

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek visszavonásának vagy adott esetben feltételei módosításának indokolása, valamint a PRAC-ajánlástól való eltérések részletes magyarázata

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek visszavonásának vagy adott esetben feltételei módosításának indokolása, valamint a PRAC-ajánlástól való eltérések részletes magyarázata

A CMDh a PRAC alábbi, a terbutalin, szalbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol és izoxszuprin tartalmú gyógyszerekre vonatkozó, 2013. szeptember 5-i ajánlását vizsgálta:

1. A terbutalin, szalbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol és izoxszuprin tartalmú gyógyszerek PRAC általi tudományos értékelésének (lásd az I. mellékletet) általános összefoglalása

A farmakovigilanciái tevékenységekből származó adatok értékelése alapján Magyarország 2012. november 27-én a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében tájékoztatta az Európai Gyógyszerügynökséget arról a véleményéről, hogy a szülészeti indikációkkal engedélyezett rövid hatású béta-agonistákat (SABA) tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvezőtlené vált, tekintettel a jelentett kardiovaszkuláris eseményekre. Magyarország úgy vélte, az Unió érdekében áll, hogy az ügyet a PRAC elé terjessze, és aggályait fejezte ki a terméktájékoztatásban szereplő adagolással és figyelmeztetésekkel kapcsolatban.

A rövid hatású béta-agonisták (SABA) (más néven béta-mimetikumok), a szalbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin és izoxszuprin mind nemzeti szinten engedélyezettek, és az 1960-as évek óta vannak forgalomban az Európai Unióban.

A SABA engedélyezett szülészeti indikációi eltérnek az egyes tagállamokban. Az engedélyezett szülészeti indikációk közé tartozik a koraszülés, a tokolízis (néhány termék esetében az alkalmazás a terhesség bizonyos heteire korlátozott, mások esetében viszont nincs meghatározva speciális terhességi időszak), a külső magzatfordítás (ECV) és a túlzott méhkontraktilitás. A fenoterol tartalmazza sürgősségi alkalmazások leírásait is olyan indikációkkal, mint a disztócia a szülés tárgulási és kitolási szakaszában (mint például a méh hiperaktivitása vagy spazmusa, amely spontán vagy mechanikai obstrukció vagy oxitocin túlstimuláció miatt alakul ki); intrauterin aszfixia (amelyet jelez például a magzati szívfrekvencia decelerációja vagy az enyhe-mérsékelt magzati acidózis); szülészeti sürgősségi esetek (mint például a köldökzsinór előesés vagy fenyegető méhruptúra); méhrelaxáció akut indikációknál, így például császármetszésnél. Az izoxszuprin és hexoprenalin tabletták indikációi között szerepel a „fenyegető vetélés” is, és adott adagolás van meghatározva a szülés megelőzésére. A hexoprenalin mindkét gyógyszerformája javallt a méh immobilizációjára a méhnyakzáró műtét előtt, alatt és után.

Jelen felülvizsgálat során klinikai tanulmányok, forgalomba hozatal utáni beszámolók és a publikált szakirodalom adatait elemezték, beleértve a releváns kezelési útmutatókat is. Az értékelésben orális, parenterális és kúp formájú készítményeket is figyelembe vettek. Szülészeti indikációkkal inhalációs gyógyszerforma nincs engedélyezve.

Biztonságosság

A korábbi biztonságossági felülvizsgálatok hangsúlyozták a miokardiális iszkémia kockázatát a SABA szerek szülészeti indikációkban történő alkalmazása során, valamint azt, hogy ezeket a termékeket óvatosan kell alkalmazni tokolízisben és más szülészeti indikációkban. A PRAC e felülvizsgálata értékelt

minden létező adatot a kardiovaszkuláris események biztonságosságával kapcsolatban a fenti indikációkban történő alkalmazásnál, és a felülvizsgálat eredményét az alábbiakban foglaljuk össze.

