

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do cofnięcia lub, w stosownych przypadkach, zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz szczegółowe wyjaśnienie różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Wnioski naukowe i podstawy do cofnięcia lub, w stosownych przypadkach, zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz szczegółowe wyjaśnienie różnic w stosunku do zalecenia PRAC

CMDh rozważył poniższe zalecenie PRAC z dnia 5 września 2013 r. dotyczące produktów leczniczych zawierających terbutalinę, salbutamol, heksoprenalinę, rytodrynę, fenoterol oraz izoksuprynę:

1. Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC dotyczącej produktów leczniczych zawierających terbutalinę, salbutamol, heksoprenalinę, rytodrynę, fenoterol oraz izoksuprynę (patrz aneks I)

W dniu 27 listopada 2012 r. w następstwie oceny danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, Węgry poinformowały Europejską Agencję Leków o tym, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających krótko działających beta-agonistów (ang. short-acting beta-agonists, SABA) dopuszczonych do stosowania we wskazaniach położniczych uznano za niekorzystny ze względu na zgłoszone zdarzenia sercowo-naczyniowe. Węgry uznały, że w interesie Unii leży skierowanie sprawy do PRAC i wyraziły wątpliwości w związku z dawkowaniem oraz ostrzeżeniami uwzględnionymi w informacji o produkcie.

Salbutamol, terbutalina, fenoterol, rytodryna, heksoprenalina oraz izoksupryna, należące do krótko działających beta-agonistów (leków znanych również jako beta-mimetyki), zostały dopuszczone do obrotu w drodze procedur krajowych i są dostępne w obrocie na terenie UE od lat 60. XX wieku.

Zatwierdzone wskazania położnicze do stosowania krótko działających beta-agonistów różnią się pomiędzy państwami członkowskimi. Wskazania te obejmują poród przedwczesny, tokolizę (stosowanie niektórych produktów ograniczono do określonych tygodni ciąży, a w przypadku innych produktów nie określono etapu ciąży), obrót zewnętrzny na główkę (ang. external cephalic version, ECV) oraz zwiększoną kurczliwość macicy. Fenoterol zawiera również opisy stosowania w nagłych przypadkach we wskazaniach takich jak dystocje występujące w fazie rozwierania szyjki macicy oraz w fazie wypierania płodu (jak w przypadku nadmiernej kurczliwości macicy lub kurczów występujących spontanicznie, skutek niedrożności mechanicznej bądź pod wpływem środków oksytotycznych), niedotlenienie wewnątrzmaciczne (na co wskazują oznaki takie jak deceleracje czynności serca płodu lub kwasica płodu o nasileniu od początkowego do umiarkowanego), położnicze stany nagłe (takie jak wypadnięcie pępowiny lub zagrażające pęknięcie macicy), a także rozluźnienie macicy we wskazaniach nagłych, takich jak cesarskie cięcie. W treści wskazań i dawkowania izoksupryny i heksoprenaliny w postaci tabletek w odniesieniu do profilaktyki porodu zawarto „poronienie zagrażające”. Obie postacie heksoprenaliny są również wskazane do stosowania w unieruchamianiu macicy przed zabiegiem opierścieniania szyjki macicy, w jego trakcie i po nim.

W niniejszej procedurze oceniono dane pochodzące z badań klinicznych, zgłoszeń po wprowadzeniu produktów do obrotu oraz opublikowanego piśmiennictwa, w tym stosowne wytyczne dotyczące leczenia. Oceną objęto produkty w postaci przeznaczonej do stosowania doustnego i pozajelitowego oraz produkty w postaci czopków. We wskazaniach położniczych nie zatwierdzono produktów w postaci przeznaczonej do inhalacji.

Bezpieczeństwo

W poprzednich przeglądach bezpieczeństwa podkreślono ryzyko wystąpienia niedokrwienia mięśnia sercowego związane ze stosowaniem krótko działających beta-agonistów we wskazaniach położniczych, a także zalecono zachowanie ostrożności w przypadku stosowania tych produktów w tokolizie i innych wskazaniach położniczych. PRAC dokonał ponownej oceny wszystkich dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tych leków w powyższych wskazaniach w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych, a wyniki tej oceny streszczono poniżej.

