

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas pagal aplinkybes panaikinti rinkodaros leidimus arba pakeisti jų sąlygas ir išsamus PRAC rekomendacijos ir CMD(h) nuomonės skirtumų paaiškinimas

Mokslinės išvados ir pagrindas pagal aplinkybes panaikinti rinkodaros leidimus arba pakeisti jų sąlygas ir išsamus PRAC rekomendacijos ir CMD(h) nuomonės skirtumų paaiškinimas

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) apsvairstė toliau pateikiamą Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) 2013 m. rugsėjo 5 d. rekomendaciją dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra terbutalino, salbutamolio, heksoprenalino, ritodrino, fenoterolio ir izoksuprino.

1. PRAC atlikto vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra terbutalino, salbutamolio, heksoprenalino, ritodrino, fenoterolio ir izoksuprino (žr. I priedą), mokslinio vertinimo bendroji santrauka

2012 m. lapkričio 27 d., įvertinusi farmakologinio budrumo veiklos metu surinktus duomenimis, Vengrija, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu, informavo Europos vaistų agentūrą apie savo nuomonę, kad atsižvelgiant į užregistruotus širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinius, vaistinių preparatų su trumpalaikio poveikio beta agonistais (TPBA), kurių rinkodaros leidimai buvo išduoti pagal akušerines indikacijas, naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas. Vengrija laikėsi nuomonės, jog Sąjunga suinteresuota, kad šis klausimas būtų perduotas PRAC ir išreiškė rūpestį dėl dozavimo informacijos ir įspėjimų, kurie pateikiami preparato informaciniuose dokumentuose.

Visų trumpalaikio poveikio beta agonistų (TPBA) (dar vadinamų betamimetikais) salbutamolio, terbutalino, fenoterolio, ritodrino, heksoprenalino ir izoksuprino rinkodaros leidimai suteikti vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis, ES rinkoje jais prekiaujama nuo praėjusio amžiaus 7-ojo dešimtmečio.

Valstybėse narėse patvirtintos skirtingos TPBA akušerinės indikacijos. Šiuos preparatus leidžiama vartoti pagal šias indikacijas: prasidėjus *partus praematurus*, taikant tokolizę (kai kuriuos preparatus galima vartoti tik tam tikromis nėštumo savaitėmis, bet kitų preparatų atveju konkretus nėštumo laikotarpis nenurodytas), atliekant išorinį vaisiaus apgręžimą (IVA) ir esant gimdos hiperkontraktiliškumui. Fenoterolio informaciniuose dokumentuose taip pat aprašyta, kokiomis kritinėmis aplinkybėmis šį vaistinį preparatą galima vartoti esant tokioms indikacijoms, kaip distocija gimdos kaklelio atsidarymo ir išstūmimo fazėse (pvz., esant gimdos hiperaktyvumui arba prasidėjus spontaniškam ar mechaninės kliūties arba pernelyg stiprios stimuliacijos oksitoksinais sukeltam spazmui); vaisiaus asfiksija gimdoje (nustatoma pagal tokius požymius, kaip vaisiaus širdies plakimo dažnio sumažėjimas arba pradinė ar vidutinio sunkumo vaisiaus acidozė); kritinės akušerinės būklės (pvz., virkštelės iškritimas arba gresiantis gimdos plyšimas); gimdos atpalaidavimas esant ūmioms indikacijoms, pvz., atliekant cezario pjūvį. Izoksuprino ir heksoprenalino tablečių indikacijose taip pat nurodytas gresiantis persileidimas bei rekomenduojamas šių vaistinių preparatų dozavimas taikant sąrėmių profilaktiką. Abiejų farmacinių formų heksoprenalinas taip pat naudojamas gimdos imobilizacijai prieš atliekant gimdos kaklelio apsiuvimą, šios operacijos metu ir po jos.

Atliekant šią peržiūrą buvo vertinami klinikinių tyrimų, po pateikimo rinkai pateiktų pranešimų ir literatūroje, įskaitant atitinkamas gydymo gaires, paskelbti duomenys. Į šį vertinimą įtraukti peroraliniu ir parenteriniu būdu bei žvakučių forma vartojami preparatai. Pagal akušerines indikacijas vartojamų inhaliacinės formos preparatų nėra.

