

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a revogação ou alteração,
conforme aplicável, dos termos das autorizações de introdução no mercado
e explicação detalhada das diferenças relativamente à recomendação do
PRAC**

Conclusões científicas e fundamentos para a revogação ou alteração, conforme aplicável, dos termos das autorizações de introdução no mercado e explicação detalhada para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC (Comité de Avaliação dos Riscos em Farmacovigilância)

O CMDh teve em consideração a recomendação do PRAC, de 5 de setembro de 2013, a seguir apresentada, relativamente aos medicamentos contendo terbutalina, salbutamol, hexoprenalina, ritodrina, fenoterol e isoxsuprina:

1. Resumo da avaliação científica dos medicamentos contendo terbutalina, salbutamol, hexoprenalina, ritodrina, fenoterol e isoxsuprina pelo PRAC (ver Anexo I)

Em 27 de novembro de 2012, na sequência da avaliação de dados provenientes de atividades de farmacovigilância, a Hungria informou a Agência Europeia de Medicamentos, ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, de que, à luz dos acontecimentos cardiovasculares notificados, considerava que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo agonistas beta de curta duração (*short-acting beta-agonists* - SABA) autorizados em indicações obstétricas se tornou desfavorável. A Hungria considerou ser do interesse da União remeter o assunto para o PRAC e manifestou preocupações relativamente à posologia e às advertências contidas na informação do medicamento.

Os agonistas beta de curta duração (SABA) (também conhecidos como beta-miméticos) salbutamol, terbutalina, fenoterol, ritodrina, hexoprenalina e isoxsuprina são fármacos autorizados por procedimento nacionais, que existem no mercado da UE desde a década de 1960.

As indicações obstétricas autorizadas para os SABA diferem entre os diversos Estados-Membros. As indicações obstétricas autorizadas incluem parto prematuro, tocolise (no caso de alguns medicamentos, a utilização está restringida a semanas específicas da gestação mas, no caso de outros, não é indicado qualquer período de gestação específico), manobra de versão cefálica externa (VCE) e hipercontratibilidade uterina. O fenoterol inclui também descrições de usos de emergência em indicações como distocias nas fases de dilatação e expulsão do trabalho de parto (como hiperatividade ou espasmos uterinos com ocorrência espontânea ou em resultado de obstrução mecânica ou sobre-estimulação por agentes oxitócicos), asfixia intrauterina (conforme indicado por sinais como desacelerações da frequência cardíaca fetal ou acidose fetal incipiente a moderada), emergências obstétricas (como prolapso do cordão ou rutura uterina iminente) e relaxamento uterino em indicações agudas, como cesariana. Os comprimidos de isoxsuprina e hexoprenalina incluem também «ameaça de aborto» nas indicações e uma posologia para a profilaxia do trabalho de parto. Ambas as formulações da hexoprenalina estão igualmente indicadas para a imobilização do útero antes, durante e após a cirurgia de cerclagem.

Na revisão avaliaram-se dados provenientes de estudos clínicos, notificações pós-comercialização no mercado e literatura publicada, incluindo normas orientadoras pertinentes para o tratamento. A avaliação incluiu formulações orais, parentéricas e em supositório. Não existem formulações para inalação autorizadas nas indicações obstétricas.

Segurança

Em revisões de segurança anteriores foi salientado o risco de isquemia do miocárdio associada à utilização de SABA em indicações obstétricas, e o facto de estes medicamentos deverem ser utilizados com precaução no quadro da tocolise e outras indicações obstétricas. A revisão efetuada pelo PRAC avaliou todos os dados existentes em termos de segurança dos acontecimentos cardiovasculares nestas indicações, sendo que o resultado da revisão é resumido abaixo.