Salbutamol

Ponowna ocena wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych ze stosowaniem salbutamolu wykazała, że ten produkt leczniczy może wywoływać ciężkie zdarzenia niepożądane o charakterze sercowo-naczyniowym, które mogą prowadzić do śmierci matki i/lub płodu. Zidentyfikowano łączną liczbę 98 zgłoszeń dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych, które w większości obejmowały arytmie serca, w tym częstoskurcz i kołatanie serca. W przypadku dwóch zgłoszeń nastąpił dalszy rozwój częstoskurczu zakończony śmiercią. Odnotowano zgłoszenia obrzęku płuc towarzyszącego tym zdarzeniom, a także jedno zgłoszenie dotyczące wystąpienia obrzęku płuc związanego z kardiomegalią, które wystąpiły po okresie przyjmowania tabletek trwającym pięć tygodni w przypadkach nieskutecznej tokolizy. Zgłoszono jedynie dwa przypadki obrzęku płuc związanego ze stosowaniem czopków w celu podtrzymania tokolizy. PRAC zwrócił uwagę na osiem przypadków śmierci noworodków, z których dwa były związane z obrzękiem płuc oraz zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Wiele z tych zgłoszeń wiązało się z dożylnym (i.v.) i doustnym podawaniem salbutamolu. Wydaje się, iż to zdarzenie niepożądane nie jest swoiste dla określonej postaci produktu.

Fenoterol

Ocena danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania fenoterolu wykazała, że zdarzenia sercowo-naczyniowe obejmujące częstoskurcz i kołatanie serca były często zgłaszane w badaniach klinicznych i wymienia się je jako bardzo częste niepożądane działania leku. W 10 badaniach klinicznych z udziałem 425 kobiet w ciąży zgłoszono tylko jeden przypadek duszniczy bolesnej i jeden przypadek arytmii. Sprawozdania z badań klinicznych udostępnione podmiotowi odpowiedzialnemu nie zawierały zgłoszeń dotyczących zawału serca lub ciężkiej arytmii. Z produktem w postaci do stosowania doustnego miało styczność 9% z 425 kobiet biorących udział w tych badaniach klinicznych, a spośród zgłoszonych zdarzeń niepożądanych około 2% było związanych ze stosowaniem produktu w postaci doustnej. Częstoskurcz, kołatanie serca oraz zmiany ciśnienia krwi stanowiły około 2/3 zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu w postaci doustnej.

Terbutalina

Dokonano oceny danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku uzyskanych w badaniach klinicznych przeprowadzonych przed podmiot odpowiedzialny oraz metaanalizach dobrze zaprojektowanych badań klinicznych. Jednak na podstawie tych danych uzyskano jedynie ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa. Hibbard (1996) przeprowadził badanie kliniczno-kontrolne, którego celem było zbadanie potencjalnego związku między długotrwałym doustnym stosowaniem terbutaliny a występowaniem kardiomiopatii okołoporodowej. Choroba ta wystąpiła u czterech pacjentek bez występujących wcześniej chorób serca podczas przedłużonego doustnego stosowania terbutaliny w leczeniu o różnym czasie trwania (9,5–53 dni). Nawet po skorygowaniu zmiennych potencjalnie zakłócających w dalszym ciągu występował istotny związek pomiędzy długotrwałym doustnym stosowaniem terbutaliny związanym z przedwczesnym porodem a następczą kardiomiopatią okołoporodową.

Opublikowane wyniki badań oraz ich interpretacje w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terbutaliny (oraz beta-agonistów) w tokolizie są sprzeczne. Występowanie typowych działań

niepożądanych charakterystycznych dla pobudzania receptorów beta jest dobrze udokumentowane, a działania te obejmują od łagodnego i przejściowego dyskomfortu do poważnych działań niepożądanych o charakterze sercowo-naczyniowym, wymagających szybkiej interwencji lekarskiej, np. w przypadku arytmii lub obrzęku płucnego. Badania te właściwie nie dostarczają dowodów na śmierć matki i dostarczają bardzo ograniczoną ilość danych dotyczących działań niepożądanych względem płodu (np. częstoskurczu lub hiperinsulinemii).