Szalbutamol

A szalbutamol esetében fellépő valamennyi kardiovaszkuláris esemény áttekintése azt mutatta, hogy ez a gyógyszer súlyos kardiovaszkuláris szövődeményeket válthat ki, amelyek az anya és/vagy a magzat halálához vezethetnek. Összesen 98 bejelentést azonosítottak, amelyek kardiovaszkuláris eseményeket tartalmaztak, és ezek többsége szívritmuszavar volt, mint például tachikardia vagy palpitációk. Két esetben a tachikardia súlyosbodott és halálos kimenetelű volt. Számos bejelentés szólt pulmonális ödémáról, amely hozzájárult az eseményekhez, egy esetben pedig szívnagyobbodással társuló pulmonális ödémáról számoltak be öt hetes tablettás kezelés után, amikor a tokolízis sikertelen volt. Két olyan esetben, ahol a tokolízist csak kúppal végezték, szintén beszámoltak pulmonális ödéma kialakulásáról. A PRAC nyolc újszülött haláláról számolt be, közülük kettő pulmonális ödémával és kardiovaszkuláris eseményekkel volt kapcsolatos. Számos beszámolóban egyaránt szerepelt intravénás (iv.) és orális szalbutamol; úgy tűnik, hogy ez a szövődemény nem kifejezetten egy adott gyógyszerformával függ össze.

Fenoterol

A fenoterol biztonságossági adatainak áttekintése azt mutatta, hogy a kardiovaszkuláris események közül a tachikardia és a palpitációk gyakran előfordultak a klinikai tanulmányokban, és a gyógyszer nagyon gyakori mellékhatásaiként vannak felsorolva. Tíz klinikai tanulmányban, amelyben 425 várandós nő vett részt, csak egy-egy esetben számoltak be angina pectorisról és aritmiáról. A forgalomba hozatali engedély jogosultja rendelkezésére álló klinikai vizsgálati beszámolókból nem jelentettek miokardiális infarktust vagy súlyos aritmiákat. Ezekben a vizsgálatokban a 425 nő körülbelül 9%-a kapott orális készítményt, és a jelentett szövődemények hozzávetőleg 2%-a volt kapcsolatos a gyógyszer orális formájával. Tachikardia, palpitációk és vérnyomásváltozások alkották az orális készítménnyel kapcsolatos szövődemények hozzávetőleg 2/3 részét.

Terbutalin

Az értékelt biztonságossági adatok a forgalomba hozatali engedély jogosultja által végzett klinikai vizsgálatokból és jól megtervezett klinikai vizsgálatok metaanalíziseiből származtak. Ugyanakkor ezek az adatok csak korlátozott biztonságossági információkkal szolgáltak. Hibbard (1996) esetellenőrző vizsgálatot végzett, hogy megvizsgálja, van-e összefüggés a tartós orális terbutalin alkalmazás és a peripartum kardiomiopátia között. Négy beteg esetében ismert szívbetegség nélkül alakult ki peripartum kardiomiopátia, amikor tartósan orális terbutalint kaptak különböző kezelési időtartamban (9,5-53 napig). Még a potenciálisan megtévesztő változók korrekciója után is szignifikáns kapcsolat maradt a koraszülésnél adott, tartós orális terbutalin kezelés és a következményes peripartum kardiomiopátia között.

A publikált tanulmányok ellentmondó eredményekkel és értelmezésekkel szolgálnak a terbutalin (és a béta-agonisták) biztonságosságáról tokolízis során. A béta-receptor stimulációra jellemző típusos szövődemények előfordulása jól dokumentált, ezek az enyhe és átmeneti diszkomforttól az olyan súlyos kardiovaszkuláris mellékhatásokig terjednek, amelyek azonnali orvosi beavatkozást igényelnek, például az aritmiák vagy a pulmonális ödéma esetében. Ezekben a tanulmányokban alig volt kimutatható anyai halálozás, a magzati szövődeményekre (pl. tachikardia, hiperinzulinémia) vonatkozó adatok pedig igen korlátozottak.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja nyolc esetben jelzett újszülött/magzati halálozást, beleértve a vetélést is. A halálos kimenetelű magzati vagy neonatális kórképekre vonatkozó adatok nem voltak elégségesek ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni az intrauterin terbutalin expozícióval kapcsolatosan. Továbbá a koraszülés a neonatális morbiditás és mortalitás ismert kockázati tényezője.