Salbutamol

A revisão de todos os acontecimentos cardiovasculares relativamente ao salbutamol demonstrou que este fármaco pode induzir acontecimentos cardiovasculares adversos graves, os quais podem resultar na morte da mãe e/ou do feto. Foi identificado um total de 98 notificações relacionadas com acontecimentos cardiovasculares, na sua maioria arritmias cardíacas, tais como taquicardia ou palpitações. Duas das taquicardias notificadas agravaram-se e foram fatais. Houve registo de diversas notificações de edema pulmonar que contribuiu para os acontecimentos, sendo que um caso consistiu em edema pulmonar associado a cardiomegalia, após um tratamento com comprimidos durante cinco semanas quando a tocolise falhou. Em dois casos de tocolise mantida apenas com supositórios, foi notificada a ocorrência de desenvolvimento de edema pulmonar. O PRAC registou oito ocorrências fatais em fetos, duas das quais em associação com edema pulmonar e acontecimentos cardiovasculares. Um grande número dos acontecimentos notificados ocorreu em associação tanto com salbutamol intravenoso (i.v.) como com salbutamol oral; este acontecimento adverso parece não ser específico de uma formulação em particular.

Fenoterol

Uma revisão dos dados de segurança relativamente ao fenoterol demonstrou a notificação frequente dos acontecimentos cardiovasculares taquicardia e palpitações em estudos clínicos, estando listados como efeitos secundários muito frequentes do fármaco. Em 10 estudos clínicos que incluíram 425 mulheres grávidas, foi notificada a ocorrência de angina de peito e arritmia, cada um apenas em um caso. Nas notificações de ensaios clínicos disponibilizadas ao titular da AIM, não foi notificada a ocorrência de enfarte do miocárdio ou arritmias graves. Cerca de 9 % das 425 mulheres incluídas nestes ensaios foram expostas à formulação oral e cerca de 2 % dos acontecimentos adversos notificados foram associados à formulação oral do medicamento. Taquicardia, palpitações e alterações da tensão arterial representaram cerca de 2/3 dos acontecimentos adversos associados à formulação oral.

Terbutalina

Foram avaliados dados de segurança de ensaios clínicos e meta-análises de ensaios clínicos devidamente concebidos do titular da AIM. Contudo, estes dados forneceram apenas informações de segurança limitadas. Hibbard (1996) realizou um estudo de caso-controlo para determinar a possível existência de uma associação entre a utilização de terbutalina oral a longo prazo e a ocorrência de cardiomiopatia *peripartum*. Quatro doentes sem patologia cardíaca preexistente desenvolveram cardiomiopatia *peripartum* durante a toma prolongada de terbutalina oral com diversas durações do tratamento (9,5-53 dias). Mesmo após a correção de variáveis de confundimento, continuou a ser significativa a relação existente entre a terapêutica de terbutalina oral de longa duração para o trabalho de parto prematuro e a subsequente cardiomiopatia *peripartum*.

Estudos publicados apresentam resultados e interpretações contraditórios relativamente à segurança da terbutalina (e agonistas beta) na tocolise. A ocorrência de efeitos adversos típicos característicos da estimulação dos recetores beta está bem documentada, sendo que estes variam entre desconforto ligeiro e transitório e efeitos secundários cardiovasculares graves que exigem uma intervenção médica imediata como, por exemplo, no caso de arritmias ou edema pulmonar. Nestes estudos, não existem

praticamente quaisquer evidências de morte materna e são muito limitados os dados relativos a resultados fetais adversos (por exemplo, taquicardia ou hiperinsulinemia).

O titular da AIM identificou oito casos de morte neonatal/fetal, incluindo abortos. As informações relativas a patologias fetais fatais ou neonatais não foram suficientes para se chegar a qualquer conclusão quanto à associação com a exposição intrauterina à terbutalina. Além disso, o parto prematuro constitui um fator de risco estabelecido de morbidade e mortalidade neonatais.

Independentemente deste facto, foram identificados 18 casos cardiovasculares graves no sistema EudraVigilance que demonstram que não apenas as participantes com predisposição, mas também as saudáveis, desenvolveram complicações cardiovasculares graves. Mais uma vez, este facto coloca a tónica na importância de uma vigilância médica apertada durante a terapêutica e questiona a segurança do tratamento da tocolise em ambulatório com terbutalina.