Saugumas

Per ankstesnes saugumo peržiūras išryškėjo, kad vartojant TPBA pagal akušerines indikacijas, kyla miokardo išemijos pavojus ir kad taikant tokolizę bei esant kitoms akušerinėms indikacijoms, šiuos preparatus reikia vartoti atsargiai. Atlikdamas šią peržiūrą PRAC įvertino visus esamus saugumo duomenis, susijusius su širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniais, kai TPBA vartojami pagal šias indikacijas; peržiūros rezultatų santrauka pateikiama toliau.

Salbutamolis

Peržiūrėjus visus su salbutamoliu susijusius širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinius, nustatyta, kad šis vaistinis preparatas gali paskatinti rimtus nepageidaujamus širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinius, kurie gali sukelti motinos mirtį ir (arba) vaisiaus žūtį. Iš viso gauti 98 pranešimai, kuriuose buvo nurodyti širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai, ir dauguma iš jų buvo širdies ritmo sutrikimai, kaip antai tachikardija arba palpitacijos. Dviem atvejais, apie kuriuos pranešta, tachikardija progresavo ir buvo mirtina. Gauta keletas pranešimų apie plaučių edemą, kuri paskatino minėtus reiškinius, o vienu atveju, apie kurį pranešta, po penkių savaičių gydymo tabletėmis kurso, po nesėkmingos tokolizės, buvo nustatyta plaučių edema su kardiomegalija. Dviem atvejais, kai tokolizė buvo palaikoma tik žvakutėmis, pacientėms taip pat išsivystė plaučių edema. PRAC atkreipė dėmesį į aštuonis kūdikių mirties atvejus, iš kurių du buvo susiję su plaučių edema bei širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniais. Daugelis iš šių pranešimų susiję ir su intraveniniu, ir su geriamuoju salbutamoliu; atrodo, kad šis nepageidaujamas reiškinys nesusijęs su konkrečia farmacine forma.

Fenoterolis

Peržiūrėjus su saugumu susijusius fenoterolio duomenis, nustatyta, kad atliekant klinikinius tyrimus širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai tachikardija ir palpitacijos pasireiškė dažnai ir yra įtraukos į labai dažnų šio vaisto sukiamų šalutinių reiškinų sąrašą. Kiekviename iš atliktų 10 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo iš viso 425 nėščiosios, nustatyta tik po vieną krūtinės anginos ir aritmijos atvejį. Rinkodaros teisės turėtojo turėtose klinikinių tyrimų ataskaitose miokardo infarkto arba rimtos aritmijos atvejų nebuvo užfiksuota. Maždaug 9 % iš šiuose tyrimuose dalyvavusių 425 moterų vartojo geriamąjį preparatą, o su tokios farmacinės formos vaistu susiję maždaug 2 % užregistruotų nepageidaujamų reiškinų. Tachikardija, palpitacijos ir kraujospūdžio pokyčiai sudarė maždaug 2/3 su peroraliniu būdu vartojamais preparatais susijusių nepageidaujamų reiškinų.

Terbutalinas

Buvo vertinami su saugumu susiję rinkodaros teisės turėtojų atliktų klinikinių tyrimų ir tinkamo modelio klinikinių tyrimų metaanalizių duomenys. Tačiau šie duomenys suteikė tik labai nedaug informacijos apie šio vaisto saugumą. *Hibbard* (1996) atliko atvejo ir kontrolės tyrimą siekdamas nustatyti, ar ilgalaikis geriamojo terbutalino vartojimas susijęs su pogimdyvine kardiomiopatija. Keturioms pacientėms, kurioms prieš tai nebuvo nustatyta jokios širdies patologijos, pogimdyminė kardiomiopatija išsivystė skirtingos trukmės (nuo 9,5 iki 53 dienų) ilgalaikio gydymo geriamuoju terbutalinu laikotarpiu. Net ir pakoregavus galimus iškraipiančiuosius veiksnius, ilgalaikės geriamojo terbutalino terapijos sąsaja su pirmalaikiu gimdymu ir paskesne pogimdyvine kardiomiopatija buvo reikšminga.

Publikuotų tyrimų rezultatai ir juose pateikiami terbutalino (ir beta agonistų) saugumo taikant tokolizę vertinimai yra prieštaringi. Tipinių nepageidaujamų reiškinų, kuriuos paprastai sukelia stimuliacija beta receptoriais, atvejai išsamiai aprašyti tyrimuose ir jie gali būti įvairūs – nuo lengvų laikinų nemalonių pojūčių iki rimto šalutinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai, dėl kurio būtina nedelsiant imtis medicininių priemonių, kaip antai aritmijos ar plaučių edemos atveju. Motinos mirties atvejus patvirtinančių įrodymų šiuose tyrimuose beveik nėra, o duomenų apie nepageidaujamą poveikį vaisiui (pvz., tachikardiją, hiperinsulinemiją) labai nedaug.