Ettől függetlenül 18 súlyos kardiovaszkuláris esetet azonosítottak az EudraVigilance rendszerben, ami azt mutatja, hogy nem csak az arra hajlamos, hanem az egyébként egészséges alanyoknál is kialakulhatnak súlyos kardiovaszkuláris szövődmények. Ez szintén a szoros orvosi felügyelet fontosságát hangsúlyozza a kezelés alatt, és megkérdőjelezi a terbutalinnal végzett, ambuláns tokolízis biztonságosságát.

Ritodrin

A ritodrin alkalmazása összefüggésbe hozható a súlyos kardiális és pulmonális diszfunkció (ritkán miokardiális infarktus), vércukor- és káliumszint változás, gasztrointesztinális zavarok, tremor, fejfájás és eritéma kockázatával. Még ritkábban szorongás, szédülés, vér diszkráziák, rabdomiolízis, súlyos bőrgyógyászati szövődmények és anafilaxiás sokk eseteiről számoltak be. A szövődmények súlyossága úgy tűnik, közvetlen összefüggésben áll a betegnek adott ritodrin dózisával, de a kezelés időtartamával is, mivel az életveszélyes szövődmények többsége tartós ritodrin kezelés (>72 óra – több hónap) után alakult ki.

2002 és 2012 között összesen 210 olyan esetről számoltak be, ahol legalább egy szövődmény jelentkezett a ritodrin kezelés után. A ritodrin kezelés során jelentkező szövődményes esetek között szerepeltek mind a szakirodalomból származó, jól dokumentált bejelentések, mind pedig a forgalomba hozatali engedély jogosultja által regisztrált esetek az egészségügyi szakemberek vagy az egészségügyi hatóságok spontán beszámolóiból. A rabdomiolízisről és súlyos bőrgyógyászati szövődményekről szóló beszámolók kivételével az esetek többsége összhangban állt a ritodrin ismert biztonságossági profiljával.

Hexoprenalin

A publikált tanulmányok szerint a hexoprenalin intravénás adása nagyon gyakran jár gyógyszer-mellékhatások jelentkezésével. Az anyai tachikardia a leggyakrabban jelentett mellékhatás az intravénás hexoprenalin alkalmazását követően. Szintén gyakran fordul elő anyai hipotenzió, palpitációk, tremor, kipirulás, izzadás, fejfájás és émelygés. Egyedi esetekben jelentettek súlyosabb gyógyszer-mellékhatásokat is - mellkasi fájdalom, diszpnóe, ileusz, eszméletvesztés, aritmia -, valamint számos esetben számoltak be pulmonális ödémáról (négy eset Van Iddekinge *et al.*, 1991, publikációjában, egy eset az EV adatbázisban, négy az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben). Más SABA szerekkel ellentétben nem jelentettek anyai halálozást és miokardiális infarktust a hexoprenalin tokolízisben történő alkalmazását követően.

Az orális hexoprenalinról nagyon kevés biztonságossági adat áll rendelkezésre. Egy bejelentésben szerepel méhvérzés, azonban a társuló méhelváltozás miatt ez nem egyértelmű.

Izoxszuprin

Az izoxszuprinre vonatkozó, forgalomba hozatal utáni, 2000 és 2013 közötti adatokat összegezték; az intravénás termék kapcsán nem számoltak be súlyos szövődményről, csupán három nem súlyos szövődményt jelentettek. Az orális tabletta esetében három súlyos szövődményről (eszméletvesztés, trizmus és súlyos bőrreakció) és hat nem súlyos szövődményről számoltak be.

