

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la revocación o modificación, según proceda, de las condiciones de las autorizaciones de comercialización y explicación pormenorizada de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

Conclusiones científicas y motivos para la revocación o modificación, según proceda, de las condiciones de las autorizaciones de comercialización y explicación pormenorizada de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

El CMDh examinó la siguiente recomendación del PRAC, de 5 de septiembre de 2013, relativa a los medicamentos que contienen terbutalina, salbutamol, hexoprenalina, ritodrina, fenoterol e isoxsuprina.

1. Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que contienen terbutalina, salbutamol, hexoprenalina, ritodrina, fenoterol e isoxsuprina efectuada por el PRAC (ver Anexo I)

El 27 de noviembre de 2012, después de evaluar los datos resultantes de las actividades de farmacovigilancia, Hungría informó a la Agencia Europea de Medicamentos, de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, de que consideraba que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen agonistas β -adrenérgicos de acción corta (SABA) autorizados en indicaciones obstétricas ya no era favorable debido a los acontecimientos cardiovasculares notificados. Hungría consideró que era de interés para la Unión remitir la cuestión al PRAC y expresó sus reservas con respecto a la posología y las advertencias reflejadas en la información sobre el producto.

Todos los agonistas β -adrenérgicos de acción corta (también conocidos como β -miméticos), salbutamol, terbutalina, fenoterol, ritodrina, hexoprenalina e isoxsuprina, tienen autorizaciones de comercialización nacionales y se llevan comercializando en la UE desde la década de 1960.

Las indicaciones obstétricas autorizadas de los SABA difieren entre los Estados miembros. Entre dichas indicaciones se incluyen el parto prematuro, la tocólisis (para algunos productos el uso está limitado a semanas de gestación concretas, pero para otros no se especifica un periodo de gestación determinado), la versión cefálica externa y la hipercontractilidad uterina. El fenoterol también incluye usos de urgencia en indicaciones tales como distocias en los periodos de dilatación y expulsión del parto (como hiperactividad o espasmos uterinos que se producen espontáneamente o debido a una obstrucción mecánica o a una sobreestimulación por agentes oxitócicos); asfixia intrauterina (indicada por signos como desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal o acidosis fetal incipiente o moderada); urgencias obstétricas (como prolapso del cordón umbilical o rotura uterina inminente); relajación uterina en indicaciones urgentes como la cesárea. Los comprimidos de isoxsuprina y de hexoprenalina también tienen entre sus indicaciones la «amenaza de aborto» y una posología para la profilaxis del parto. Ambas formulaciones de hexoprenalina también están indicadas para la inmovilización del útero antes, durante y después de un cerclaje.

Durante esta revisión, se han evaluado los datos de estudios clínicos, las notificaciones posteriores a la comercialización y la literatura científica publicada, incluidas las directrices de tratamiento pertinentes. En esta evaluación se han incluido las formulaciones orales, parenterales y rectales (en supositorios). No hay formulaciones para inhalación autorizadas en indicaciones obstétricas.

Seguridad

En las revisiones de seguridad previas se ha señalado el riesgo de isquemia miocárdica asociado al uso de los SABA en indicaciones obstétricas y que estos productos se deben usar con precaución en la

tocólisis y otras indicaciones obstétricas. En esta revisión efectuada por el PRAC se evaluaron todos los datos existentes sobre seguridad en lo relativo a los acontecimientos cardiovasculares cuando se usan en estas indicaciones y el resultado de la revisión se resume a continuación.

