

Beograd, 07. novembar 2013.

## PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

### Kratkodelujući beta-agonisti: ograničenje primene u opstetričkim indikacijama

Poštovani,

Nosioci dozvola za lekove **Partusisten<sup>®</sup>** (fenoterol), **koncentrat za rastvor za infuziju**, 0.5 mg/10 ml i **tableta**, 5 mg - Boehringer Ingelheim Serbia d.o.o Beograd i **Gynipral<sup>®</sup>** (heksoprenalin), **tableta**, 0.5 mg - Alkaloid d.o.o. Beograd, u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), ovim putem žele da Vas obaveste o važnoj restrikciji u vezi sa terapijskom primenom kratkodelujućih beta-agonista (fenoterol, heksoprenalin, terbutalin, salbutamol, ritodrin i izoksuprin) **u opstetričkim indikacijama:**

#### Sažetak:

- **Oralni oblici i supozitorije koje sadrže kratkodelujuće beta-agoniste NE smeju da se primenjuju ni u jednoj opstetričkoj indikaciji.**
- **Primena parenteralnih kratkodelujućih beta-agonista mora da bude ograničena na maksimalno 48 sati i da bude primenjivana pod nadzorom specijaliste u sledećim opstetričkim indikacijama: inhibicija prevremenih kontrakcija materice (prevremenog porođaja) između 22. i 37. nedelje trudnoće i u slučajevima opuštanja materice, npr. kod izvođenja spoljnog okreta pri karličnoj prezentaciji ploda.**
- **Kratkodelujući beta-agonisti su povezani s ozbiljnim, ponekad fatalnim kardiovaskularnim događajima kod majke i fetusa/novorodjenčeta.**
- **Parenteralni kratkodelujući beta-agonisti NE smeju da se primenjuju kod žena s anamnezom srčane bolesti ili u stanjima u kojima se produženje trudnoće smatra rizičnim za majku ili fetus.**

U Republici Srbiji parenteralni oblik leka Partusisten<sup>®</sup> (koncentrat za rastvor za infuziju, 0.5 mg/10 ml) može da se koristi isključivo za kratkotrajnu opstetričku upotrebu pod gore navedenim uslovima.

Odnos koristi i rizika lekova za oralnu primenu: Partusisten<sup>®</sup>, tableta, 5 mg i Gynipral<sup>®</sup>, tableta, 0.5 mg, u opstetričkim indikacijama više nije pozitivan, te će u Republici Srbiji dozvole za ove lekove biti ukinute i lekovi biti povučeni iz prometa.

## **Dodatne informacije:**

Nakon izveštaja o ozbiljnim i fatalnim kardiovaskularnim događajima, uključujući ishemiju miokarda i plućni edem povezan s opstetričkom primenom, Komitet za procenu rizika u oblasti farmakovigilance (PRAC) pri Evropskoj agenciji za lekove (EMA), ponovo je procenjivao odnos koristi i rizika primene kratkododelujućih beta-agonista u opstetričkim indikacijama. U nastavku teksta su prikazani zaključci i implikacije:

### Kratkododelujući beta-agonisti u oralnom obliku i u obliku supozitorija

Kratkododelujući beta-agonisti su povezani sa ozbiljnim i dozno zavisnim neželjenim događajima, uglavnom kardiovaskularne prirode, koji su primećeni kod majke i fetusa. Ne postoji dovoljno podataka koji idu u prilog koristi primene oralnih beta-agonista za prevenciju prevremenog porođaja kod žena s visokim rizikom od prevremenih kontrakcija materice sa jednoplodnom ili blizanačkom trudnoćom. U randomizovanim, kontrolisanim kliničkim studijama nije primećeno da tokoliza ima statistički značajan efekat na perinatalni mortalitet ili morbiditet.

Koristi kratkododelujućih beta-agonista u oralnom obliku i u obliku supozitorija NE prevazilaze rizike u opstetričkim indikacijama, zbog čega ne smeju više da se primenjuju. Opstetričke indikacije će biti uklonjene iz odobrenja svih kratkododelujućih beta-agonista koji se primenjuju u oralnom obliku ili u obliku supozitorija.