Általános biztonságossági következtetések

A jelen felülvizsgálat tárgyát képező rövid hatású béta-agonistákról (terbutalin, szalbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol, izoxszuprin) rendelkezésre álló adatok alapján bizonyítékok vannak arra, hogy az orális és kúp formájú készítmények súlyos és dózisfüggő szövődményekkel állnak összefüggésben.

Az injekciós készítmények esetében biztonságossági problémák merülnek fel ezen hatóanyagok tartós alkalmazásakor szülészeti indikációk kapcsán, azonban rövid távon (legfeljebb 48 óra) előny származhat a parenterális készítmények alkalmazásából tokolízis szülészeti indikációja esetén. Az anyai és magzati kockázatot minimalizálni lehet, ha a hatóanyagokat olyan szülészorvos/orvos alkalmazza, aki jártas a tokolítikus szerek használatában.

Az orális készítményeket és a kúpokat a tokolízis fenntartására alkalmazzák az injekciós formák beadása után, és a kardiovaszkuláris biztonságossági profilt mérlegelve a PRAC úgy véli, hogy ezek a gyógyszerek már nem mutatnak kedvező előny-kockázat profilt.

A parenterális készítményekkel kapcsolatosan az összes rendelkezésre álló, különösen a komplikációmentes koraszülésre vonatkozó adat mérlegelése után a PRAC azt javasolja, hogy ezeket a hatóanyagokat rövid távú kezelésben (legfeljebb 48 óráig) alkalmazzák a 22. és 37. terhességi hét között azoknál a betegeknél, akiknél a tokolízis belgyógyászati vagy szülészeti tekintetben nem ellenjavallt. Továbbá speciális iránymutatást kell nyújtani az adagolás módjáról az ilyen injekciós készítmények esetében. A kezelést olyan intézményekben kell végezni, amelyek megfelelő felszereléssel rendelkeznek az anyai és magzati egészségi állapot folyamatos megfigyeléséhez. Ezeket a gyógyszereket a lehető legkorábban kell alkalmazni a koraszülés diagnózisának felállítását követően, valamint a betegnek az alkalmazás ellenjavallatainak kiküszöbölése érdekében történő kivizsgálása után. Ez magában foglalja a beteg kardiovaszkuláris állapotának megfelelő felmérését a kezelés alatti elektrokardiogram (EKG) monitorozással annak érdekében, hogy felismerhető legyen a kardiovaszkuláris szövődmények korai jelentkezése, és tovább minimalizálják a súlyos kardiovaszkuláris szövődmény kockázatát. A rövid távú béta-agonistákat nem szabad alkalmazni olyan nőknél, akiknél a kórelőzményben szívbetegség szerepel, illetve olyan anyai vagy magzati állapotokban, amikor a terhesség fenntartása veszélyes. A hidráció szintjének óvatos ellenőrzése alapvető az anyai pulmonális ödéma kockázatának elkerülése érdekében.

Sürgősségi esetekben és külső magzatfordítás elősegítése céljából támogatott a rövid hatású béta-agonisták alkalmazása, mivel ez korlátozott időtartamú használatot és minimális adagot jelent, valamint biztonságossági szempontból ezeket az indikációkat fenn kell tartani, ahol azok engedélyezettek.

Hatékonyság

A szalbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin és izoxszuprin az 1960-as évek óta engedélyezettek szülészeti indikációkkal.

