

Краткоделујући бета-агонисти: ограничење примене у опстетричким индикацијама

Носиоци дозвола за лекове Partusisten® (фенотерол), концентрат за раствор за инфузију, 0.5 mg/10 ml и таблета, 5 mg - Boehringer Ingelheim Serbia d.o.o Београд и Gynipral® (хексопреналин), таблета, 0.5 mg - Алкалоид д.о.о. Београд, у сарадњи са Агенцијом за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС), обавештају здравствене раднике о важној рестрикцији у вези са терапијском применом краткоделујућих бета-агониста (фенотерол, хексопреналин, тербуталин, салбутамол, ритодрин и изоксуприн) у опстетричким индикацијама.

Сажетак:

- Орални облици и супозиторије које садрже краткоделујуће бета-агонисте НЕ смеју да се примењују ни у једној опстетричкој индикацији.
- Примена парентералних краткоделујућих бета-агониста мора да буде ограничена на максимално 48 сати и да буде примењивана под надзором специјалисте у следећим опстетричким индикацијама: инхибиција превремених контракција материце (превременог порођаја) између 22. и 37. недеље трудноће и у случајевима опуштања материце, нпр. код извођења спољњег окрета при карличној презентацији плода.
- Краткоделујући бета-агонисти су повезани с озбиљним, понекад фаталним, кардиоваскуларним догађајима код мајке и фетуса/новорођенчета.
- Парентерални краткоделујући бета-агонисти НЕ смеју да се примењују код жена с анамнезом срчане болести или у стањима у којима се продужење трудноће сматра ризичним за мајку или фетус.

Однос користи и ризика лекова за оралну примену: Partusisten®, таблета, 5 mg и Gynipral®, таблета, 0.5 mg, у опстетричким индикацијама више није позитиван, те ће у Републици Србији дозволе за ове лекове бити укинуте и лекови бити повучени из промета.

Додатне информације:

Након извештаја о озбиљним и фаталним кардиоваскуларним догађајима, укључујући исхемију миокарда и плућни едем повезан с опстетричком применом, Комитет за процену ризика у области фармаковигиланце (PRAC) при Европској агенцији за лекове (EMA), поново је процењивао однос користи и ризика примене краткоделујућих бета-агониста у опстетричким индикацијама.

Краткоделујући бета-агонисти у оралном облику и у облику супозиторија

Краткоделујући бета-агонисти су повезани са озбиљним и дозно зависним нежељеним догађајима, углавном кардиоваскуларне природе, који су примећени код мајке и фетуса. Не постоји довољно података који иду у прилог користи примене оралних бета-агониста за превенцију превременог порођаја код жена с високим ризиком од превремених контракција материце са једноплодном или близаначком трудноћом. У рандомизованим, контролисаним клиничким студијама није примећено да токолиза има статистички значајан ефекат на перинатални морталитет или морбидитет.

Користи краткоделујућих бета-агониста у оралном облику и у облику супозиторија НЕ превазилазе ризике у опстетричким индикацијама, због чега не смеју више да се примењују. Опстетричке индикације ће бити уклоњене из одобрења свих краткоделујућих бета-агониста који се примењују у оралном облику или у облику супозиторија.

Парентерални краткоделујући бета-агонисти

Парентерални краткоделујући бета-агонисти су ефикасни у брзом опуштању материце. Жене које имају највећу корист од примене токолитика су особе које имају изражене превремене контракције материце/трудова. Постигнуто одлагање превремених контракција материце/трудова може се искористити за спровођење других мера за које се зна да унапређују перинатално здравље. (1, 2)

Слично томе, подржава се примена краткоделујућих бета-агониста у хитним стањима за извођење спољњег окрета при карличној презентацији плода, обзиром на то да ова стања захтевају ограничено трајање примене и минимално дозирање.

PRAC је закључио да користи парентералних облика краткоделујућих бета-агониста превазилазе ризике у опстетричкој индикацији токолизе ако се примењују краткотрајно, максимално 48 сати, за жене између 22. и 37. недеље трудноће и под посебним надзором специјалисте.

У циљу смањења ризика за мајку и фетус, PRAC такође препоручује да се пре примене токолитика изврши одговарајући скрининг пацијенткиња, посебно је важно да мајка и фетус морају бити стално праћени у циљу препознавања раног наступа кардиоваскуларних догађаја и даљег смањивања ризика озбиљног кардиоваскуларног догађаја. Краткоделујући бета-агонисти не смеју да се примењују код жена с анамнезом обољења срца или у стањима у којима се продужење трудноће сматра ризичним за мајку и фетус.

Писмо здравственим радницима у прилогу.

Више информација о овоме можете да погледате на сајту Европске агенције за лекове (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Short-acting_beta-agonists/human_referral_prac_000013.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f).

Подсећамо да здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на лек Националном центру за фармаковигиланцу АЛИМС-а, у складу са Законом о лековима и медицинским средствима и Правилником о начину пријављивања, прикупљања и праћења нежељених реакција на лекове. Образац и поступак пријављивања можете пронаћи у функционалној области „Фармаковигиланца-Пријављивање нежељених реакција на лекове“.

Beograd, 07. novembar 2013.

PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Kratkodelujući beta-agonisti: ograničenje primene u opstetričkim indikacijama

Poštovani,

Nosioci dozvola za lekove **Partusisten[®]** (fenoterol), **koncentrat za rastvor za infuziju**, 0.5 mg/10 ml i **tableta**, 5 mg - Boehringer Ingelheim Serbia d.o.o Beograd i **Gynipral[®]** (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[®] (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[®], tableta, 5 mg i Gynipral[®], 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.

Prijavljivanje 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, odeljak „Farmakovigilanca-Prijavljivanje 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

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
Boehringer Ingelheim Serbia d.o.o Beograd Partusisten®	Dr Branko Popović tel: 011 31 15 960 mob: 063 49 11 25 e-mail: branko.popovic@boehringer-ingelheim.com
Alkaloid d.o.o. Beograd Gynipral®	Dipl. farm. Jelena Pribić tel: 011 36 79 070 mob: 063 45 11 36 e-mail: jprbic@alkaloid.co.rs

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


 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