

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt av produktresumén och bipacksedlarna

Observera:

Denna produktresumé, märkning och bipacksedel är resultatet av skiljedomsförfarandet.

Produktinformationen kan därefter vid behov uppdateras av medlemsstaternas behöriga myndigheter, i samarbete med referensmedlemsstaten, i enlighet med de förfaranden som fastställs i kapitel 4, avdelning III i direktiv 2001/83/EG.

A. Läkemedel med oral formulering och suppositorier

[Alla orala formuleringar och suppositorier (se bilaga I) ska ta bort de obstetriska indikationerna från sin produktinformation.

Dessutom ska varje hänvisning till obstetriska indikationer i alla andra avsnitt i produktinformationen tas bort, till exempel i avsnitt 4.2 "Dosering och administreringssätt" i produktresumén, liksom hänvisning till obstetriska indikationer i bipacksedeln]

B. Parenterala läkemedel för obstetriska indikationer

[Den befintliga produktinformationen ska ändras (infogning, ersättning eller borttagning av text efter behov) för att återspegla den överenskomna ordalydelsen enligt nedan]

I. Produktresumé

4.1 Terapeutiska indikationer

[Nuvarande godkända obstetriska indikationer ska tas bort och ersättas med följande:]

För korttidsbehandling av okomplicerat prematurt värkarbete

För att stoppa värkar mellan graviditetsvecka 22 och 37 hos patienter utan medicinsk eller obstetrisk kontraindikation mot tokolytisk behandling.

[Följande obstetriska indikationer ska behållas endast där de för närvarande är godkända]

Yttre fostervändning *[behålls endast där det för närvarande är godkänt]*

Akutanvändning under specificerade förhållanden *[behålls endast där det för närvarande är godkänt]*

4.2 Dosering och administreringssätt

[Ordalydelsen nedan ska införas i detta avsnitt]

[...]

Vid korttidsbehandling av prematurt värkarbete utan andra riskfaktorer.

Behandling med <läkemedlets namn> ska endast initieras av obstetriker/läkare med erfarenhet av användning av tokolytiska medel. Behandlingen bör genomföras i lokaler med lämplig utrustning för kontinuerlig övervakning av moderns och fostrets hälsostatus.

Behandlingstiden bör inte överstiga 48 timmar, eftersom data visar att den huvudsakliga effekten av tokolytisk behandling är en fördröjning av förlossningen med upp till 48 timmar; ingen statistisk signifikant effekt på perinatal mortalitet eller morbiditet har observerats i randomiserade, kontrollerade prövningar. Denna korta fördröjning kan användas för att genomföra andra åtgärder som man vet förbättrar den perinatala hälsan.

<Läkemedlets namn> ska ges så tidigt som möjligt efter diagnos av prematurt värkarbete och efter utvärdering av patienten för att eliminera eventuella kontraindikationer mot användning av <internationellt generiskt namn på kortverkande beta 2-agonist> (se avsnitt 4.3) Detta bör omfatta en adekvat bedömning av patientens kardiovaskulära status med övervakning av hjärt-lungfunktion och EKG-övervakning under hela behandlingen (se avsnitt 4.4).

[Uppgifter om dosering och infusionshastighet kommer att behöva anpassas efter detaljer för enskilda läkemedelssubstanser, dvs. behålls som de är per produkt, varje hänvisning till fortsatt behandling med oral underhållsbehandling ska tas bort.]

Särskilda försiktighetsåtgärder för infusion: Dosen måste titreras individuellt med hänsyn till undertryckande av kontraktioner, ökad pulsfrekvens och förändringar i blodtryck, vilka är begränsande faktorer. Dessa parametrar ska noggrant följas under behandlingen. En högsta hjärtfrekvens på 120 slag per minut hos modern ska inte överskridas.

Noggrann kontroll av hydreringsgraden är viktig för att undvika risken för lungödem hos modern (se avsnitt 4.4). Den vätskevolym i vilken läkemedlet administreras ska därför begränsas till ett minimum. Ett infusionsaggregat med droppräknare ska användas, helst en sprutpump.

[...]

4.3 Kontraindikationer

[Ordalydelsen nedan ska införas i detta avsnitt]

[...]

<Läkemedlets namn> är kontraindicerat vid följande indikationer:

- tillstånd vid en gestationsålder på <22 veckor
- som tokolytiskt medel hos patienter med befintlig ischemisk hjärtsjukdom eller patienter med betydande riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom
- hotande abort under första och andra trimestern
- tillstånd hos moder eller foster där förlängning av graviditeten är riskfylld, t.ex. svår toxemi, intrauterin infektion, vaginal blödning till följd av placenta praevia, eklampsi eller svår preeklampsi, placentaavlossning eller navelsträngskompression
- intrauterin fosterdöd, känd letal missbildning

<Läkemedlets namn> är också kontraindicerat vid befintliga medicinska tillstånd vid vilka ett betamimetikum skulle ha en ogynnsam effekt, t.ex. pulmonell hypertension och hjärtsjukdomar såsom obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati eller någon typ av obstruktion av vänsterkammerutflödet, t.ex. aortastenosis.