Ebben a felülvizsgálatban a klinikai vizsgálatokból, forgalomba hozatal utáni beszámolókból és a szakirodalomból elérhető adatokat vették figyelembe. A PRAC a hatékonysági adatokban komoly korlátokat azonosított az orális és kúp formájú készítményeknél, és figyelembe vette a rendelkezésre álló új bizonyítékokat és/vagy korszerű orvosi tudást az ilyen termékek szülészeti indikációkkal történő alkalmazásával kapcsolatosan. Miután mérlegelte az ilyen gyógyszerek szülészeti indikációkban történő alkalmazásával összefüggő kardiovaszkuláris mellékhatások profilját, a PRAC azt a következtetést vonta le, hogy az orális formák és a kúpok alkalmazása a továbbiakban kerülendő a méhösszehúzó csillapításában. A jelen eljárásban beterjesztett néhány orális alkalmazású termék vagy kúp csak szülészeti indikációval engedélyezett. Ezeknek az indikációknak az eltörlése a PRAC ajánlása szerint a vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek visszavonását eredményezi. Ezeknél a konkrét termékeknél a PRAC a termékek visszahívását javasolja.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatták, hogy az injekciós formák hatékonyak a szülési összehúzódások rövid távú (legfeljebb 48 órás) csillapításában. Ezeknél az indikációknál, amelyek közé tartozik a nem komplikált tokolízis rövid távú terápiája, a PRAC azt javasolta, hogy a parenterális

termékeket szülészeti indikációknál csak rövid távú kezelésben (legfeljebb 48 óráig) alkalmazzák a 22. és 37. terhességi hét között. A kezelés időtartama nem haladhatja meg a 48 órát, mivel az adatok arra utalnak, hogy a tokolitikus terápia fő hatása a szülés legfeljebb 48 órával történő késleltetése. Ezt a késleltetést arra lehet felhasználni, hogy glukokortikoidokat adjanak vagy más olyan intézkedést tegyenek, amely javítja a perinatális egészségi állapotot. A PRAC ajánlása szerint továbbá a parenterális készítmények alkalmazása külső magzatfordításban és sürgősségben kedvezőnek tekinthető, ahol ezeket az indikációkat már engedélyezték.

A legkorábbi terhességi életképesség ablaka tekintetében a PRAC figyelembe vette a szülészeti beavatkozások epidemiológiai áttekintését az európai országokból (Kollée *et al.*, 2009), és újabban az Egyesült Államokból (Kyser *et al.*, 2012); eszerint ez a 22. és a 24. hét közé tehető. Ezért a biztonságos és hatékony alkalmazás optimalizálása érdekében a terhességi kort fel kell tüntetni az indikációban.

A PRAC azt a következtetést vonta le, hogy az injekciós formák előnyei meghaladják a kardiovaszkuláris kockázatokat korlátozott alkalmazási feltételek mellett: ezeket a hatóanyagokat rövid távú kezelésben (legfeljebb 48 óráig) kell adni a 22. és 37. terhességi hét között olyan betegeknek, akiknél a tokolízis belgyógyászati vagy szülészeti tekintetben nem ellenjavallt.

A kockázatminimalizáló intézkedések részeként a PRAC az indikációk felülvizsgálatát indítványozta a parenterális gyógyszerformák tekintetében az összes adat figyelembe vételével, illetve azoknak az állapotoknak az egyértelművé tételével, amelyekben ezek a termékek javallottak. Az alkalmazás legyen ellenjavallt a 22. terhességi hét előtti betegeknek, ismert iszkémiás szívbetegségben szenvedő vagy iszkémiás szívbetegség irányában szignifikáns kockázati tényezővel rendelkező pácienseknél, illetve fenyegető vetélés esetén az első és második trimeszter alatt. A bizottság azt is hangsúlyozta, hogy az ilyen parenterális gyógyszereket kapó betegeknek a vérnyomás és szívfrekvencia, elektrolit- és folyadékháztartás, glükóz- és laktátszint, illetve a káliumszint folyamatos monitorozása szükséges.

Előny-kockázat profil

A fentiek figyelembevételével a PRAC azt a következtetést vonta le, hogy az előny-kockázat profil nem kedvező az orális készítmények és kúpok esetében a rendelkezésre álló biztonságossági adatok összességére tekintettel, különösen a súlyos kardiovaszkuláris szövődmények kockázata és a korlátozott hatékonyság vonatkozásában. Ezért ezek a gyógyszerek a továbbiakban nem javasolhatók szülészeti terápiás indikációval. Ezeknél a gyógyszereknél a terméktájékoztató megfelelő frissítése szükséges; ezeket a forgalomba hozatali engedélyeket tehát módosítani kell. Azon termékek esetében, amelyeknek az orális és kúp gyógyszerformákat csak szülészeti indikációkban alkalmazzák, vissza kell vonni a termékek engedélyét és a termékeket vissza kell hívni a forgalomból.