Ritodrina

A utilização de ritodrina está associada a riscos de disfunção cardíaca e pulmonar significativa (raramente enfarte do miocárdio), alteração dos níveis glicémicos e da concentração de potássio no sangue, distúrbios gastrointestinais, tremores, dor de cabeça e eritema. Mais raramente, foram descritos casos de ansiedade, tonturas, discrasias sanguíneas, rabdomiólise, reações cutâneas adversas graves (*severe cutaneous adverse reactions* - SCAR) e choque anafilático. A gravidade dos acontecimentos adversos parece estar diretamente relacionada com a dose de ritodrina administrada à doente, mas também com a duração do tratamento, considerando que a maioria dos acontecimentos adversos potencialmente fatais ocorreu após uma administração prolongada da ritodrina (>72h a meses).

Durante o período 2002-2012, foi notificado um total de 210 casos, incluindo pelo menos um acontecimento adverso após o tratamento com a ritodrina. Estes casos de acontecimentos adversos na terapêutica com ritodrina incluíram tanto notificações de casos devidamente documentados da literatura como casos registados pelo titular da AIM a partir de notificações espontâneas dos profissionais de saúde ou das autoridades de saúde. Salvo as notificações de rabdomiólise e SCAR, os casos estiveram essencialmente em conformidade com o perfil de segurança conhecido da ritodrina.

Hexoprenalina

De acordo com os estudos publicados, a administração intravenosa da hexoprenalina está muito frequentemente associada à ocorrência de reações adversas medicamentosas. A taquicardia materna é a reação adversa notificada com mais frequência após a administração intravenosa de hexoprenalina. Foi igualmente frequente a ocorrência de hipotensão, palpitações, tremores, rubores, sudção, dor de cabeça e náuseas maternas. Registaram-se individualmente reações adversas medicamentosas mais graves: dor torácica, dispneia, íleo, perda de consciência, arritmia e também diversas notificações de casos de edema pulmonar (quatro numa publicação da autoria de Iddekinge *et al.*, 1991, um na base de dados EV e quatro no RPS). Ao contrário de outros SABA, não foi notificada qualquer fatalidade materna nem qualquer caso de enfarte do miocárdio após a administração da hexoprenalina para a tocolise.

No caso da hexoprenalina oral, são muito poucos os dados de segurança existentes. Existe a notificação de um caso de hemorragia uterina, com, no entanto, uma patologia uterina concomitante constituindo um fator de confundimento.

Isoxsuprina

De 2000 a 2013, foram resumidos dados de pós-comercialização no mercado relativamente à isoxsuprina. Não foram notificados acontecimentos adversos graves para o medicamento i.v. e foram notificados três acontecimentos não graves. Relativamente ao comprimido oral, foram notificados três acontecimentos adversos graves (perda de consciência, trismo e uma reação cutânea grave) e seis acontecimentos adversos não graves no caso do comprimido.

Conclusões gerais de segurança

Com base em todos os dados disponíveis para todos os SABA incluídos nesta revisão (terbutalina, salbutamol, hexoprenalina, ritodrina, fenoterol e isoxsuprina), existem evidências de que as formulações orais e em supositórios estão associadas a acontecimentos adversos graves e dependentes da dose.

Com as formulações injetáveis, existem problemas de segurança durante a utilização prolongada destas substâncias ativas no contexto das indicações obstétricas. Contudo, podem existir benefícios na administração de curta duração (máximo de 48 horas de formulações parentéricas na indicação obstétrica de tocolise. O risco para a mãe e para o feto pode ser minimizado se as substâncias ativas forem administradas por obstetras/médicos com experiência na utilização de agentes tocolíticos.

As formulações orais e os supositórios são usados para a manutenção na tocolise após a administração de formas injetáveis e, tendo em conta o perfil de segurança cardiovascular, o PRAC considera que estes medicamentos deixaram de apresentar uma relação benefício-risco favorável.