Rinkodaros teisės turėtojas nustatė iš viso aštuonis naujagimio mirties ir vaisiaus žūties, įskaitant persileidimus, atvejus. Informacijos apie mirtinus vaisiaus ar naujagimio sveikatos būklės atvejus nepakako, kad būtų galima padaryti išvadą dėl jų sąsajos su terbutalino ekspozicija gimdoje. Be to, pirmalaikis gimdymas yra patvirtintas naujagimių sergamumo ir mirtingumo rizikos veiksnys.

Nepaisant to, *EudraVigilance* duomenų bazėje nustatyta 18 rimtų širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų atvejų, iš kurių matyti, kad ne tik toms pacientės, kurie linkusios į tokius sutrikimus, bet ir kitais atžvilgiais sveikoms pacientėms pasireiškė rimtų širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų. Tai dar kartą patvirtina, kad terapijos laikotarpiu svarbu atidžiai stebėti pacientės sveikatą, ir kelia abejonių dėl ambulatoriškai taikomos tokolizės terbutalino saugumo.

Ritodrinas

Ritodrino vartojimas siejamas su svarbių širdies ir plaučių veiklos sutrikimų (retais atvejais – miokardo infarkto), glikemijos ir kalio koncentracijos kraujyje pokyčių, virškinimo trakto sutrikimų, tremoro, galvos skausmo ir eritemos rizika. Rečiau aprašomi nerimo, galvos svaigimo, kraujo diskrazijos, rabdomiolizės, sunkių nepageidaujamų odos reakcijų (SNOR) ir anafilaksinio šoko atvejai. Atrodo, kad nepageidaujamų reiškinių rimtumas tiesiogiai susijęs ne tik su pacientei paskirta ritodrino doze, bet ir su gydymo trukme, kadangi dauguma mirtinai pavojingų nepageidaujamų reiškinių nustatyta po ilgalaikio ritodrino vartojimo (nuo daugiau kaip 72 val. iki kelių mėnesių).

2002–2012 m. užregistruota 210 atvejų, kai po gydymo ritodrinu nustatytas bent vienas nepageidaujamas reiškinys. Šie nepageidaujamų reiškinių taikant ritodrino terapiją atvejai apima ir literatūroje išsamiai aprašytus pranešimus apie pavienius atvejus, ir rinkodaros teisės turėtojo užregistruotus atvejus iš spontanių pranešimų, kuriuos pateikė sveikatos priežiūros įstaigų darbuotojai arba sveikatos priežiūros institucijos. Dauguma šių atvejų, išskyrus pranešimus apie rabdomiolizę ir SNOR, neprieštarauja žinomoms ritodrino saugumo charakteristikoms.

Heksoprenalinas

Remiantis publikuotais tyrimais, heksoprenaliną vartojant į veną, pacientams labai dažnai pasireiškia nepageidaujamos reakcijos į vaistą. Motinos tachikardija yra dažniausia nepageidaujama reakcija, apie kurią pranešama į veną sulašinus heksoprenalino. Taip pat dažnai pasireiškė motinos hipotenzija, palpitacijos, tremoras, veido raudonis, prakaitavimas, galvos skausmas ir pykinimas. Užregistruoti pavieniai rimtesnių nepageidaujamų reakcijų į vaistą – krūtinės skausmo, dispnėjos, žarnų nepraeinamumo, sąmonės netekimo, aritmijos – atvejai, taip pat pateikti keli pranešimai (keturi – *Van Iddekinge et al.* (1991) publikuotame straipsnyje, vienas – *EudraVigilance* duomenų bazėje, keturi – periodiškai atnaujinamame saugumo protokole (PSUR) apie plaučių edemos atvejus. Priešingai nei vartojant kitus TPBA, nei motinos mirties, nei miokardo infarkto atvejų taikant tokolizę heksoprenelinu neužregistruota.

Su saugumu susijusių duomenų apie geriamąjį heksoprenaliną yra labai nedaug. Užregistruotas vienas gimdos hemoragijos atvejis, tačiau jis siejamas su iškraipiančiuoju veiksmu – gretutine gimdos patologija.

