



## **INFORME TÉCNICO DIGEMID-DAUM-SEMTS/MINSA**

<b>Proceso:</b>	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al PNUME

### **I. Datos de la solicitud**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Carbetocina 100 mcg/mL inyectable
<b>Indicación específica:</b>	Prevención de Hemorragia Post parto por atonía uterina post cesárea con anestesia epidural o raquídea.
<b>Institución que lo solicita:</b>	Instituto Nacional Materno Perinatal.
<b>Número de casos anuales:</b>	8,417 parto en total el 40.1% fueron cesáreas con 30% de partos complicados

### **II. Datos del medicamento**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Carbetocina
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Carbetocina 100 mcg/ml
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	01 Registro sanitario con el nombre comercial Duratocin
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Oxitocina 10UI/ml inyectable x 1ml

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Octubre 2015.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso octubre 2015.

### III. Información que soporte la relevancia para la salud pública<sup>3</sup>

La hemorragia posparto (HPP) se define comúnmente como una pérdida de sangre de 500 ml o más en el término de 24 horas después del parto, mientras que la HPP grave se define como una pérdida de sangre de 1000 ml o más dentro del mismo marco temporal. La HPP afecta a, aproximadamente, el 2 % de todas las mujeres parturientas: Está asociada no solo a casi un cuarto de todas las defunciones maternas en todo el mundo, sino que también es la causa principal de mortalidad materna en la mayoría de los países de ingresos bajos. La HPP es un factor significativo que contribuye a la morbilidad materna grave y a la discapacidad a largo plazo, así como a una serie de otras enfermedades maternas graves generalmente asociadas con la pérdida considerable de sangre, incluidos el shock y la disfunción orgánica.

La atonía uterina es la causa más común de HPP, pero el traumatismo genital (es decir, laceraciones vaginales o cervicales), la rotura uterina, el tejido placentario retenido o trastornos de coagulación maternos también pueden provocar HPP. Si bien la mayoría de las mujeres que tienen complicaciones por HPP no tienen factores de riesgo clínicos ni antecedentes identificables, la gran multiparidad y la gestación múltiple están asociadas con un mayor riesgo de sangrado después del parto. La HPP puede verse agravada por anemia preexistente y, en dichos casos, la pérdida de un volumen de sangre menor, de todos modos, puede provocar secuelas clínicas adversas.

Durante la segunda mitad del siglo XX, un paquete de intervenciones realizado durante el alumbramiento se convirtió en la piedra angular de la prevención de la HPP. Este método pasó a ser conocido como “conducta activa en el alumbramiento” y consistía inicialmente de los siguientes componentes: La administración de un agente uterotónico profiláctico después del nacimiento de un neonato, el pinzamiento y el corte temprano del cordón umbilical y la tracción controlada del cordón umbilical. El masaje uterino también se incluye con frecuencia como parte de la conducta activa en el alumbramiento. A diferencia de la conducta activa, la conducta expectante implica esperar la aparición de signos de separación de la placenta y permite que la placenta sea expulsada en forma espontánea o con la ayuda de la estimulación de los pezones o la gravedad. En comparación con la conducta expectante, la conducta activa en el alumbramiento está asociada con una reducción considerable en la frecuencia de HPP.

Por lo general, se supone que mediante la prevención y el tratamiento de la HPP, la mayoría de las muertes asociadas con la HPP podrían evitarse. Por lo tanto, la prevención y el tratamiento de la HPP son pasos vitales para mejorar la atención de la salud de las mujeres durante el parto.