[...]

4.4 Varningar och försiktighet

[Ordalydelsen nedan ska införas i detta avsnitt]

[...]

Tokolys

Alla beslut att påbörja behandling med <läkemedlets namn> ska fattas efter noggrant övervägande av risker och fördelar med behandling.

Behandling ska endast genomföras i lokaler med lämplig utrustning för kontinuerlig övervakning av moderns och fostrets hälsostatus. Tokolys med betaagonister rekommenderas inte om hinnorna har brustit eller cervixdilatationen är mer än 4 cm.

<Läkemedlets namn> ska användas med försiktighet vid tokolys, och övervakning av hjärt-lungfunktion och EKG-övervakning ska ske under hela behandlingen.

Följande övervakningsåtgärder måste alltid vidtas för modern och, om möjligt/lämpligt, för fostret:

- blodtryck och hjärtfrekvens
- EKG
- elektrolyt- och vätskebalans – för övervakning med avseende på lungödem
- glukos- och laktatnivåer – med särskild hänsyn till diabetespatienter
- kaliumnivåer – betaagonister är förknippade med sänkning av serumkaliumnivån, vilket ökar risken för arytmier (se avsnitt 4.5)

Behandlingen ska avbrytas om tecken på myokardiskemi (såsom bröstsmärta eller EKG-förändringar) utvecklas.

<Läkemedlet namn> ska inte användas som tokolytiskt medel hos patienter med betydande riskfaktorer för, eller misstanke om, någon typ av befintlig hjärtsjukdom (t.ex. takyarytmi,

hjärtsvikt eller klaffsjukdom; se avsnitt 4.3). Vid prematurt värkarbete hos en patient med känd eller misstänkt hjärtsjukdom ska läkare med erfarenhet av kardiologi bedöma behandlingens lämplighet före intravenös infusion av <läkemedlets namn>.

Lungödem

Eftersom lungödem och myokardischemi hos modern har rapporterats under eller efter behandling av prematurt värkarbete med betaagonister, ska stor uppmärksamhet ägnas åt vätskebalans och hjärt-lungfunktion. Patienter med predisponerande faktorer inklusive multipelgraviditeter, vätskeöverbelastning, maternell infektion och preeklampsi kan ha ökad risk för utveckling av lungödem. Administrering med sprutpump istället för i.v. infusion minskar risken för vätskeöverbelastning. Om tecken på lungödem eller myokardischemi utvecklas, ska man överväga att avbryta behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Blodtryck och hjärtfrekvens

Ökningar av moderns hjärtfrekvens i storleksordningen 20 till 50 slag per minut åtföljer vanligtvis infusion av betaagonister. Moderns pulsfrekvens ska övervakas och behovet av att kontrollera sådana ökningar vid dosreduktion eller utsättning av läkemedel ska utvärderas från fall till fall. Generellt ska moderns pulsfrekvens inte tillåtas att överstiga en jämn frekvens på 120 slag per minut.

Moderns blodtryck kan falla något under infusionen; effekten är större på diastoliskt än på systoliskt blodtryck. De diastoliska blodtrycksfallen ligger vanligtvis i intervallet 10 till 20 mm Hg. Effekten av infusion på fostrets hjärtfrekvens är mindre markant, men ökningar upp till 20 slag per minut kan förekomma.

För att minimera risken för hypotoni i samband med tokolytisk behandling ska särskild försiktighet iakttas för att undvika vena cava-kompression genom att låta patienten ligga i vänster eller höger sidoläge under hela infusionen.

Diabetes

Administrering av betaagonister är förknippad med en höjning av blodglukosnivån. Därför ska glukos- och laktatnivåerna i blodet övervakas hos mödrar med diabetes och diabetesbehandlingen justeras i enlighet med dessa för att tillgodose moderns behov under tokolys (se avsnitt 4.5).

Hypertyreoidism

<Läkemedlets namn> ska endast administreras med försiktighet till patienter med tyreotoxikos efter noggrann utvärdering av behandlingens fördelar och risker.

[...]

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

[Ordalydelsen nedan ska införas i detta avsnitt]

[...]

Halogenerade anestetika

På grund av den ökade blodtryckssänkande effekten får man ökad värksvaghet med risk för blödningar; dessutom har allvarliga ventrikulära rytmrubbningar på grund av ökad hjärtreaktivitet rapporterats vid interaktion med halogenerade anestetika. Behandlingen ska om möjligt avbrytas minst 6 timmar före planerad anestesi med halogenerade anestetika.