Izoksuprinas

Buvo apibendrinti po pateikimo rinkai 2000-2013 m. surinkti duomenys apie izoksupriną; su intraveniniu preparatu susijusių rimtų nepageidaujamų reiškinių neužregistruota, tačiau pranešta apie tris nerimtus reiškinius. Vartojant geriamąsias tabletes, nustatyti trys rimti (sąmonės praradimas, trizmas ir sunki odos reakcija) ir šeši nerimti nepageidaujami reiškiniai.

Bendros išvados dėl saugumo

Atsižvelgiant į visus turimus duomenis apie visus atliekant šią peržiūrą vertintus TPBA (terbutaliną, salbutamolį, heksoprenaliną, ritodriną, fenoterolį, izoksupriną), yra įrodymų, kad peroraliniu būdu ir žvakučių forma vartojami šie preparatai yra susiję su rimtais ir nuo dozės priklausomais nepageidaujamais reiškiniais.

Dėl švirkščiamosios formos preparatų, iškilo klausimų dėl ilgalaikio šių veikliųjų medžiagų vartojimo pagal akušerines indikacijas saugumo, tačiau parenteriniu būdu vartojami preparatai gali būti naudingi esant akušerinei trumpalaikės tokolizės indikacijai (taikant tokolizę ne ilgiau kaip 48 val.). Motinai ir vaisiui kylanti rizika būtų mažesnė, jei šias veikliąsias medžiagas skirtų akušeriai arba gydymo tokolitikais patirties turintys gydytojai.

Suleidus švirkščiamuosius preparatus, tokolizė palaikoma peroraliniu būdu vartojamais preparatais ir žvakutėmis, ir atsižvelgdamas į saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai charakteristikas, PRAC laikosi nuomonės, kad šių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas.

Dėl parenteriniu būdu vartojamų preparatų, PRAC, apsvaustę visus turimus duomenis, ypač susijusius su nekomplikuoto pirmalaikio gimdymo slopinimu, rekomenduoja šias veikliąsias medžiagas skirti trumpalaikiam (iki 48 val. trukmės) gydymui nuo 22-os iki 37-os nėštumo savaitės, kai nėra nei medicininių, nei akušerinių tokolitikų terapijos kontraindikacijų. Be to, reikia pateikti tiksliai šią švirkščiamosios formos preparatų vartojimo metodo gaires. Gydymo procedūra turi būti atliekama tokioje vietoje, kurioje būtų atitinkama įranga nuolatiniam motinos ir vaisiaus sveikatos būklės stebėjimui. Šiuos vaistinius preparatus reikia suleisti kuo skubiau, kai diagnozuojamas pirmalaikis gimdymas ir įvertinama pacientės sveikata, siekiant atmesti šių preparatų vartojimo kontraindikacijų galimybę. Atliekant tokį vertinimą, reikia tinkamai įvertinti pacientės širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, atliekant kardiogramas visą gydymo laikotarpį, kad būtų galima kuo anksčiau nustatyti prasidėjusius širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinis ir dar labiau sumažinti rimto širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinio riziką. TPBA negalima vartoti moterims, kurioms praeityje buvo diagnozuota širdies liga, arba esant motinos ar vaisiaus sveikatos būklei, dėl kurios ilgesnė nėštumo trukmė keltų pavojų. Siekiant išvengti motinos plaučių edemos rizikos, būtina atidžiai kontroliuoti hidratacijos lygį.

TPBA vartojimas kritinėmis aplinkybėmis ir siekiant atlikti išorinį vaisiaus apgėžimą yra pagrįstas, nes pagal šias indikacijas šie preparatai vartojami trumpą laiką ir mažiausiomis dozėmis, todėl, vertinant saugumo požiūriu, šias indikacijas reikėtų palikti, jeigu jos buvo patvirtintos suteikiant rinkodaros leidimą.

Veiksmingumas

Salbutamolį, terbutaliną, fenoterolį, ritodriną, heksoprenaliną ir izoksupriną leidžiama vartoti pagal akušerines indikacijas nuo praėjusio amžiaus 7-ojo dešimtmečio.