### IV. Profilaxis

#### Guías de Práctica Clínica

La guía de la OMS para la *prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto (HPP) (2012)*<sup>3</sup> recomiendan:

1. El uso de agentes uterotónicos para la prevención de la HPP durante el alumbramiento, para todos los partos.
2. La oxitocina (10 UI, IV/IM) es el uterotónico recomendado para la prevención de la HPP.
3. En los lugares en los que no se dispone de oxitocina, se recomienda el uso de otros agentes uterotónicos inyectables (si resulta apropiado, ergometrina/metilergometrina

<sup>3</sup> Organización Mundial de la Salud. (OMS). Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto. 2012

- o la combinación farmacológica fija de oxitocina y ergometrina) o misoprostol oral (600 µg).
4. En los lugares en los que no se dispone de parteras capacitadas y no se dispone de oxitocina, se recomienda la administración de misoprostol (600 µg VO) por personal sanitario de la comunidad y personal de la salud para la prevención de la HPP.
  5. En los lugares en los que las parteras capacitadas están presentes, se recomienda la Tracción Controlada del cordón umbilical (TCC) para los partos vaginales si el prestador de salud y la mujer parturienta consideran importantes una pequeña reducción de la pérdida de sangre y una pequeña reducción de la duración del alumbramiento. En los lugares en los que no se dispone de parteras capacitadas, no se recomienda la TCC.
  6. Se recomienda el pinzamiento tardío del cordón umbilical (realizado entre 1 y 3 minutos después del parto) para todos los partos, al mismo tiempo que se comienza la atención esencial simultánea del recién nacido.
  7. No se recomienda el pinzamiento temprano del cordón umbilical (<1 minuto después del parto), a menos que el neonato presente asfixia y deba ser trasladado de inmediato para la reanimación.
  8. No se recomienda el masaje uterino sostenido como intervención para prevenir la HPP en las mujeres que han recibido oxitocina profiláctica.
  9. Se recomienda la evaluación abdominal posparto del tono uterino para la identificación temprana de atonía uterina para todas las mujeres.
  10. La oxitocina (IV o IM) es el uterotónico recomendado para la prevención de la HPP en la cesárea. (Recomendación fuerte, pruebas científicas de calidad moderada).
  11. La TCC es el método recomendado para la extracción de la placenta en la cesárea.

#### Recuadro 1: Recomendaciones para la prevención de la HPP: agentes uterotónicos

1. Se recomienda el uso de agentes uterotónicos para la prevención de la HPP durante el alumbramiento, para todos los partos. (Recomendación fuerte, pruebas científicas de calidad moderada)
2. La oxitocina (10 UI, IV/IM) es el uterotónico recomendado para la prevención de la HPP. (Recomendación fuerte, pruebas científicas de calidad moderada)
3. En los lugares en los que no se dispone de oxitocina, se recomienda el uso de otros agentes uterotónicos inyectables (por ejemplo, ergometrina/metilergometrina o la combinación farmacológica fija de oxitocina y ergometrina) o misoprostol oral (600 µg). (Recomendación fuerte, pruebas científicas de calidad moderada)
4. En los lugares en los que hay ausencia de parteras capacitadas y no se dispone de oxitocina, se recomienda la administración de misoprostol (600 µg VO) por personal sanitario de la comunidad y personal de la salud lego para la prevención de la HPP. (Recomendación fuerte, pruebas científicas de calidad moderada)