Podmiot odpowiedzialny zidentyfikował osiem przypadków śmierci wśród noworodków/płodów, w tym przypadki poronienia. Informacje na temat występowania zakończonych śmiercią zaburzeń u płodów lub noworodków nie były wystarczające do wyciągnięcia wniosków dotyczących związku tych zaburzeń z wewnątrzmacicznym narażeniem na terbutalinę. Ponadto przedwczesny poród jest znanym czynnikiem ryzyka zachorowalności i śmiertelności noworodków.

Niezależnie od powyższych danych w systemie EudraVigilance zidentyfikowano 18 poważnych przypadków zdarzeń sercowo-naczyniowych, co wskazuje, że poważne powikłania sercowo-naczyniowe występują nie tylko u osób predysponowanych, ale również u osób zdrowych. Fakt ten ponownie podkreśla znaczenie ścisłej obserwacji lekarskiej w trakcie leczenia oraz podaje w wątpliwość bezpieczeństwo stosowania terbutaliny w tokolizie w warunkach ambulatoryjnych.

Rytodryna

Stosowanie rytodryny jest związane z ryzykiem wystąpienia poważnych zaburzeń czynności serca i płuc (w rzadkich przypadkach zawału mięśnia sercowego), zmian w stężeniu glukozy i potasu we krwi, zaburzeń czynności przewodu pokarmowego, drżenia, bólu głowy oraz rumienia. Rzadziej opisywano również przypadki lęku, zawrotów głowy, nieprawidłowego składu krwi, rhabdomyolizy, ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR) oraz wstrząsu anafilaktycznego. Ponieważ większość zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych wystąpiło po przedłużonym stosowaniu rytodryny (od > 72 h do kilku miesięcy), ich nasilenie wydaje się mieć bezpośredni związek zarówno z podawaną pacjentowi dawką rytodryny, jak również z czasem trwania leczenia.

W latach 2002–2012 zgłoszono łączną liczbę 210 przypadków, w tym co najmniej jedno zdarzenie niepożądane występujące po leczeniu z użyciem rytodryny. Te przypadki zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem rytodryną obejmowały zarówno dobrze udokumentowane w literaturze opisy przypadków, jak również przypadki odnotowane przez podmiot odpowiedzialny, pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych dokonywanych przez personel medyczny lub władze odpowiedzialne za ochronę zdrowia. Poza zgłoszeniami dotyczącymi rhabdomyolizy oraz reakcji SCAR większość zgłaszanych przypadków była zgodna ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania rytodryny.

Heksoprenalina

Zgodnie z opublikowanymi wynikami badań dożylna podawanie heksoprenaliny jest bardzo często związane z występowaniem niepożądanych działań leku. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądany występującym po dożylnym podaniu heksoprenaliny jest częstoskurcz u matki. Ponadto u matek często występują niedociśnienie, kołatanie serca, drżenie, rumieniec, pocenie się, ból głowy oraz nudności. Zgłaszano również pojedyncze przypadki poważniejszych niepożądanych działań leku, takich jak ból w klatce piersiowej, duszność, niedrożność jelit, utrata przytomności, arytmia oraz kilka przypadków obrzęku płuc (cztery przypadki opisane w publikacji autorstwa Van Iddekinge i wsp. (1991), jeden przypadek pochodzący z bazy danych EudraVigilance, cztery przypadki pochodzące z raportu PSUR). W przeciwieństwie do innych krótko działających beta-agonistów nie zgłoszono żadnego przypadku śmierci matki ani zawału mięśnia sercowego po podaniu heksoprenaliny w tokolizie.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania doustnej postaci heksoprenaliny są bardzo skąpe. Dostępny jest pojedynczy opis przypadku krwotoku macicznego, który jednak mógł być spowodowany towarzyszącymi zmianami patologicznymi w obrębie macicy.