No caso das formulações parentéricas, o PRAC, tendo considerado todos os dados disponíveis e, mais especificamente, para o controlo do trabalho de parto prematuro sem complicações, recomenda a administração destas substâncias ativas para o tratamento de curta duração (até 48 horas), entre as 22 e as 37 semanas de gestação, em doentes sem contraindicação médica ou obstétrica à terapêutica tocolítica. Adicionalmente, devem ser fornecidas diretrizes específicas relativamente ao modo de administração para estas formulações injetáveis. O tratamento deve ser efetuado em instalações adequadamente equipadas para garantir uma monitorização contínua do estado de saúde da mãe e do feto. Estes medicamentos devem ser administrados logo que possível após o diagnóstico de trabalho de parto prematuro e após a avaliação da doente para eliminar quaisquer contraindicações de utilização. A avaliação deve incluir uma avaliação adequada do estado cardiovascular da doente, com monitorização por eletrocardiograma (ECG) ao longo do tratamento, para identificar o início precoce dos acontecimentos cardiovasculares e reduzir ao máximo o risco de um acontecimento cardiovascular grave. Os SABA não devem ser utilizados em mulheres com antecedentes de doença cardíaca ou em caso de doenças da mãe ou do feto nas quais o prolongamento da gravidez constitui um perigo. É essencial um controlo cuidadoso do nível de hidratação para evitar o risco de edema pulmonar materno.

A utilização de SABA em condições de emergência e para permitir a manobra de versão cefálica externa é suportada, dado que reflete a duração limitada de utilização e dosagem mínima e, de um ponto de vista de segurança, estas indicações devem ser mantidas, quando autorizadas.

Eficácia

O salbutamol, a terbutalina, o fenoterol, a ritodrina, a hexoprenalina e a isoxsuprina estão autorizados em indicações obstétricas desde a década de 1960.

Esta revisão teve em conta dados disponibilizados em ensaios clínicos, notificações de pós-comercialização e literatura. O PRAC identificou limitações graves nos dados da eficácia para as

formulações orais e em supositórios e teve em conta as novas evidências disponíveis e/ou conhecimentos médicos atuais relativos à utilização destes medicamentos para indicações obstétricas. Tendo considerado o perfil de reações cardiovasculares adversas associado à utilização destes medicamentos em indicações obstétricas, o PRAC concluiu que as formas orais e os supositórios devem deixar de ser utilizados para suprimir as contrações do útero. Alguns dos medicamento para utilização por via oral ou supositórios referidos neste procedimento só estão autorizados em indicações obstétricas. A supressão dessas indicações em conformidade com a recomendação do PRAC resultará na revogação destas autorizações de introdução no mercado. No caso desses medicamentos específicos, o PRAC recomenda a sua retirada do mercado.

Os dados disponíveis demonstraram que as formas injetáveis são eficazes na supressão das contrações do trabalho de parto, a curto prazo (até 48 horas). Nestas indicações, que incluem o tratamento de curta duração da tocolise sem complicações, o PRAC recomendou a administração dos medicamentos parentéricos apenas para o tratamento de curta duração (até 48 horas) das indicações obstétricas, em doentes entre as 22 e as 37 semanas de gestação. A duração do tratamento não deve exceder 48 horas, na medida em que os dados mostram que o principal efeito da terapêutica tocolítica é um adiamento do parto até um máximo de 48 horas. Este adiamento pode ser aproveitado para administrar glucocorticoides ou para implementar outras medidas conhecidas destinadas a melhorar a saúde perinatal. O PRAC recomendou também que a utilização das formulações parentéricas para a VCE e em emergência é considerada favorável quando estas indicações já se encontram autorizadas.

Relativamente à janela da viabilidade gestacional mais baixa, o PRAC teve em conta uma revisão epidemiológica de intervenções obstétricas em países europeus (Kollée *et al.*, 2009) e, mais recentemente, nos EUA (Kyser *et al.*, 2012), que sugere que se situa entre as 22 e as 24 semanas. Por conseguinte, para ajudar a otimizar uma utilização segura e eficaz, a idade gestacional deve estar refletida na indicação.

O PRAC concluiu que os benefícios das formas injetáveis foram superiores aos riscos cardiovasculares em condições de utilização restrita: estas substâncias ativas devem ser administradas para o tratamento de curta duração (até 48 horas), entre as 22 e as 37 semanas de gestação, em doentes sem contraindicação médica ou obstétrica à terapêutica tocolítica.