#### Observaciones

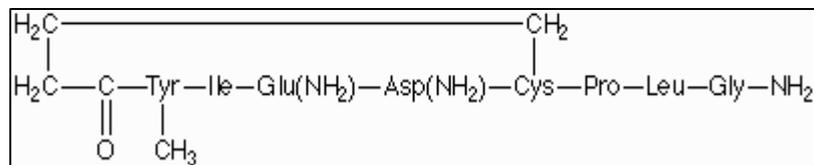
- Las comparaciones disponibles son limitadas, pero una diferencia significativa entre los beneficios de la oxitocina y la ergometrina es poco probable. Estas recomendaciones destacan la importancia de evitar los efectos adversos de la ergometrina y suponen un beneficio similar del uso de oxitocina y ergometrina para la prevención de la HPP.
- Se debe tener precaución si se eligen derivados del cornezuelo de centeno para la prevención de la HPP, dado que estos medicamentos tienen contraindicaciones claras en las mujeres con trastornos hipertensivos. Por lo tanto, probablemente sea más seguro evitar el uso de derivados del cornezuelo de centeno en poblaciones no sometidas a pruebas de detección.
- El misoprostol (600 µg VO) fue considerado por el GDG como un fármaco eficaz para la prevención de la HPP. Sin embargo, el GDG consideró los beneficios relativos de la oxitocina en comparación con el misoprostol en la prevención de la pérdida de sangre, así como el aumento de los efectos adversos del misoprostol en comparación con la oxitocina. El GDG reconoció que no hay pruebas científicas que muestren que una dosis de 600 µg de misoprostol proporciona mayor eficacia respecto de una dosis de 400 µg. Las dosis más bajas tienen un perfil de efectos secundarios más bajo, pero la eficacia de las dosis más bajas de misoprostol no se ha evaluado en forma suficiente.
- Las recomendaciones relacionadas con la administración de agentes uterotónicos alternativos no deben apartar la atención del objetivo de que la oxitocina sea lo más accesible posible.
- Teniendo en cuenta las preocupaciones pasadas relacionadas con la distribución de misoprostol a nivel de la comunidad y el potencial de consecuencias serias de la administración antes del parto, el GDG pone énfasis en la capacitación de las personas que administran misoprostol y el monitoreo de las intervenciones de distribución en la comunidad con métodos científicamente válidos e indicadores apropiados.

**Recuadro 3: Recomendaciones para la prevención de la HPP en las cesáreas**

11. La oxitocina (IV o IM) es el uterotónico recomendado para la prevención de la HPP en la cesárea. (Recomendación fuerte, pruebas científicas de calidad moderada)
12. La tracción del cordón umbilical es el método recomendado para la extracción de la placenta en la cesárea. (Recomendación fuerte, pruebas científicas de calidad moderada)

**Observaciones**

- El GDG señaló que, en términos de pérdida de sangre, no había suficientes pruebas científicas para recomendar la infusión de oxitocina sobre la inyección en bolo IV. Sin embargo, debido a preocupaciones relacionadas con los efectos hemodinámicos adversos, el GDG consideró que si se utiliza una inyección en bolo IV, se prefiere una velocidad de inyección lenta, y debe evitarse una velocidad de inyección rápida.
- El GDG señaló que la combinación de una infusión de oxitocina después de un bolo inicial IV de oxitocina después de un nacimiento por cesárea reduce la necesidad de agentes uterotónicos adicionales, pero no afecta la frecuencia global de hemorragia obstétrica grave.
- El GDG señaló que la carbetocina está asociada con una reducción en el uso de agentes uterotónicos adicionales, pero sin ninguna diferencia en la frecuencia de hemorragia obstétrica grave. Asimismo, el GDG señaló que el uso de carbetocina es considerablemente más costoso que la oxitocina. Esta observación se aplica de igual modo a los partos vaginales.

**Información del Medicamento**<sup>4,5</sup>**CARBETOCINA**

1-Acido butírico-2-[3-(p-metoxifenil)-L-alanina] oxitocina

Actividad oxitócica: aproximadamente 50 UI de oxitocina/ vial.

**Propiedades farmacodinámicas:**

- Las propiedades clínicas y farmacológicas de carbetocina son las de un agonista de oxitocina de acción prolongada.
- Al igual que la oxitocina, la carbetocina se une selectivamente a receptores de oxitocina en el músculo liso del útero, estimula las contracciones rítmicas del útero, aumenta la frecuencia de contracciones existentes, y aumenta el tono de la musculatura del útero.
- En el útero posparto, la carbetocina es capaz de incrementar el índice y la fuerza de las contracciones espontáneas uterinas. El inicio de la contracción uterina después de la administración de carbetocina es rápido, obteniéndose una contracción a los 2 minutos.
- Una dosis única intravenosa de 100 microgramos de carbetocina administrada tras la extracción del niño es suficiente para mantener la contracción uterina adecuada que

<sup>4</sup> Agencia de Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2015]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>5</sup> Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2015]. URL disponible en: <https://www.gov.uk/>

previene la atonía uterina y el sangrado excesivo, comparable con una infusión de oxitocina durante varias horas.