A parenterális rövid hatású béta-agonista (szalbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin és izoxszuprin) tartalmú gyógyszerek szülészeti indikációi kapcsán a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az előny-kockázat profil kedvező, mivel az előnyök továbbra is meghaladják a kockázatokat. Ezeknél az indikációknál, amelyek közé tartozik a nem komplikált tokolízis rövid távú terápiája, a PRAC azt javasolta, hogy a parenterális termékeket csak rövid távú kezelésben (legfeljebb 48 óráig) alkalmazzák a 22. és 37. terhességi hét között. A PRAC ajánlása szerint továbbá a parenterális készítmények alkalmazása külső magzatfordításban és sürgősségben kedvezőnek tekinthető, ahol ezeket az indikációkat már engedélyezték. A betegek szoros monitorozása szükséges a kardiovaszkuláris mellékhatások jelei iránt a kezelés alatt. A parenterális SABA gyógyszerek alkalmazása ellenjavallt a 22. terhességi hét előtti betegeknek, ismert iszkémiás szívbetegségben szenvedő vagy iszkémiás szívbetegség irányában szignifikáns kockázati tényezővel rendelkező pácienseknél, illetve fenyegető vetélés esetén az első és második trimeszter alatt. Továbbá a

vérnyomás és szívfrekvencia, elektrolit- és folyadékháztartás, glükóz- és laktátszint, illetve a káliumszint folyamatos monitorozása szükséges.

A bizottság megállapította, hogy további kockázatminimalizáló intézkedésekre van szükség annak érdekében, hogy tájékoztassák az egészségügyi szakembereket az alkalmazás új korlátozásairól és a monitorozási követelményekről, amelyeket azért vezettek be, hogy biztosítsák a parenterális gyógyszerformák biztonságos alkalmazását szülészeti indikációkban, és hogy tájékoztatást adjanak az orális és kúp formájú készítmények kedvezőtlen előny-kockázat profiljáról ezeknél az indikációknál.

A PRAC ajánlás indokolása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a szülészeti indikációkban alkalmazott rövid hatású béta-agonistákat (SABA) (szalbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin és izoxszuprin) tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást (lásd az I. mellékletet).
- A bizottság áttekintette a klinikai vizsgálatokból, farmakoepidemiológiai tanulmányokból, publikált szakirodalomból és forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból származó összes rendelkezésre álló adatot a szülészeti indikációkban alkalmazott rövid hatású béta-agonistákat (SABA) (szalbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin és izoxszuprin) tartalmazó gyógyszerek biztonságosságával kapcsolatban.
- A bizottság véleménye szerint a rövid hatású béta-agonistákat (SABA) (szalbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin és izoxszuprin) tartalmazó gyógyszerek parenterális készítményeinek előnyei továbbra is meghaladják a kockázatokat a nem komplikált tokolízis rövid távú terápiájában.
- A bizottság továbbá hangsúlyozta, hogy a parenterális termékeket csak a szülészeti indikációk rövid távú kezelésében (legfeljebb 48 óráig) szabad alkalmazni a 22. és 37. terhességi hét között. A betegek szoros monitorozása szükséges a kardiovaszkuláris mellékhatások jelei iránt a kezelés alatt.
- A bizottság úgy vélte, hogy a jelenleg rendelkezésre álló biztonságossági adatokra tekintettel a kedvező előny-kockázat profil fenntartása érdekében ezek a parenterális rövid hatású béta-agonista (szalbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin és izoxszuprin) tartalmú gyógyszerek legyenek ellenjavalltak a 22. terhességi hét előtti betegeknél, ismert iszkémiás szívbetegségben szenvedő vagy iszkémiás szívbetegség irányában szignifikáns kockázati tényezővel rendelkező pácienseknél, illetve fenyegető vetélés esetén az első és második trimeszter alatt. A bizottság azt is hangsúlyozta, hogy az ilyen parenterális gyógyszereket kapó betegeknél a vérnyomás és szívfrekvencia, elektrolit- és folyadékháztartás, glükóz- és laktátszint, illetve a káliumszint monitorozása szükséges a kezelés alatt.
- Az orális készítmények és kúpok esetében a rendelkezésre álló biztonságossági adatok összességére tekintettel, különösen a súlyos kardiovaszkuláris szövődmények kockázata és a hatékonyságra vonatkozó igen korlátozott adatok tükrében a PRAC a 2001/83/EK irányelv 116. cikkével összhangban megállapította, hogy az előny-kockázat profil nem kedvező és ezért ezek a gyógyszerek a továbbiakban nem javallottak szülészeti terápiás indikációkkal.
- A bizottság megállapította, hogy további kockázatminimalizáló intézkedésekre van szükség, például az egészségügyi szakemberek részére nyújtott tájékoztatásra a felülvizsgálat eredményéről és a parenterális készítmények szülészeti indikációkban történő biztonságos alkalmazásáról.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 31. és 32. cikkével összhangban a PRAC javasolja a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek módosítását vagy adott esetben visszavonását az I. mellékletben felsorolt összes gyógyszer esetében, amelyhez a terméktájékoztató módosításai az ajánlás III. mellékletében találhatók.