### Parenteralni kratkododelujući beta-agonisti

Parenteralni kratkododelujući beta-agonisti su efikasni u brzom opuštanju materice. Žene koje imaju najveću korist od primene tokolitika su osobe koje imaju izražene prevremene kontrakcije materice/trudove. Postignuto odlaganje prevremenih kontrakcija materice/trudova može se iskoristiti za sprovođenje drugih mera za koje se zna da unapređuju perinatalno zdravlje (1, 2).

Slično tome, podržava se primena kratkododelujućih beta-agonista u hitnim stanjima za izvođenje spoljnog okreta pri karličnoj prezentaciji ploda, obzirom na to da ova stanja zahtevaju ograničeno trajanje primene i minimalno doziranje.

PRAC je zaključio da koristi parenteralnih oblika kratkododelujućih beta-agonista prevazilaze rizike u opstetričkoj indikaciji tokolize ako se primenjuju kratkotrajno, **maksimalno 48 sati**, za žene između 22. i 37. nedelje trudnoće i pod posebnim nadzorom specijaliste.

U cilju smanjenja rizika za majku i fetus, PRAC takođe preporučuje da se pre primene tokolitika izvrši odgovarajući skrining pacijentkinja, posebno je važno da majka i fetus moraju biti stalno praćeni u cilju prepoznavanja ranog nastupa kardiovaskularnih događaja i daljeg smanjivanja rizika ozbiljnog kardiovaskularnog događaja. Kratkododelujući beta-agonisti ne smeju da se primenjuju kod žena s anamnezom oboljenja srca ili u stanjima u kojima se produženje trudnoće smatra rizičnim za majku i fetus.

## **Prijavlivanje neželjenih reakcija na lekove:**

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjene reakcije na lek prijavite Nacionalnom centru za farmakovigilancu Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), popunjavanjem obrasca koji možete preuzeti sa sajta ALIMS-a ([www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs), odeljak „Farmakovigilanca-Prijavlivanje neželjenih reakcija na lekove“) i slanjem na jedan od sledećih načina:

- poštom: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Vojvode Stepe 458  
11221 Beograd
- telefaksom: 011 39 51 131 ili 011 39 51 130
- elektronskom poštom: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

Kada prijavljujete neželjenu reakciju, molimo Vas da navedete što je moguće više podataka, uključujući informacije o istoriji bolesti, istovremeno primenjivanim lekovima, datum ispoljavanja neželjene reakcije i datum primene leka pod sumnjom.

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lekove Partusisten® i Gynipral® možete da prijavite i nosiocima dozvola za ove lekove u Republici Srbiji, odgovornom licu za farmakovigilancu ili stručnim saradnicima, koji će obraditi slučaj i dostaviti ga ALIMS-u.

Nosilac dozvole za lek u R. Srbiji i zaštićeni naziv leka	Odgovorno lice za farmakovigilancu i njegovi kontakt podaci
<b>Boehringer Ingelheim Serbia d.o.o Beograd</b> Partusisten®	<b>Dr Branko Popović</b> tel: 011 31 15 960 mob: 063 49 11 25 e-mail: <a href="mailto:branko.popovic@boehringer-ingelheim.com">branko.popovic@boehringer-ingelheim.com</a>
<b>Alkaloid d.o.o. Beograd</b> Gynipral®	<b>Dipl. farm. Jelena Pribić</b> tel: 011 36 79 070 mob: 063 45 11 36 e-mail: <a href="mailto:jprbic@alkaloid.co.rs">jprbic@alkaloid.co.rs</a>

Ukoliko su Vam potrebne dodatne informacije, molimo Vas da nam se obratite na gore navedene kontakt podatke.

**Molimo Vas da navedene informacije u vezi sa kratkodelujućim beta-agonistima prenesete svim relevantnim zaposlenima u Vašoj zdravstvenoj ustanovi.**

Zahvaljujemo Vam na saradnji,

*za*  
  
 Dr Branko Popović  
 Odgovorno lice za farmakovigilancu  
 Boehringer Ingelheim Serbia d.o.o Beograd

*Jelena*  
  
 Dipl. farm. Jelena Pribić  
 Odgovorno lice za farmakovigilancu  
 Alkaloid d.o.o. Beograd

Reference:

1. RCOG Green-top guideline No 1b (2011). Tocolysis for women in preterm labour. <http://guideline.gov/content.aspx?id=25674#Section420>
2. McParland PC. Obstetric management of moderate and late preterm labour. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine 2012; 17:138-142