Atliekant šią peržiūrą buvo svarstomi klinikinių tyrimų, po pateikimo rinkai gautuose pranešimuose ir literatūroje pateikti duomenys. PRAC nustatė rimtus su peroraliniu būdu ir žvakučių forma vartojamu preparatų veiksmingumu susijusių duomenų trūkumus bei susipažino su turimais naujais įrodymais ir (arba) dabartinėmis medicininėmis žiniomis apie šių preparatų vartojimą pagal akušerines indikacijas. Apsvarstę nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijų charakteristikas, susijusias su šių vaistinių preparatų vartojimu pagal akušerines indikacijas, PRAC priėjo prie išvados, kad geriamosios formos preparatų ir žvakučių nebegalima vartoti siekiant nuslopinti gimdos susitraukimus. Kai kurių iš šios procedūros metu vertintų geriamųjų preparatų ar žvakučių rinkodaros leidimai suteikti tik pagal akušerines indikacijas. Pagal PRAC rekomendaciją išbraukus šias indikacijas, tų preparatų rinkodaros leidimai bus panaikinti. Šiuos konkrečius preparatus PRAC rekomenduoja susigrąžinti iš rinkos.

Iš turimų duomenų matyti, kad švirkščiamosios formos preparatai yra veiksmingi siekiant trumpam (iki 48 valandų) nuslopinti sąrėmius. Esant šioms indikacijoms, kurios apima ir trumpalaikį nekomplikuoto pirmalaikio gimdymo slopinimą, PRAC rekomendavo parenterinius preparatus skirti tik trumpalaikiam (iki 48 val. trukmės) gydymui pagal akušerines indikacijas nuo 22-os iki 37-os nėštumo savaitės. Gydymo trukmė negali viršyti 48 valandų, nes iš duomenų matyti, kad pagrindinis tokolitikų terapijos tikslas – atitolinti gimdymą iki 48 valandų. Per šį laiką galima sušvirkšti gliukokortikoidų arba imtis kitų priemonių, kurios pagerintų perinatalinę sveikatą. Taip pat PRAC rekomendavo laikytis nuomonės, kad IVA tikslais ir kritinėmis aplinkybėmis vartojamų parenterinės formos preparatų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, jeigu šios indikacijos jau yra patvirtintos.

Dėl mažiausio gestacinio amžiaus, nuo kurio galima pradėti vartoti šiuos preparatus, PRAC atkreipė dėmesį į epidemiologinę Europos šalyse atliktų akušerinių intervencijų peržiūrą (*Kollée et al*, 2009) ir vėliau JAV atliktą tokią peržiūrą (*Kyser et al.*, 2012), iš kurių matyti, kad jis svyruoja nuo 22 iki 24 savaičių. Todėl siekiant padėti optimizuoti saugų ir veiksmingą šių vaistinių preparatų vartojimą, indikacijoje turėtų būti nurodytas gestacinis amžius.

PRAC priėjo prie išvados, kad švirkščiamosios formos preparatų nauda yra didesnė už širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų riziką apribotomis jų vartojimo sąlygomis: šias veikliąsias medžiagas reikėtų skirti trumpalaikiam (iki 48 val. trukmės) gydymui nuo 22-os iki 37-os nėštumo savaitės, kai nėra nei medicininių, nei akušerinių tokolitikų terapijos kontraindikacijų

PRAC pasiūlė, įgyvendinant rizikos mažinimo priemones, patvirtinti atsižvelgiant į visus duomenis patikslintas parenteriniu būdu vartojamų preparatų indikacijas ir aiškiai apibrėžti sveikatos būkles, kurioms esant šiuos preparatus reikia vartoti. Šiuos preparatus reikia uždrausti vartoti iki 22-os nėštumo savaitės, taip pat pacientėms, kurioms jau anksčiau diagnozuota išeminė širdies liga, ar esant reikšmingiems išeminės širdies ligos rizikos veiksniams ir pacientėms, kurioms pirmą ir antrą nėštumo trimestrus gresia persileidimas. Taip pat komitetas pabrėžė, kad reikia nuolat stebėti šiais parenteriniais vaistiniais preparatais gydomų pacienčių kraujospūdį ir širdies plakimo dažnį, elektrolitų ir skysčių balansą, gliukozės ir laktato kiekį bei kalio koncentraciją kraujyje.