Izoksupryna

Podsumowano dane dotyczące izoksupryny uzyskane po jej wprowadzeniu do obrotu, zebrane w latach 2000–2013. Nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z postacią produktu podawaną dożylnie, natomiast zgłoszono trzy zdarzenia łagodne. W przypadku stosowania doustnego zgłoszono trzy ciężkie (utrata przytomności, szczękoscisk i ciężką reakcję skórą) oraz sześć łagodnych zdarzeń niepożądanych.

Ogólne wnioski dotyczące bezpieczeństwa

W oparciu o wszystkie dostępne dane dotyczące krótko działających beta-agonistów uwzględnionych w niniejszej ocenie (terbutaliny, salbutamolu, heksoprenaliny, rytodryny, fenoterolu, izoksupryny) uznaje się, że istnieją dowody na związek pomiędzy stosowaniem produktów w postaci doustnej i w postaci czopków a ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi zależnymi od dawki.

W przypadku produktów do wstrzykiwania występują problemy związane z bezpieczeństwem dotyczące przedłużonego stosowania tych substancji czynnych we wskazaniach położniczych, jednak krótkotrwałe podawanie produktów w postaci przeznaczonej do stosowania pozajelitowego we wskazaniach położniczych do tokolizy (maks. 48 h) może być korzystne. Ryzyko dla matki i płodu można zminimalizować, jeżeli te substancje czynne będą podawane przez położnika/lekarza z doświadczeniem w stosowaniu środków tokolitycznych.

Produkty w postaci doustnej i w postaci czopków stosuje się w celu podtrzymania tokolizy po podaniu dożylnych postaci leku, a biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego, PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych produktów leczniczych nie jest już korzystny.

W przypadku produktów w postaci przeznaczonej do stosowania pozajelitowego po rozważeniu wszystkich dostępnych danych, a zwłaszcza danych dotyczących postępowania w niepowikłanym porodzie przedwczesnym, PRAC zaleca podawanie tych substancji czynnych w ramach leczenia krótkotrwałego (do 48 godzin) pomiędzy 22. a 37. tygodniem ciąży u pacjentek bez medycznych lub położniczych przeciwwskazań do leczenia tokolitycznego. Ponadto należy zapewnić szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu podawania tych produktów do wstrzykiwań. Leczenie powinno odbywać się w odpowiednio wyposażonych ośrodkach, w których możliwe jest stałe monitorowanie stanu zdrowia matki i płodu. Leczenie należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej po rozpoznaniu porodu przedwczesnego oraz po przeprowadzeniu oceny stanu zdrowia pacjentki, mającej na celu wykluczenie jakichkolwiek przeciwwskazań do stosowania omawianych leków. Oceną należy objąć stan układu krążenia pacjentki, stosując w tym celu monitoring z wykorzystaniem elektrokardiogramu (EKG) przez cały okres leczenia w celu rozpoznania wczesnych oznak zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz dalszego zminimalizowania ryzyka wystąpienia ciężkiego zdarzenia sercowo-naczyniowego. Krótko działających beta-agonistów nie należy stosować u kobiet z chorobami serca w wywiadzie lub gdy przedłużenie ciąży jest niebezpieczne wskutek występującej choroby matki lub płodu. W celu uniknięcia ryzyka wystąpienia obrzęku płuc u matki należy ściśle kontrolować poziom nawodnienia organizmu.

Stosowanie krótko działających beta-agonistów w nagłych przypadkach oraz w celu umożliwienia obrotu zewnętrznego na główkę jest uzasadnione ograniczonym czasem podawania oraz zastosowaniem minimalnej dawki, a z punktu widzenia bezpieczeństwa stosowania wskazania te należy utrzymać w krajach, w których zostały już zatwierdzone.

Skuteczność

Salbutamol, terbutalina, fenoterol, rytodryna, heksoprenalina oraz izoksupryna są zatwierdzone do stosowania we wskazaniach położniczych od lat 60. XX wieku.