Salbutamol

En la revisión de todos los acontecimientos cardiovasculares para el salbutamol se demostró que este medicamento puede inducir acontecimientos adversos cardiovasculares graves que pueden causar la muerte de la madre y del feto. Se identificaron en total 98 notificaciones que incluían acontecimientos cardiovasculares, en su mayoría arritmias cardíacas, como taquicardia o palpitaciones. En dos de las notificaciones de taquicardia, el trastorno empeoró y tuvo un desenlace mortal. Hubo varias notificaciones de edema pulmonar que contribuyó a los acontecimientos y en un caso se notificó edema pulmonar asociado a cardiomegalia, después de tomar un ciclo de comprimidos durante cinco semanas, cuando fracasó la tocólisis. También se notificaron dos casos de tocólisis mantenida solo con supositorios que presentaron edema pulmonar. El PRAC destacó ocho muertes de lactantes, dos de ellas asociadas a edema pulmonar y acontecimientos cardiovasculares. Muchos de estos informes estuvieron asociados al salbutamol intravenoso (IV) y el salbutamol oral; aparentemente este acontecimiento adverso no es específico de una formulación en particular.

Fenoterol

Una revisión de los datos de seguridad del fenoterol demostró que se notificaron con frecuencia acontecimientos cardiovasculares de taquicardia y palpitaciones en los estudios clínicos y se han incluido en la lista de efectos secundarios muy frecuentes del fármaco. En 10 estudios clínicos en los que participaron 425 mujeres embarazadas, se notificaron un caso angina de pecho y otro de arritmia. El TAC no recibió informes de infarto de miocardio ni de arritmias graves en las notificaciones de los ensayos clínicos. Aproximadamente el 9 % de las 425 mujeres de estos ensayos estuvieron expuestas a la formulación oral y aproximadamente el 2 % de los acontecimientos adversos notificados estuvieron asociados a la formulación oral del fármaco. La taquicardia, las palpitaciones y los cambios en la tensión arterial representaron 2/3 de los acontecimientos adversos asociados a la formulación oral.

Terbutalina

Se han evaluado los datos de seguridad de los ensayos clínicos del TAC y los metaanálisis de ensayos clínicos diseñados correctamente. Sin embargo, la información de seguridad que proporcionaron estos datos fue escasa. Hibbard (1996) efectuó un estudio de casos y controles para investigar si existe una asociación entre el tratamiento prolongado con terbutalina oral y la cardiomiopatía periparto. Cuatro pacientes sin patología cardíaca previa presentaron cardiomiopatía periparto durante el tratamiento prolongado con terbutalina oral de distinta duración (9,5-53 días). Después de corregir por posibles variables de confusión, siguió siendo significativa la relación entre el tratamiento prolongado con terbutalina oral para el parto prematuro y la posterior cardiomiopatía periparto.

Los estudios publicados tienen resultados e interpretaciones contradictorios sobre la seguridad de la terbutalina (y los agonistas β -adrenérgicos) en la tocólisis. La presentación de reacciones adversas características de la estimulación de los receptores β está bien documentada y varían entre una molestia leve, pasajera y efectos secundarios cardiovasculares graves que requieren intervención médica rápida, por ejemplo, en caso de arritmia o edema pulmonar. En estos estudios casi no existen datos de muerte de la madre y son muy escasos los datos de desenlaces clínicos adversos del feto (p. ej. taquicardia, hiperinsulinemia).

El TAC identificó ocho casos de muerte neonatal/fetal, incluidos los abortos. La información sobre problemas fetales o neonatales con consecuencias mortales no fue suficiente para extraer conclusiones

sobre su asociación a la exposición intrauterina a la terbutalina. Además, el parto prematuro es un factor de riesgo comprobado de morbilidad y mortalidad neonatal.

Independientemente de ello, se han identificado 18 casos cardiovasculares graves en EudraVigilance que demuestran que, no solo las mujeres predispuestas, sino también las que no lo son han presentado complicaciones cardiovasculares graves, lo que vuelve a señalar la importancia de una estrecha vigilancia médica durante el tratamiento y cuestiona la seguridad de la tocólisis ambulatoria con terbutalina.

Ritodrina

El uso de ritodrina está asociado a riesgos de disfunción cardíaca y pulmonar graves (en raros casos, infarto de miocardio), alteración de la glucemia y de la concentración de potasio sanguíneo, trastornos gastrointestinales, temblores, cefalea y eritema. Más raros han sido los casos de ansiedad, mareo, discrasia sanguínea, rabdomiolisis, reacciones adversas cutáneas graves y choque anafiláctico. La gravedad de los acontecimientos adversos (AA) parece estar directamente asociada a la dosis de ritodrina administrada, pero también a la duración del tratamiento, dado que los AA de mayor potencialidad mortal se produjeron después de una administración prolongada de ritodrina (> 72 horas a meses).