Kortikosteroider

Systemiska kortikosteroider ges ofta vid prematurt värkarbete för att förbättra fostrets lungutveckling. Det har förekommit rapporter om lungödem hos kvinnor som samtidigt behandlats med betaagonister och kortikosteroider.

Kortikosteroider är kända för att höja blodglukosnivån och kan tömma ut serumkalium, därför ska samtidig administrering ske med försiktighet och kontinuerlig patientövervakning på grund av den ökade risken för hyperglykemi och hypokalemi (se avsnitt 4.4).

Antidiabetika

Administrering av betaagonister är förknippad med en höjning av blodglukosnivån, vilket kan tolkas som en försvagning av diabetesbehandlingen; därför kan den individuella diabetesbehandlingen behöva justeras (se avsnitt 4.4).

Kaliumuttömmande medel

På grund av betaagonisters hypokalemiska effekt ska samtidig administrering av serumkaliumuttömmande medel som är kända för att öka risken för hypokalemi, såsom diuretika, digoxin, metylxantiner och kortikosteroider, ske med försiktighet efter noggrann utvärdering av fördelar och risker med särskild hänsyn till den ökade risken för hjärtarytmier till följd av hypokalemi (se avsnitt 4.4).

[...]

4.8 Biverkningar

[Ordalydelsen ska införas i detta avsnitt]

[...]

De vanligaste biverkningarna av <läkemedlets namn> är korrelerade med den betamimetiska farmakologiska aktiviteten och kan begränsas eller undvikas genom noggrann övervakning av hemodynamiska parametrar, såsom blodtryck och hjärtfrekvens, och lämplig justering av dosen. De försvinner normalt när behandlingen upphör.

Hjärtat

- Mycket vanliga: * Takykardi
- Vanliga: * Hjärtklappning, * sänkning av diastoliskt blodtryck
- Sällsynta: * Hjärtarytmier, t.ex. förmaksflimmer, myokardischemi (se avsnitt 4.4)

Metabolism och nutrition

- Vanliga: * Hypokalemi
- Sällsynta: * Hyperglykemi

Blodkärl

- Vanliga: * Hypotoni (se avsnitt 4.4)
- Sällsynta: * Perifer vasodilatation

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

- Mindre vanliga: * Lungödem

* Dessa biverkningar har rapporterats i samband med användning av kortverkande betaagonister vid obstetriska indikationer och anses vara klasseffekter (se avsnitt 4.4).

[...]

II. Bipacksedel

Avsnitt 1.

Vad <Läkemedlets namn> är och vad det används för.

[Detta avsnitt ska ersätta eventuellt befintligt avsnitt som speglar de obstetriska indikationerna och ska ha följande ordalydelse:]

- <Läkemedlets namn> används <också> till kvinnor som oväntat har fått för tidiga förlossningsvärkar (prematurt värkarbete) mellan 22:a och 37:e graviditetsveckan för att ge en kort fördröjning av den för tidiga födseln av barnet. Du kommer att få <Läkemedlet namn> i högst 48 timmar. Det ger läkaren eller barnmorskan tid att vidta extra åtgärder som förbättrar ditt barns hälsa.

Avsnitt 2.

[Ordalydelsen nedan ska införas i relevanta avsnitt]

[...]

Innan du får <Läkemedlets namn>

Använd inte <Läkemedlets namn>:

- om du ännu inte är i graviditetsvecka 22
- om du har, eller har en känd risk för att få, ischemisk hjärtsjukdom (en sjukdom som karakteriseras av minskad blodtillförsel till hjärtmuskeln, vilket ger symtom såsom bröstsmärtor (kärlkramp))
- om du någon gång har fått missfall under de första sex månaderna av graviditeten
- om du är gravid och du eller ditt barn har vissa tillstånd där en förlängning av graviditeten kan vara farlig (såsom mycket högt blodtryck, infektion i livmodern, blödning, moderkakan täcker förlossningskanalen eller moderkakan håller på att lossna, eller ditt barn har dött inne i livmodern)
- om du har en hjärtsjukdom med hjärtklappning (till exempel hjärtklaffsstörning) eller långvarig lungsjukdom (till exempel kronisk bronkit, emfysem) som ger ökat blodtryck i lungorna (pulmonell hypertension)

Var särskilt försiktig med <Läkemedlets namn>

Det är viktigt att du kontrollerar med din läkare eller sjuksköterska innan du får injektionen:

- om du har haft problem med din graviditet
- om vattnet har gått under graviditeten
- om du har för mycket vätska i lungorna, vilket ger andfåddhet (lungödem)
- om du har högt blodtryck
- om du har diabetes. I så fall kan du behöva göra några ytterligare kontroller av blodsockret innan du får <Läkemedlets namn>.
- om du har en överaktiv sköldkörtel

- om du har haft en hjärtsjukdom som karakteriseras av andfåddhet, hjärtklappning eller kärlkramp (se **Använd inte <Läkemedlets namn>**).