W niniejszej ocenie uwzględniono dane pochodzące z badań klinicznych, zgłoszeń po wprowadzeniu produktów do obrotu oraz piśmiennictwa. PRAC zidentyfikował poważne ograniczenia danych dotyczących skuteczności produktów w postaci doustnej i w postaci czopków, a także zwrócił uwagę na dostępne nowe dowody i/lub obecny stan wiedzy medycznej w odniesieniu do stosowania tych produktów we wskazaniach położniczych. Po rozważeniu profilu działań niepożądanych o charakterze sercowo-naczyniowym, związanych ze stosowaniem omawianych produktów leczniczych we wskazaniach położniczych PRAC stwierdził, że postaci doustne i czopki nie powinny być już stosowane w celu zatrzymania skurczów macicy. Niektóre z produktów do stosowania doustnego lub w postaci czopków, których dotyczy niniejsza procedura, zatwierdzono do stosowania jedynie we wskazaniach położniczych. Usunięcie tych wskazań zgodnie z zaleceniami PRAC spowoduje cofnięcie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. W przypadku tych konkretnych produktów PRAC zalecił ich wycofanie z obrotu.

Dostępne dane wykazały skuteczność postaci przeznaczonych do wstrzykiwań w zatrzymywaniu skurczów porodowych w krótkotrwałym leczeniu (maksymalnie 48 godzin). W przypadku wskazań obejmujących krótkotrwałe leczenie tokolityczne w ciąży niepowikłanej PRAC zalecił, aby produkty do podawania pozajelitowego stosować wyłącznie w ramach leczenia krótkotrwałego (maksymalnie 48 godzin) we wskazaniach położniczych u pacjentek pomiędzy 22. a 37. tygodniem ciąży. Ponieważ dostępne dane wskazują, że głównym skutkiem leczenia tokolitycznego jest opóźnienie porodu o maks. 48 godzin, czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 48 godzin. Opóźnienie to można wykorzystać w celu podania glikokortykosteroidów lub podjęcia innych znanych działań służących poprawie stanu zdrowia matki i/lub płodu w okresie okołoporodowym. PRAC zalecił również uznanie stosowania produktów w postaci przeznaczonej do stosowania pozajelitowego w celu wykonania obrotu zewnętrznego na główkę oraz w nagłych przypadkach za korzystne w już zatwierdzonych wskazaniach.

W odniesieniu do okna, w którym zawiera się próg przeżywalności płodu, PRAC zwrócił uwagę na epidemiologiczne artykuły przeglądowe dotyczące interwencji położniczych w krajach europejskich (Kollée i wsp., 2009) i, nieco nowszy, w USA (Kyser i wsp., 2012), w których sugeruje się, że okno to obejmuje okres pomiędzy 22. a 24. tygodniem ciąży. W związku z tym w celu zoptymalizowania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności omawianych leków we wskazaniach należy uwzględnić wiek ciążowy.

PRAC stwierdził, że korzyści ze stosowania postaci przeznaczonych do wstrzykiwań przewyższają ryzyko sercowo-naczyniowe w ograniczonych warunkach stosowania, a omawiane substancje czynne należy podawać w ramach leczenia krótkotrwałego (do 48 godzin) pomiędzy 22. a 37. tygodniem ciąży u pacjentek bez medycznych lub położniczych przeciwwskazań do leczenia tokolitycznego.

W ramach działań służących zminimalizowaniu ryzyka PRAC, biorąc pod uwagę wszystkie dane, zaproponował zmienione wskazania do stosowania produktów w postaci do przeznaczonej do stosowania pozajelitowego i jasno określił warunki, pod którymi stosowanie tych produktów jest wskazane. Stosowanie ich powinno być przeciwwskazane u pacjentek w wieku ciążowym poniżej 22 tygodni, u pacjentek z występującą wcześniej chorobą niedokrwienną serca lub z istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia tej choroby, a także u pacjentek z poronieniem zagrażającym w pierwszym i drugim trymestrze ciąży. Ponadto Komitet podkreślił konieczność ciągłego monitorowania ciśnienia krwi i częstości uderzeń serca, równowagi wodno-elektrolitowej, stężenia glukozy i mleczanów oraz stężenia potasu u pacjentek otrzymujących omawiane produkty lecznicze do podawania pozajelitowego.