Durante el periodo de 2002-2012, se notificaron un total de 210 casos, incluido al menos un acontecimiento adverso, después del tratamiento con ritodrina. Entre estos casos de acontecimientos adversos con ritodrina se incluyeron casos clínicos bien documentados de la literatura científica y casos registrados por el TAC de notificaciones espontáneas del personal sanitario o las autoridades sanitarias. Con la excepción de las notificaciones de rabdomiolisis y de reacciones adversas cutáneas graves, los casos concordaron en su mayoría con el perfil de seguridad de la ritodrina.

Hexoprenalina

Según los estudios publicados, es muy frecuente que la administración intravenosa de hexoprenalina esté acompañada de la presentación de reacciones adversas. La taquicardia materna es la reacción adversa notificada con mayor frecuencia después de la administración intravenosa de hexoprenalina. También se presentaron con frecuencia hipotensión, palpitaciones, temblor, sofocos, sudoración cefalea y náuseas en la madre. De forma individualizada se han registrado reacciones adversas más graves: se han notificado dolor torácico, disnea, íleo, pérdida de la conciencia, arritmia y también varios informes de casos de edema pulmonar (cuatro en una publicación de Van Iddekinge *et al.*, 1991, una en la base de datos de EV, cuatro en los PSUR). A diferencia de lo que ocurre con otros SABA, no se ha notificado mortalidad materna ni casos de infarto de miocardio después de la administración de hexoprenalina para una tocólisis.

Se dispone de muy pocos datos de seguridad para la hexoprenalina oral. Existe un caso clínico de hemorragia uterina; sin embargo, está confundido por una patología uterina concomitante.

Isoxsuprina

Se resumieron los datos posteriores a la comercialización para la isoxsuprina desde 2000 a 2013; no se notificaron AA graves para el producto IV y se notificaron tres acontecimientos adversos no graves. Para el comprimido oral, se notificaron tres AA graves (pérdida de conciencia, trismo y reacción cutánea grave) y seis AA no graves.

Conclusiones generales sobre la seguridad

Los datos disponibles de todos los SABA considerados en esta revisión (terbutalina, salbutamol, hexoprenalina, ritodrina, fenoterol e isoxsuprina) demuestran que las formulaciones orales y rectales (supositorios) están asociadas a acontecimientos adversos graves y dependientes de la dosis.

Con las formulaciones inyectables hay problemas de seguridad durante el uso prolongado de estos principios activos en el contexto de las indicaciones obstétricas; sin embargo, la administración de formulaciones parenterales puede ser beneficiosa en la indicación obstétrica de tocólisis a corto plazo (48 horas como máximo). El riesgo para la madre y para el feto se puede minimizar cuando son obstetras o médicos con experiencia en el uso de tocolíticos quienes realizan la administración de los principios activos.

En la tocólisis, las formulaciones orales y los supositorios se utilizan para el mantenimiento después de administrar las formas inyectables y, teniendo en cuenta el perfil de seguridad cardiovascular, el PRAC considera que la relación riesgo/beneficio de estos medicamentos ya no es favorable.

Para las formulaciones parenterales, una vez examinados todos los datos disponibles y específicamente los correspondientes al tratamiento del parto prematuro sin complicaciones, el PRAC recomienda que se administren estos principios activos en tratamientos cortos (hasta 48 horas) entre las 22 y las 37 semanas de gestación en las pacientes que no tengan contraindicación médica u obstétrica para el tratamiento tocolítico. Además, se debe dar una directriz específica sobre el método de administración para estas formulaciones inyectables. El tratamiento se debe llevar a cabo en instalaciones equipadas correctamente para realizar una vigilancia continua del estado de salud de la madre y del feto. Se debe administrar lo antes posible después del diagnóstico de parto prematuro y después de la evaluación de la paciente para descartar cualquier contraindicación de uso. En esta evaluación se debe incluir una valoración adecuada del estado cardiovascular de la paciente con vigilancia electrocardiográfica (ECG) durante todo el tratamiento para identificar el inicio temprano de acontecimientos cardiovasculares y minimizar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves. Los SABA no se deben usar en mujeres con antecedentes de cardiopatía o cuando la prolongación del embarazo suponga un peligro por el estado de la madre o el feto. Es esencial que se controle con atención el nivel de hidratación para evitar el riesgo de edema pulmonar de la madre.