#### **Propiedades farmacocinéticas:**

- La carbetocina muestra una eliminación bifásica después de la administración intravenosa con farmacocinéticas lineales en el intervalo de dosis de 400 a 800 mcg. La semivida de eliminación terminal es aproximadamente de 40 minutos. El aclaramiento renal de la molécula sin modificar es bajo, <1% de la dosis inyectada se excreta sin cambios por el riñón.
- Se detectaron concentraciones plasmáticas de carbetocina en 5 madres lactantes sanas a los 15 minutos y alcanzó un máximo de  $1035 \pm 218$  pg/ml dentro de los 60 min. Los picos de concentración en la leche fueron aproximadamente 56 veces menores que en plasma a los 120 min.

### **V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad**

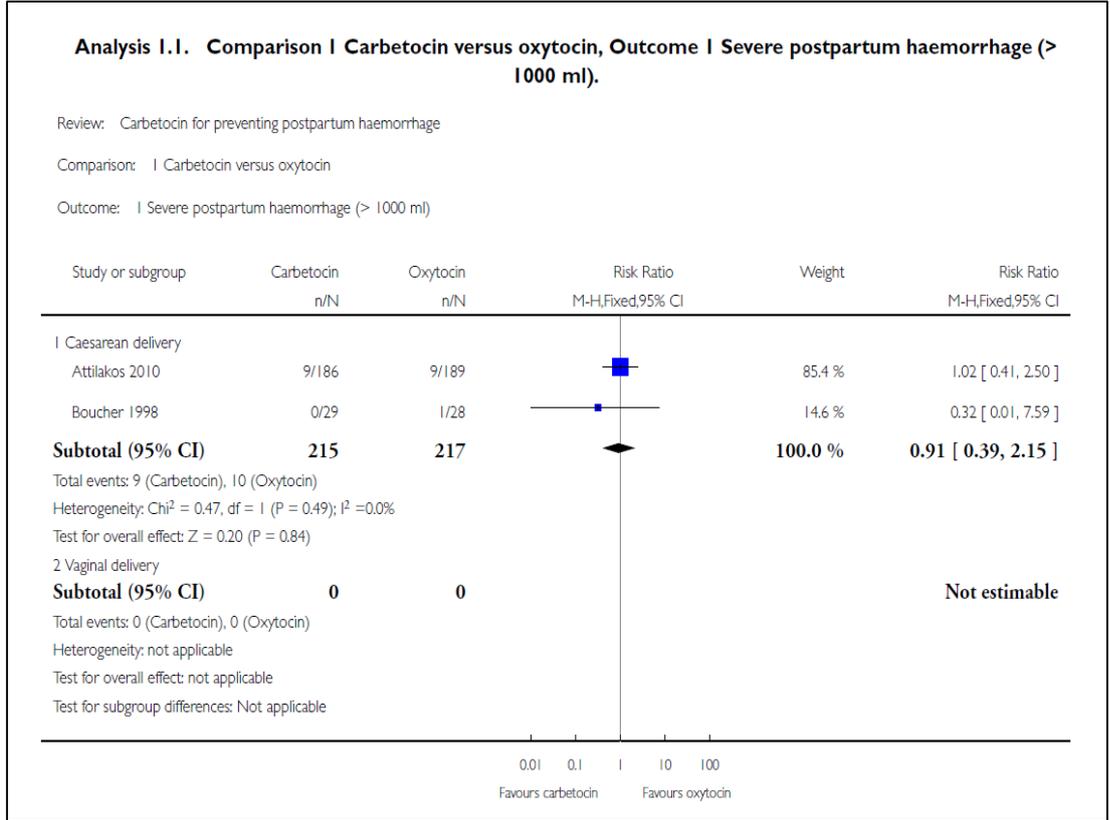
#### **META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMÁTICAS**

**Su LL et al (2012)<sup>6</sup>.** Realizaron una revisión sistemática que incluyeron 11 ensayos aleatorizados que evaluaron carbetocina (un agonista de la oxitocina) para la prevención de la hemorragia post parto en 2,635 mujeres.