Stosunek korzyści do ryzyka

Biorąc pod uwagę powyższe fakty, wobec całości dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania omawianych leków, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ograniczonej skuteczności, PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów w postaci doustnej i w postaci czopków jest niekorzystny. W związku z tym należy stosowanie omawianych produktów leczniczych we wskazaniach położniczych nie powinno już być wskazane. W odniesieniu do tych produktów leczniczych należy odpowiednio uaktualnić informację o produkcie, a zatem należy wprowadzić zmiany w treści pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów, które w postaci doustnej i w postaci czopków są stosowane wyłącznie we wskazaniach położniczych, powinny zostać cofnięte, a produkty te wycofane z obrotu.

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych do podawania pozajelitowego zawierających krótko działających beta-agonistów (salbutamol, terbutalinę, fenoterol, rytodrynę, heksoprenalinę oraz izoksuprynę) we wskazaniach położniczych jest korzystny, gdyż korzyści w dalszym ciągu przewyższają ryzyko. W przypadku wskazań obejmujących krótkotrwałe leczenie tokolityczne w ciąży niepowikłanej PRAC zalecił, aby produkty do podawania pozajelitowego stosować wyłącznie w ramach leczenia krótkotrwałego (maksymalnie 48 godzin) u pacjentek pomiędzy 22. a 37. tygodniem ciąży. PRAC zalecił również uznanie stosowania produktów w postaci przeznaczonej do stosowania pozajelitowego w celu wykonania obrotu zewnętrznego na główkę oraz w nagłych przypadkach za korzystne w już zatwierdzonych wskazaniach. Pacjentki należy objąć trwającą przez cały okres leczenia ścisłą obserwacją pod kątem wystąpienia oznak działań niepożądanych o charakterze sercowo-naczyniowym. Stosowanie produktów leczniczych do podawania pozajelitowego zawierających krótko działających beta-agonistów powinno być przeciwwskazane u pacjentek w wieku ciążowym poniżej 22 tygodni, u pacjentek z występującą wcześniej chorobą niedokrwienną serca lub z istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia tej choroby, a także u pacjentek z poronieniem zagrażającym w pierwszym i drugim trymestrze ciąży. Ponadto u pacjentek należy w sposób ciągły monitorować ciśnienie krwi i częstość uderzeń serca, równowagę wodno-elektrolitową, stężenie glukozy i mleczanów oraz stężenie potasu.

Komitet stwierdził, że konieczne jest podjęcie dalszych działań służących zminimalizowaniu ryzyka, mających na celu poinformowanie personelu medycznego o nowych ograniczeniach w stosowaniu omawianych leków oraz o wymogach związanych z monitorowaniem pacjentów, które wprowadzono w celu zapewnienia bezpieczeństwa stosowania produktów w postaci przeznaczonej do podawania pozajelitowego we wskazaniach położniczych, a także w celu poinformowania o niekorzystnym stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów w postaci doustnej i w postaci czopków w tych wskazaniach.