Se respalda el uso de los SABA en situaciones de urgencia y para permitir la versión cefálica externa, ya que son usos de duración limitada y de dosificación mínima y, desde una perspectiva de seguridad, estas indicaciones se deben mantener en los países en los que están autorizadas.

Eficacia

El salbutamol, la terbutalina, el fenoterol, la ritodrina, la hexoprenalina y la isoxsuprina están autorizados en indicaciones obstétricas desde la década de 1960.

En esta revisión se analizaron los datos disponibles de los ensayos clínicos, las notificaciones posteriores a la comercialización y la literatura científica. El PRAC identificó limitaciones graves de los datos de eficacia para las formulaciones oral y en supositorios y tomó nota de los nuevos datos disponibles y de los conocimientos médicos actuales sobre el uso de estos productos en indicaciones obstétricas. Una vez considerado el perfil de reacciones adversas cardiovasculares asociado al uso de estos medicamentos en las indicaciones obstétricas, el PRAC concluyó que las presentaciones orales y los supositorios se deben dejar de emplear para inhibir las contracciones uterinas. Algunos de los productos para uso oral o en supositorios mencionados en este procedimiento están autorizados solo en indicaciones obstétricas. La eliminación de estas recomendaciones, de acuerdo con la

recomendación del PRAC, causará la revocación de estas autorizaciones de comercialización. Para estos productos específicos, el PRAC está recomendando la retirada del mercado.

Los datos disponibles demostraron que las formulaciones inyectables son eficaces para inhibir las contracciones uterinas a corto plazo (hasta 48 horas). Para estas indicaciones, entre las que se incluye el tratamiento a corto plazo de la tocólisis sin complicaciones, el PRAC recomendó que los productos parenterales solo se administren para el tratamiento a corto plazo (hasta 48 horas) en las indicaciones obstétricas, en pacientes que se encuentran en las semanas 22 a 37 de gestación. La duración del tratamiento no debe superar las 48 horas, ya que los datos demuestran que el principal efecto de un tratamiento tocolítico es retrasar el parto hasta 48 horas. Este retraso se puede usar para administrar glucocorticoides o para aplicar otras medidas con conocido efecto protector de la salud perinatal. El PRAC recomendó también que el empleo de las formulaciones parenterales de urgencia y para la versión cefálica externa se considere favorable en los países en los que estas indicaciones ya están autorizadas.

Con respecto al periodo de umbral de viabilidad fetal, el PRAC tuvo en cuenta una revisión epidemiológica de intervenciones obstétricas en países europeos (Kollée *et al.*, 2009) y, más recientes, en EE. UU. (Kyser *et al.*, 2012) que indican que comprende desde la semana 22 a la 24. Por lo tanto, para contribuir a optimizar el uso seguro y eficaz, se debe reflejar la edad gestacional en la indicación.

El PRAC concluyó que para las formulaciones inyectables, los beneficios son mayores que los riesgos en condiciones de uso restringidas: estos principios activos se deben administrar en tratamientos cortos (hasta 48 horas) entre las 22 y las 37 semanas de gestación en las pacientes sin contraindicación médica u obstétrica para el tratamiento tocolítico.