Enquanto parte das medidas de minimização dos riscos, o PRAC propôs indicações revistas para as formulações parentéricas tendo em conta todos os dados e clarificando as patologias para as quais estes medicamentos estão indicados. A utilização deve ser contraindicada em doentes com uma idade gestacional inferior a 22 semanas, doentes com doença cardíaca isquémica preexistente, doentes com fatores de risco significativos para doença cardíaca isquémica e doentes com ameaça de aborto durante o primeiro e o segundo trimestres de gestação. O Comité sublinhou ainda que, no caso das doentes a receberem estes medicamentos parentéricos, a tensão arterial e a frequência cardíaca, o equilíbrio de eletrólitos e fluidos e os níveis de glicose, lactato e potássio devem ser continuamente monitorizados.

Relação benefício-risco

Considerando o referido acima, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício não é favorável para as formulações orais e em supositórios, tendo em conta os dados de segurança globalmente disponíveis, sobretudo relativamente ao risco de acontecimentos cardiovasculares graves e a eficácia limitada. Por conseguinte, estes medicamentos devem deixar de ser indicados na indicação terapêutica obstétrica. A informação do medicamento para estes medicamentos deve ser atualizada em conformidade; por conseguinte, estas autorizações de introdução no mercado devem ser alteradas. As autorizações de introdução no mercado dos medicamentos para os quais as formulações orais e em supositórios só são

utilizadas em indicações obstétricas devem ser revogadas e os referidos medicamentos retirados do mercado.

Relativamente aos medicamentos parentéricos contendo SABA (salbutamol, terbutalina, fenoterol, ritodrina, hexoprenalina e isoxsuprina) nas indicações obstétricas, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício é favorável, na medida em que os benefícios continuam a ser superiores aos riscos. Nestas indicações, que incluem o tratamento de curta duração da tocolise sem complicações, o PRAC recomendou a administração dos medicamentos parentéricos apenas para o tratamento de curta duração (até 48 horas) em doentes entre as 22 e as 37 semanas de gestação. O PRAC considerou também que a utilização das formulações parentéricas para a VCE e em emergência é considerada favorável quando estas indicações já se encontram autorizadas. As doentes devem ser cuidadosamente monitorizadas para sinais de reações cardiovasculares adversas ao longo do tratamento. Os medicamentos SABA por via parentérica devem ser contraindicados em doentes com uma gestação inferior a 22 semanas, doentes com doença cardíaca isquémica preexistente, doentes com fatores de risco significativos para doença cardíaca isquémica e doentes com ameaça de aborto durante o primeiro e o segundo trimestres de gestação. Além disso, a tensão arterial e a frequência cardíaca, o equilíbrio de eletrólitos e fluidos e os níveis de glicose, lactato e potássio devem ser continuamente monitorizados.

O Comité concluiu serem necessárias medidas adicionais de minimização dos riscos para informar os profissionais de saúde das novas restrições de utilização e requisitos de monitorização introduzidos, para garantir uma utilização segura das formulações parentéricas nas indicações obstétricas e informar da relação benefício-risco desfavorável das formulações orais e em supositórios nestas indicações.

Fundamentos da recomendação do PRAC

Considerando que:

- o PRAC teve em conta o procedimento ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância para os medicamentos contendo agonistas beta de curta duração (SABA) (salbutamol, terbutalina, fenoterol, ritodrina, hexoprenalina e isoxsuprina) nas indicações obstétricas (ver Anexo I);
- o Comité reviu todos os dados disponíveis derivados de estudos clínicos, estudos farmacoepidemiológicos, literatura publicada e experiência de pós-comercialização no mercado relativamente à segurança dos medicamentos contendo agonistas beta de curta duração (SABA) (salbutamol, terbutalina, fenoterol, ritodrina, hexoprenalina e isoxsuprina) nas indicações obstétricas;
- o Comité considera que os benefícios das formulações parentéricas dos medicamentos contendo agonistas beta de curta duração (SABA) (salbutamol, terbutalina, fenoterol, ritodrina, hexoprenalina e isoxsuprina) continuam a ser superiores aos riscos nas indicações obstétricas do tratamento de curta duração da tocolise sem complicações;
- adicionalmente, o Comité sublinhou que os medicamentos parentéricos só devem ser administrados para o tratamento de curta duração (até 48 horas) das indicações obstétricas em doentes entre as 22 e as 37 semanas de gestação. As doentes devem ser cuidadosamente monitorizadas para sinais de reações cardiovasculares adversas ao longo do tratamento;
- o Comité considerou que, tendo em conta os dados de segurança atualmente disponíveis, para manter uma relação benefício-risco favorável, estes medicamentos contendo SABA parentéricos (salbutamol, terbutalina, fenoterol, ritodrina, hexoprenalina e isoxsuprina) devem ser contraindicados em doentes com uma idade gestacional inferior a 22 semanas, doentes com doença cardíaca isquémica preexistente, doentes com fatores de risco significativos para doença cardíaca isquémica e doentes com ameaça de aborto durante o primeiro e o segundo trimestres de gestação. O Comité sublinhou ainda que, no caso das doentes a receberem estes medicamentos parentéricos, a tensão arterial e a frequência cardíaca, o equilíbrio de eletrólitos e fluidos e os níveis de glicose, lactato e potássio devem ser monitorizados ao longo do tratamento;
- relativamente às formulações orais e em supositórios, considerando os dados globais de segurança disponíveis, em particular relativamente ao risco de acontecimentos cardiovasculares graves, e os dados de eficácia extremamente limitados, o PRAC concluiu, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, que a relação benefício-risco não é favorável e que, por conseguinte, estes medicamentos devem deixar de ser indicados na indicação obstétrica terapêutica;
- o Comité concluiu serem necessárias medidas adicionais de minimização dos riscos, como informações destinadas aos profissionais de saúde, para informá-los do resultado da revisão e da utilização segura das formulações parentéricas nas indicações obstétricas,

o PRAC recomenda, por conseguinte, em conformidade com artigos 31.º e 32.º da Diretiva 2001/83/CE, a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado ou a sua revogação, conforme aplicável, para todos os medicamentos referidos no Anexo I para os quais as alterações a nível da informação do medicamento se encontram estabelecidas no Anexo III da recomendação, da seguinte forma:

- a. as formulações orais e em supositórios que só estão autorizados nas indicações que se propõe suprimir (de acordo com as alterações na informação do medicamento estabelecida no Anexo III) devem ser revogadas e os medicamentos em questão devem ser retirados do mercado nos prazos indicados. As condições para a revogação das autorizações de introdução no mercado destes medicamentos, conforme aplicável, estão estabelecidas no Anexo IV;
- b. todas as outras autorizações de introdução no mercado dos medicamentos contendo SABA (salbutamol, terbutalina, fenoterol, ritodrina, hexoprenalina e isoxsuprina) indicados para a tocolise e outras indicações obstétricas (ver Anexo I) devem ser alteradas (de acordo com as alterações da informação do medicamento estabelecidas no Anexo III);
- c. todos os titulares das autorizações de introdução no mercado devem implementar medidas de minimização dos riscos.

2. Explicação detalhada das diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Tendo examinado a recomendação do PRAC, o CMDh concordou com a globalidade das conclusões científicas e dos fundamentos da recomendação. Considerou ser necessária, contudo, uma alteração menor na redação proposta das condições das autorizações de introdução no mercado (Anexo IV). O CMDh propôs encurtar o período de tempo para a recolha dos medicamentos apenas com indicações obstétricas e aos quais se aplica a revogação, para garantir a tomada de ação imediata em medicamentos sem autorização de introdução no mercado.

Acordo do CMDh

O CMDh, tendo examinado a recomendação do PRAC datada de 5 de setembro de 2013, e nos termos do n.º 1 e 2 do artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE, chegou a acordo quanto à alteração ou revogação, conforme aplicável, dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos contendo terbutalina, salbutamol, hexoprenalina, ritodrina, fenoterol e isoxsuprina, relativamente aos quais as secções pertinentes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo se encontram estabelecidas no Anexo III, sujeitas às condições referidas no Anexo IV.

O calendário de implementação do acordo é apresentado no Anexo V.