- a. A vonatkozó forgalomba hozatali engedélyeket vissza kell vonni és meghatározott határidőn belül vissza kell hívni a forgalomból azokat az orális és kúp formájú készítményeket, amelyek csak olyan indikációkkal vannak engedélyezve, amelyek visszavonását javasolják (a terméktájékoztató III. mellékletben leírt módosításaival összhangban). Az ilyen termékek forgalomba hozatali engedélyei adott esetben történő visszavonásának feltételeit a IV. melléklet tartalmazza.
- b. A tokolízisben és egyéb szülészeti indikációkkal (lásd az I. mellékletet) javallt rövid hatású béta-agonista (szalbutamol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, hexoprenalin és izoxszuprin) tartalmú gyógyszerek minden egyéb forgalomba hozatali engedélyeit módosítani kell (a terméktájékoztató III. mellékletben leírt módosításaival összhangban).
- c. Minden forgalombahozatali engedély-jogosultnak kockázatminimalizáló intézkedéseket kell végrehajtania.

2. A PRAC ajánlástól való eltérések részletes magyarázata

A PRAC ajánlás felülvizsgálata után a CMDh egyetértett az ajánlás általános tudományos következtetéseivel és indokolásával. Ugyanakkor a CMDh úgy vélte, hogy csekély változtatásra volt szükség a forgalomba hozatali engedélyek feltételeinek javasolt szövegében (lásd a IV. mellékletet). A CMDh javasolta, hogy csökkentsék a visszahívásra meghatározott időt az olyan, csak szülészeti indikációkkal rendelkező termékek esetében, amelyek tekintetében a visszahívás alkalmazandó, hogy így biztosítható legyen az azonnali intézkedés a forgalomba hozatali engedéllyel nem rendelkező termékek esetében.

CMDh megállapodás

A CMDh megvizsgálta a PRAC 2013. szeptember 5-i ajánlását a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének (1) és (2) bekezdése alapján, és megállapodásra jutott a terbutalin, szalbutamol, hexoprenalin, ritodrin, fenoterol és izoxszuprin tartalmú termékek forgalomba hozatali engedélyei feltételeinek módosításáról vagy adott esetben visszavonásáról, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató releváns részeit a III. melléklet tartalmazza, a IV. mellékletben szereplő feltételek mellett.

A megállapodás végrehajtására vonatkozó ütemtervet az V. melléklet tartalmazza.