Podstawy do zalecenia PRAC

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, dotyczącą produktów leczniczych zawierających krótko działających beta-agonistów (salbutamol, terbutalinę, fenoterol, rytodrynę, heksoprenalinę i izoksuprynę) stosowanych we wskazaniach położniczych (patrz aneks I);
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych i farmakoepidemiologicznych, opublikowanego piśmiennictwa oraz informacji zebranych po wprowadzeniu produktów do obrotu, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających krótko działających beta-agonistów (salbutamol, terbutalinę, fenoterol, rytodrynę, heksoprenalinę i izoksuprynę) we wskazaniach położniczych;
- Komitet jest zdania, iż korzyści ze stosowania produktów leczniczych zawierających krótko działających beta-agonistów (salbutamol, terbutalinę, fenoterol, rytodrynę, heksoprenalinę i izoksuprynę) w postaci produktów w postaci przeznaczonej do podawania pozajelitowego w dalszym ciągu przewyższają ryzyko we wskazaniach położniczych obejmujących krótkotrwałe leczenie tokolityczne w ciąży niepowikłanej;
- ponadto Komitet podkreślił, że produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy stosować wyłącznie w ramach leczenia krótkotrwałego (maksymalnie 48 godzin) we wskazaniach położniczych u pacjentek pomiędzy 22. a 37. tygodniem ciąży. Pacjentki należy objąć trwającą przez cały okres leczenia ścisłą obserwacją pod kątem wystąpienia oznak działań niepożądanych o charakterze sercowo-naczyniowym;
- wobec dostępnych obecnie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających krótko działających beta-agonistów (salbutamol, terbutalinę, fenoterol, rytodrynę, heksoprenalinę i izoksuprynę) Komitet uznał, że w celu utrzymania korzystnego stosunku korzyści do ryzyka stosowanie tych produktów powinno być przeciwwskazane u pacjentek w wieku ciążowym poniżej 22 tygodni, u pacjentek z występującą wcześniej chorobą niedokrwienną serca lub z istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia tej choroby, a także u pacjentek z poronieniem zagrażającym w pierwszym i drugim trymestrze ciąży. Ponadto Komitet podkreślił konieczność monitorowania ciśnienia krwi i częstości uderzeń serca, równowagi wodno-elektrolitowej, stężenia glukozy i mleczanów oraz stężenia potasu u pacjentek otrzymujących omawiane produkty lecznicze do podawania pozajelitowego przez cały okres ich stosowania;
- w kwestii produktów w postaci doustnej i w postaci czopków, wobec całości dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, a także bardzo ograniczonych danych dotyczących skuteczności, PRAC stwierdził, że zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE stosunek korzyści do ryzyka stosowania omawianych produktów leczniczych nie jest korzystny i w związku z tym ich stosowanie nie powinno już obejmować wskazań położniczych;
- Komitet stwierdził, że potrzebne jest wprowadzenie dalszych działań służących zminimalizowaniu ryzyka, takich jak przekazanie informacji dla personelu medycznego dotyczących wyników przeprowadzonej oceny oraz bezpiecznego stosowania produktów podawanych pozajelitowo we wskazaniach położniczych,

zgodnie z art. 31 i 32 dyrektywy 2001/83/WE PRAC zaleca zmianę warunków lub, w stosownych przypadkach, cofnięcie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych wymienionych w aneksie I, dla których zmiany w informacji o produkcie przedstawiono w aneksie III do niniejszego zalecenia.

- a. Wydane pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów w postaci doustnej i w postaci czopków, które są zatwierdzone do stosowania jedynie we wskazaniach proponowanych do usunięcia (zgodnie ze zmianami w informacji o produkcie przedstawionymi w aneksie III), powinny zostać cofnięte, a produkty te — wycofane z obrotu w wyznaczonym terminie. Warunki cofnięcia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla tych produktów, w stosownych przypadkach, przedstawiono w aneksie IV.
- b. Warunki wszystkich pozostałych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających krótko działających beta-agonistów (salbutamol, terbutalinę, fenoterol, rytodrynę, heksoprenalinę i izoksuprynę) wskazanych do stosowania w tokolizie oraz innych wskazaniach położniczych (patrz aneks I) powinny zostać zmienione (zgodnie ze zmianami w informacji o produkcie przedstawionymi w aneksie III).
- c. Wszystkie podmioty odpowiedzialne powinny wprowadzić działania służące zminimalizowaniu ryzyka.

2. Szczegółowe wyjaśnienie różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CMDh zgodził się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia. Jednak CMDh uznał, że do zaproponowanej treści warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu należy wprowadzić drobną zmianę (aneks IV). CMDh zaproponował skrócenie czasu wycofania z obrotu produktów stosowanych wyłącznie we wskazaniach położniczych, których dotyczy cofnięcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w celu zapewnienia szybkich działań w odniesieniu do produktów pozbawionych pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Postanowienie CMDh

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 5 września 2013 r. zgodnie z art. 107k ust. 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE CMDh uzgodnił zmianę warunków lub, w stosownych przypadkach, cofnięcie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów zawierających terbutalinę, salbutamol, heksoprenalinę, rytodrynę, fenoterol i izoksuprynę, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta przedstawiono w aneksie III, pod warunkami przedstawionymi w aneksie IV.

Terminarz wprowadzania postanowienia w życie przedstawiono w aneksie V.