Naudos ir rizikos santykis

Susipažinęs su minėta informacija, PRAC priėjo prie išvados, kad atsižvelgiant į visus turimus su saugumu susijusius duomenis, visų pirma susijusius su rimtų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių rizika, ir nedidelį šių preparatų veiksmingumą, peroraliniu būdu vartojamų preparatų ir žvakučių naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas. Todėl šių vaistinių preparatų nebegalima skirti pagal akušerines terapines indikacijas. Šių vaistinių preparatų informacinius dokumentus reikia atitinkamai atnaujinti; todėl jų rinkodaros leidimų sąlygas reikia pakeisti. Peroraliniu būdu ir žvakučių forma vartojamų preparatų, kurie naudojami tik pagal akušerines indikacijas, rinkodaros leidimus reikia panaikinti, o pačius preparatus – susigrąžinti iš rinkos.

Kalbant apie parenterinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra TPBA (salbutamolio, terbulino, fenoterolio, ritodrinio, heksoprenalino ir izoksuprino), vartojimą pagal akušerines indikacijas, PRAC priėjo prie išvados, kad šių preparatų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, nes jų teikiama nauda tebėra didesnė už jų keliamą riziką. Esant šioms indikacijoms, kurios apima ir trumpalaikį nekomplikuoto pirmalaikio gimdymo slopinimą, PRAC rekomendavo parenterinius preparatus skirti tik trumpalaikiam (iki 48 val. trukmės) gydymui nuo 22-os iki 37-os nėštumo savaitės. Taip pat PRAC rekomendavo laikytis nuomonės, kad IVA tikslais ir kritinėmis aplinkybėmis vartojamų parenterinės formos preparatų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, jeigu šios indikacijos jau yra patvirtintos. Visą gydymo laikotarpį reikia atidžiai stebėti, ar pacientėms nepasireiškia nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijų požymiai. Parenterinius vaistinius preparatus su TPBA reikia uždrausti vartoti iki 22-os nėštumo savaitės, taip pat pacientėms,

kurioms jau anksčiau diagnozuota išeminė širdies liga, ar esant reikšmingiems išeminės širdies ligos rizikos veiksniams ir pacientėms, kurioms pirmą ir antrą nėštumo trimestrą gresia persileidimas. Be to, reikia nuolat stebėti pacienčių kraujospūdį ir širdies plakimo dažnį, elektrolitų ir skysčių balansą, gliukozės ir laktato kiekį bei kalio koncentraciją kraujyje.

Komitetas priėjo prie išvados, kad reikia įgyvendinti daugiau rizikos mažinimo priemonių, t. y. informuoti sveikatos priežiūros specialistus apie naujus vartojimo apribojimus ir stebėjimo reikalavimus, kurie buvo nustatyti siekiant užtikrinti saugų parenterinės formos preparatų vartojimą pagal akušerines indikacijas, bei informuoti apie neigiamą peroraliniu būdu ir žvakučių forma vartojamų preparatų naudos ir rizikos santykį esant šioms indikacijoms.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl pagal akušerines indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trumpalaikio poveikio beta agonistų (TPBA) (salbutamolio, terbutalino, fenoterolio, ritodrinio, heksoprenalino ir izoksuprino) (žr. I priedą), kuri buvo pradėta įvertinus farmakologinio budrumo duomenis;
- komitetas peržiūrėjo visus turimus klinikinių tyrimų, farmakologinių epidemiologinių tyrimų, literatūroje paskelbtus ir po pateikimo rinkai surinktus duomenis apie pagal akušerines indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trumpalaikio poveikio beta agonistų (TPBA) (salbutamolio, terbutalino, fenoterolio, ritodrinio, heksoprenalino ir izoksuprino) saugumą;
- komitetas laikosi nuomonės, kad parenteriniu būdu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trumpalaikio poveikio beta agonistų (TPBA) (salbutamolio, terbutalino, fenoterolio, ritodrinio, heksoprenalino ir izoksuprino), nauda tebėra didesnė už jų keliamą riziką juos vartojant pagal akušerinę trumpalaikio nekomplikuoto pirmalaikio gimdymo slopinimo indikaciją;
- be to, komitetas pabrėžė, kad šie parenteriniai preparatai turi būti naudojami tik trumpalaikiam (iki 48 val. trukmės) akušerinių sutrikimų gydymui nuo 22-os iki 37-os nėštumo savaitės. Visą gydymo laikotarpį reikia atidžiai stebėti, ar pacientėms nepasireiškia nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijų požymiai;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į šiuo metu turimus su saugumu susijusius duomenis, siekiant, kad šių parenterinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra TPBA (salbutamolio, terbutalino, fenoterolio, ritodrinio, heksoprenalino ir izoksuprino), naudos ir rizikos santykis ir toliau būtų teigiamas, reikia neleisti jų vartoti iki 22-os nėštumo savaitės, taip pat pacientėms, kurioms jau anksčiau diagnozuota išeminė širdies liga, ar esant reikšmingiems išeminės širdies ligos rizikos veiksniams ir pacientėms, kurioms pirmą ir antrą nėštumo trimestrus gresia persileidimas; taip pat komitetas pabrėžė, kad visą gydymo laikotarpį reikia stebėti šiais parenteriniais vaistiniais preparatais gydomų pacienčių kraujospūdį ir širdies plakimo dažnį, elektrolitų ir skysčių balansą, gliukozės ir laktato kiekį bei kalio koncentraciją kraujyje;
- dėl peroraliniu būdu ir žvakučių forma vartojamų preparatų, atsižvelgdamas į visus turimus su saugumu susijusius duomenis, visų pirma susijusius su rimtų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių rizika, ir labai negausius su veiksmingumu susijusius duomenis, PRAC, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, priėjo prie išvados, kad šių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas, todėl jų nebegalima skirti pagal akušerines terapines indikacijas;
- komitetas padarė išvadą, kad reikia įgyvendinti daugiau rizikos mažinimo priemonių, pvz., išplatinti informaciją sveikatos priežiūros specialistams, siekiant informuoti juos apie šios peržiūros rezultatus ir saugų parenterinės formos preparatų vartojimą pagal akušerines indikacijas;

