazzjonijiet parenterali fl-indikazzjonijiet ostetriċi.

Għalhekk, skont l-Artikoli 31 u 32 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-PRAC jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, jew ir-revoka, kif applikabbli, għall-prodotti mediċinali kollha msemmija fl-Anness I u li għalihom l-emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott huma stabbiliti fl-Anness III tar-rakkomandazzjoni.

- a. Il-formulazzjonijiet orali u suppożitorji li huma awtorizzati biss fl-indikazzjonijiet li huma proposti li jitneħħew (skont it-tibdil lill-informazzjoni dwar il-prodott kif stabbilit fl-Anness III) għandu jkollhom l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tagħhom revokati u għandhom jiġu rtirati fl-iskadenzi mogħtija. Il-kundizzjonijiet għar-revoka tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti, kif applikabbli, huma stabbiliti fl-Anness IV.
- b. L-awtorizzazzjonijiet l-oħra kollha għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom SABAs (salbutamol, terbutaline, fenoterol, ritodrine, hexoprenaline u isoxsuprine) indikati f'tokolosi u indikazzjonijiet ostetriċi oħra (ara Anness I) għandhom jiġu varjati (skont it-tibdil lill-informazzjoni dwar il-prodott kif stabbilit fl-Anness III).
- c. Id-detenturi kollha tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jimplementaw miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji.

2. Spjegazzjoni dettaljata għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh qabel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi ġenerali u r-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni. Madankollu, is-CMDh ikkunsidra li kien hemm il-ħtieġa ta' bidla minuri lill-kliem propost fil-kundizzjonijiet tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq (Anness IV). Is-CMDh ippropona li ż-żmien għall-irtirar tal-prodotti b'indikazzjonijiet ostetriċi biss jitqassar u li għalihom ir-revoka hija applikabbli biex jiġi żgurat li tittieħed azzjoni fil-pront fuq prodotti mingħajr ebda awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Ftehim tas-CMDh

Is-CMDh, wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC datata l-5 ta' Settembru 2013 skont l-Artikolu 107k(1) u (2) tad-Direttiva 2001/83/KE, laħaq ftehim dwar il-varjazzjoni jew ir-revoka kif applikabbli tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti li fihom terbutaline, salbutamol, hexoprenaline, ritodrine, fenoterol u isoxsuprine li għalihom is-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III u soġġett għall-kundizzjonijiet stabbiliti fl-Anness IV.

L-iskeda għall-implimentazzjoni tal-ftehim hija stabbilita fl-Anness V.