Din läkare kommer att kontrollera ditt hjärta och ditt ofödda barn. Läkaren kan också ta blodprover för att kontrollera förändringar i ditt blod (se avsnitt 3).

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana. Detta gäller även (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel. <Läkemedlets namn> kan påverka hur vissa läkemedel fungerar och vissa läkemedel kan påverka hur <Läkemedlets namn> fungerar.

Tala i synnerhet om för läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du tar:

- läkemedel för oregelbunden eller snabb hjärtrytm (såsom digoxin)
- andra betablockerare (såsom atenolol eller propranolol), inklusive ögondroppar (såsom timolol)
- xantinläkemedel (såsom teofyllin eller aminofyllin)
- steroidläkemedel (såsom prednisolon)
- vätskedrivande tabletter, även kallade diuretika (såsom furosemid)
- diabetesläkemedel som sänker blodsockernivån (såsom insulin, metformin, glibenklamid).

Om du ska genomgå en operation med narkos kommer din läkare att sluta att ge <Läkemedlets namn> 6 timmar före operation, om det är möjligt, för att skydda dig från biverkningar (t.ex. oregelbundna hjärtslag eller blödningar i livmodern).

Avsnitt 3.

[Ordalydelsen nedan ska införas i relevanta avsnitt]

[...]

Hur <Läkemedlets namn> används

Det förväntas aldrig att du själv ska ge dig detta läkemedel. Det kommer alltid att ges till dig av en person som är kvalificerad att göra det efter noggrant övervägande av balansen mellan fördelarna med <Läkemedlets namn> för ditt barn och de eventuella ogynnsamma effekterna behandlingen kan ha på dig.

För tillfällig uppskjutning av för tidigt värkarbete

Du kommer att få <Läkemedlets namn> av en läkare där det finns utrustning för kontinuerlig övervakning av din och ditt barns hälsa under hela behandlingen.

Följande mätningar kommer att göras vid behov:

- Blodtryck och hjärtfrekvens. Din läkare kommer att överväga att sänka dosen eller avbryta behandlingen med <Läkemedlets namn> om din hjärtfrekvens överstiger 120 slag per minut.
- Elektrokardiogram (EKG, hjärtats elektriska aktivitet). **Tala omedelbart om för din läkare om du får bröstsmärtor under behandlingen.** Om det finns förändringar i EKG-registreringen och du har bröstsmärtor kommer din läkare att avbryta behandlingen med <Läkemedlets namn>.
- Vatten- och saltbalans i kroppen. **Tala omedelbart om för din läkare om du får hosta eller blir andfådd under behandlingen.** Om några tecken tyder på att det har ansamlats vätska i

dina lungor (kallas även lungödem) (t.ex. hosta eller andfåddhet) kan din läkare avbryta behandlingen med <Läkemedlets namn>.

- Blodsockernivå och förekomst av lågt pH i kroppen med ansamling av laktat i blodet (kallas även laktacidosis)
- Kaliumnivåer i blodet (låga kaliumnivåer kan ha samband med risk för oregelbunden hjärtrytm)

Avsnitt 4.

[Ordalydelsen nedan ska införas i relevanta avsnitt]

[...]

Eventuella biverkningar

Viktiga biverkningar att hålla utkik efter när du behandlas mot för tidiga värkar:

Sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 1 000 personer)

Bröstsmärtor (beroende på hjärtproblem såsom kärlkramp). Om detta händer dig ska du omedelbart tala om det för din läkare eller sjuksköterska.

Följande biverkningar har också observerats med andra betaagonister såsom <Läkemedlets namn> när de använts för att skjuta upp för tidigt värkarbete.

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 personer)

- Snabba hjärtslag

Vanliga (förekommer hos färre än 1 av 10 personer)

- Hjärtklappning
- Lågt blodtryck, vilket kan ge yrsel
- Låga kaliumnivåer i blodet, vilket kan orsaka muskelsvaghet eller trötthet, törst eller "stickningar"

Mindre vanliga (förekommer hos färre än 1 av 100 personer)

- Vätskeansamling i lungorna (lungödem), vilket kan orsaka andningssvårigheter.

Sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 1 000 personer)

- Onormala eller långsamma hjärtslag
- Höga nivåer av socker (glukos) och/eller mjölksyra i blodet
- Ansiktsrodnad