Como parte de las medidas de minimización de riesgos, el PRAC propuso indicaciones revisadas para las formulaciones parenterales, que tengan en cuenta todos los datos y dejen claro en qué condiciones se deben indicar estos productos. Se debe contraindicar el uso en pacientes de edad gestacional inferior a las 22 semanas, en pacientes con cardiopatía isquémica previa o que presentan factores de riesgo importantes de cardiopatía isquémica y en pacientes con amenaza de aborto durante el primer y el segundo trimestre de gestación. El Comité también señaló que, en las pacientes que reciben estos medicamentos parenterales, se debe controlar de manera continua la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, el equilibrio hidroelectrolítico, los niveles de glucosa y lactato y los niveles de potasio.

Relación riesgo/beneficio

Teniendo en cuenta lo anterior, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio no es favorable para las formulaciones orales y en supositorios, en vista del conjunto de datos de seguridad disponibles, en especial debido al riesgo de eventos cardiovasculares graves y la eficacia limitada. Por lo tanto, estos medicamentos deben dejar de estar indicados para tratamientos obstétricos. La información sobre el producto para estos medicamentos se debe actualizar en consecuencia; por lo tanto, se deben modificar estas autorizaciones de comercialización. Para los productos con formulaciones oral y en supositorios que solo se utilizan en indicaciones obstétricas, se deben revocar sus autorizaciones de comercialización y se deben retirar del mercado.

Para los medicamentos parenterales que contienen SABA (salbutamol, terbutalina, fenoterol, ritodrina, hexoprenalina e isoxsuprina) en las indicaciones obstétricas, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio es favorable, ya que los beneficios siguen siendo mayores que los riesgos. Para estas indicaciones entre las que se incluye el tratamiento a corto plazo de la tocólisis sin complicaciones, el PRAC recomendó que los productos parenterales solo se administren en tratamientos a corto plazo (hasta 48 horas), en pacientes que se encuentran en las semanas 22 a 37 de gestación. El PRAC recomendó también que el empleo de las formulaciones parenterales de urgencia y para la versión

cefálica externa se considere favorable en los países en los que estas indicaciones ya están autorizadas. Se debe hacer un seguimiento estrecho de los signos de reacciones cardiovasculares adversas durante todo el tratamiento. Se debe contraindicar el uso de medicamentos SABA parenterales en las pacientes en edad gestacional inferior a las 22 semanas, en pacientes con cardiopatía isquémica previa o que presentan factores de riesgo importantes de cardiopatía isquémica y en pacientes con amenaza de aborto durante el primer y el segundo trimestre de gestación. Además, se debe hacer un seguimiento continuo de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, el equilibrio hidroelectrolítico, los niveles de glucosa y lactato y los niveles de potasio.

El Comité concluyó que era necesario establecer nuevas medidas de minimización de riesgos, como informar a los profesionales sanitarios de las nuevas restricciones de uso y de la necesidad de realizar un seguimiento implantadas para garantizar el uso seguro de las formulaciones parenterales en las indicaciones obstétricas y para informar de que la relación riesgo/beneficio de las formulaciones orales y en supositorio es desfavorable en estas indicaciones.