Todėl vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 31 ir 32 straipsniais, PRAC rekomenduoja pagal aplinkybes arba keisti visų I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių informacinių dokumentų pakeitimai pateikiami rekomendacijos III priede, rinkodaros leidimų sąlygas, arba panaikinti šiuos rinkodaros leidimus.

- a. Peroraliniu būdu ir žvakučių forma vartojamų preparatų, kurių rinkodaros leidimai buvo išduoti tik pagal tas indikacijas, kurias pasiūlyta panaikinti (atsižvelgiant į III priede išdėstytus preparato informacinių dokumentų pakeitimus), rinkodaros leidimus reikia panaikinti, o pačius preparatus – susigrąžinti iš rinkos per nustatytus terminus. Atitinkamos šių preparatų rinkodaros leidimų panaikinimo sąlygos išdėstytos IV priede.
- b. Visų kitų tokolizei skirtų ir pagal kitas akušerines indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra TPBA (salbutamolio, terbutalino, fenoterolio, ritodrino, heksoprenalino ir izoksuprino) (žr. I priedą), rinkodaros leidimų sąlygas reikia keisti (atsižvelgiant į III priede išdėstytus preparato informacinių dokumentų pakeitimus).
- c. Visi rinkodaros teisės turėtojai turi įgyvendinti rizikos mažinimo priemones.

2. Išsamus PRAC rekomendacijos ir CMD(h) nuomonės skirtumų paaiškinimas

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, CMD(h) pritarė bendroms mokslinėms išvadoms ir priežastims, kuriomis buvo pagrįsta rekomendacija. Tačiau CMD(h) laikėsi nuomonės, kad būtina šiek tiek pakoreguotą pasiūlytą rinkodaros leidimų galiojimo sąlygų formuluotę (IV priedas). CMD(h) pasiūlė sutrumpinti tik pagal akušerines indikacijas vartojamų preparatų, kurių rinkodaros leidimus nuspręsta panaikinti, susigrąžinimo iš rinkos laiką, siekiant užtikrinti, kad preparatų, kuriais negalima prekiauti, atžvilgiu būtų imtasi skubių veiksmų.

CMD(h) susitarimas

Apsvarsčiusi PRAC 2013 m. rugsėjo 5 d. rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 1 ir 2 dalis, CMD(h) sutarė pagal aplinkybes keisti preparatų, kurių sudėtyje yra terbutalino, salbutamolio, heksoprenalino, ritodrino, fenoterolio ir izoksuprino, rinkodaros leidimų sąlygas arba panaikinti jų rinkodaros leidimus; atitinkami preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyriai pateikiami III priede, o rinkodaros leidimų galiojimo sąlygos išdėstytos IV priede.

Šio susitarimo įgyvendinimo tvarkaraštis pateikiamas V priede.