Motivos de la recomendación del PRAC

Considerando que

- El PRAC ha examinado el procedimiento de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE motivado por los datos de farmacovigilancia, para los medicamentos que contienen agonistas β -adrenérgicos de acción corta (SABA) (salbutamol, terbutalina, fenoterol, ritodrina, hexoprenalina e isoxsuprina) en indicaciones obstétricas (ver Anexo I).
- El Comité ha examinado todos los datos disponibles de los estudios clínicos, los estudios farmacoepidemiológicos, la literatura científica publicada y la experiencia posterior a la comercialización de los medicamentos que contienen agonistas β -adrenérgicos de acción corta (SABA) (salbutamol, terbutalina, fenoterol, ritodrina, hexoprenalina e isoxsuprina) en indicaciones obstétricas.
- El Comité considera que los beneficios de las formulaciones parenterales de los medicamentos que contienen agonistas β -adrenérgicos de acción corta (SABA) (salbutamol, terbutalina, fenoterol, ritodrina, hexoprenalina e isoxsuprina) siguen siendo mayores que los riesgos en las indicaciones obstétricas para tratamientos a corto plazo de la tocólisis sin complicaciones.
- El Comité también señaló que los productos parenterales solo se deben administrar para el tratamiento a corto plazo (hasta 48 horas) en las indicaciones obstétricas, en pacientes que se encuentran en las semanas 22 a 37 de gestación. Se debe hacer un seguimiento estrecho de los signos de reacciones cardiovasculares adversas durante todo el tratamiento.
- El Comité consideró que, en vista de los datos de seguridad actualmente disponibles, para mantener una relación riesgo/beneficio favorable, estos medicamentos parenterales que contienen SABA (salbutamol, terbutalina, fenoterol, ritodrina, hexoprenalina e isoxsuprina) deben estar contraindicados en las pacientes con una edad gestacional inferior a las 22 semanas, en las pacientes con cardiopatía isquémica previa o con factores de riesgo importantes de cardiopatía isquémica y en las pacientes con amenaza de aborto durante el primer y el segundo trimestre de gestación. El Comité también señaló que, en las pacientes que reciben estos medicamentos parenterales, se deben controlar, de manera continua durante todo el tratamiento, la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, el equilibrio hidroelectrolítico, los niveles de glucosa y lactato y los niveles de potasio.
- Para las formulaciones orales y en supositorios, teniendo en cuenta todos los datos de seguridad disponibles, en especial los relativos al riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves y la gran escasez de datos de eficacia, el PRAC concluyó, de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE que la relación riesgo/beneficio no es favorable y que, por lo tanto, estos medicamentos deben dejar de estar indicados para tratamientos obstétricos.
- El Comité concluyó que se necesitaban más medidas de minimización de riesgos, como por ejemplo, informar a los profesionales sanitarios de los resultados de la revisión y acerca del uso seguro de las formulaciones parenterales en las indicaciones obstétricas.

Por lo tanto, de conformidad con los artículos 31 y 32 de la Directiva 2001/83/CE, el PRAC recomienda la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización o la revocación, según proceda, para todos los medicamentos a los que se hace referencia en el Anexo I y para los que se explican las modificaciones a la información del producto en el Anexo III de la recomendación.

- a. Para las formulaciones orales y en supositorios que solo están autorizadas en las indicaciones que se propone eliminar (de conformidad con los cambios en la información sobre el producto indicadas en el Anexo III), se deben revocar las autorizaciones de comercialización y se deben retirar del mercado antes de que se cumplan los plazos previstos. Las condiciones de la revocación de las autorizaciones de comercialización de estos productos, según proceda, se indican en el Anexo IV.
- b. El resto de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen SABA (salbutamol, terbutalina, fenoterol, ritodrina, hexoprenalina e isoxsuprina) indicados para la tocólisis y otras indicaciones obstétricas (ver Anexo I) se deben modificar (de conformidad con los cambios de la información sobre el producto expuestos en el Anexo III).
- c. Todos los titulares de la autorización de comercialización deben adoptar medidas de minimización de riesgos.

2. Explicación pormenorizada de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

Después de analizar la recomendación del PRAC, el CMDh aceptó las conclusiones científicas generales y los motivos de la recomendación. Sin embargo, el CMDh consideró que era necesario hacer un pequeño cambio en la redacción de las condiciones de las autorizaciones de comercialización (Anexo IV). El CMDh propuso acortar el tiempo para la retirada de los productos que solo tengan indicaciones obstétricas sujetos a la revocación, para asegurar una pronta intervención de los productos sin autorización de comercialización.

Acuerdo del CMDh

El CMDh, después de considerar la recomendación del PRAC de fecha 5 de septiembre 2013, de conformidad con los artículos 107k(1) y (2) de la Directiva 2001/83/CE, llegó a un acuerdo sobre la modificación o la revocación, según proceda, de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen terbutalina, salbutamol, hexoprenalina, ritodrina, fenoterol e isoxsuprina, cuyas secciones correspondientes del Resumen de las Características del Producto y el prospecto se incluyen en el Anexo III y conforme a las condiciones expuestas en el Anexo IV.

El calendario para aplicar las medidas del acuerdo se presenta en el Anexo V.