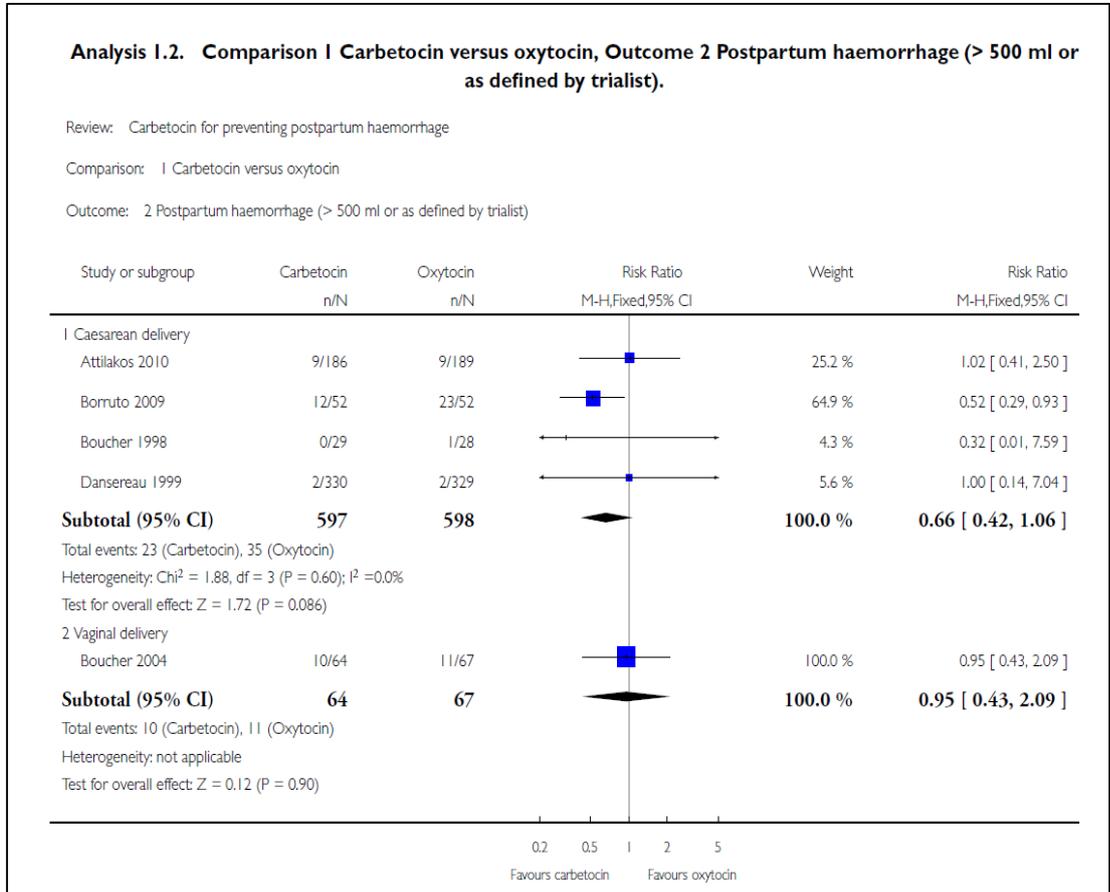
Todos los estudios tuvieron  $\geq 1$  limitación metodológica:

- La generación de la secuencia de aleatorización no fue clara.
- Ocultamiento de la asignación fue inadecuada o no clara.
- No se realizó un análisis por intención a tratar (ITT).
- Un estudio que comparó carbetocina con placebo redujo la necesidad de terapia uterotónica adicional (12.9% vs. 71.9%,  $p < 0.0001$ , NNT 2) con 199 mujeres.
- 4 ensayos que compararon carbetocina IM vs sintometrina IM en mujeres que tuvieron parto vaginal informo:
  - No hay diferencias significativas en:
    - Severa hemorragia posparto ( $> 1000$  ml) en el análisis de 3 ensayos con 910 mujeres (RR 0,5, IC 95%: 0,09 a 2,72)
    - Hemorragia posparto ( $> 500$  ml) en el análisis de los 4 ensayos con 1.030 mujeres (RR 1; IC del 95%: 0,48 a 2,07).
    - Necesidad de la terapia uterotónica adicional en el análisis de los 4 ensayos con 1.030 mujeres (RR 0.83, IC 95%: 0,6 a 1,15)
    - Necesidad de transfusión de sangre en el análisis de 3 ensayos con 910 mujeres (RR 1.75, IC 95%: 0,52 a 5,93).
- 4 estudios compararon carbetocina con oxitocina en mujeres sometidas a cesárea. (Attilakos 2010;Borruto 2009;Boucher 1998;Dansereau 1999)
  - No hubo diferencias estadísticamente significativas en
    - Hemorragia posparto grave ( $> 1000$  ml) en el análisis de 2 ensayos con 432 mujeres (RR 0,91, IC95%: 0,39 a 2,15).

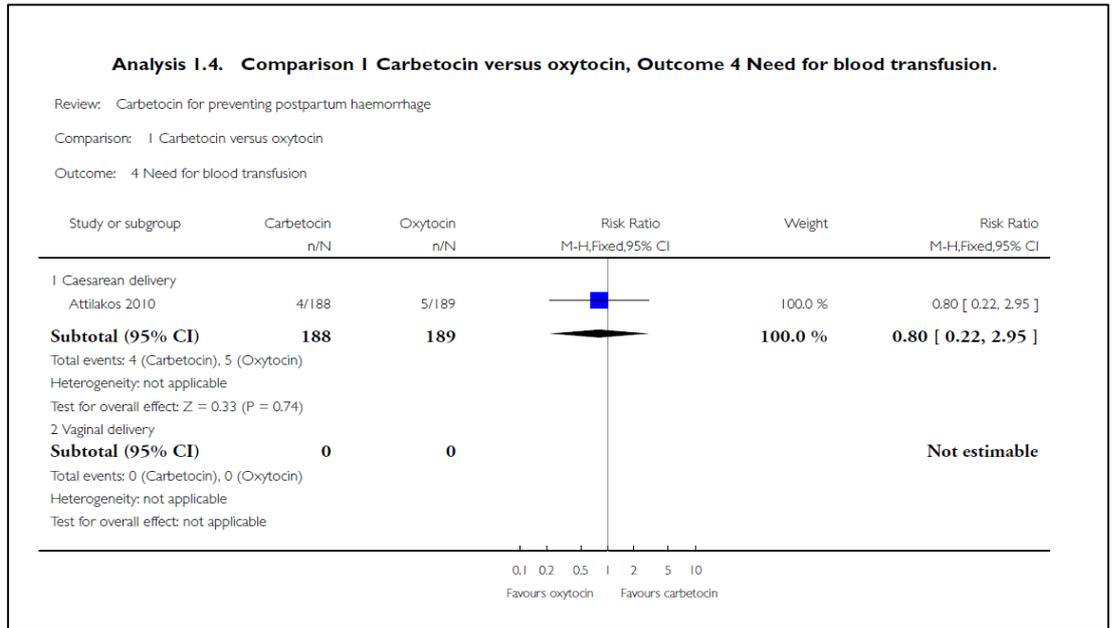
<sup>6</sup> Su LL, Chong YS, SamuelM. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD005457. DOI: 10.1002/14651858.CD005457.pub4.



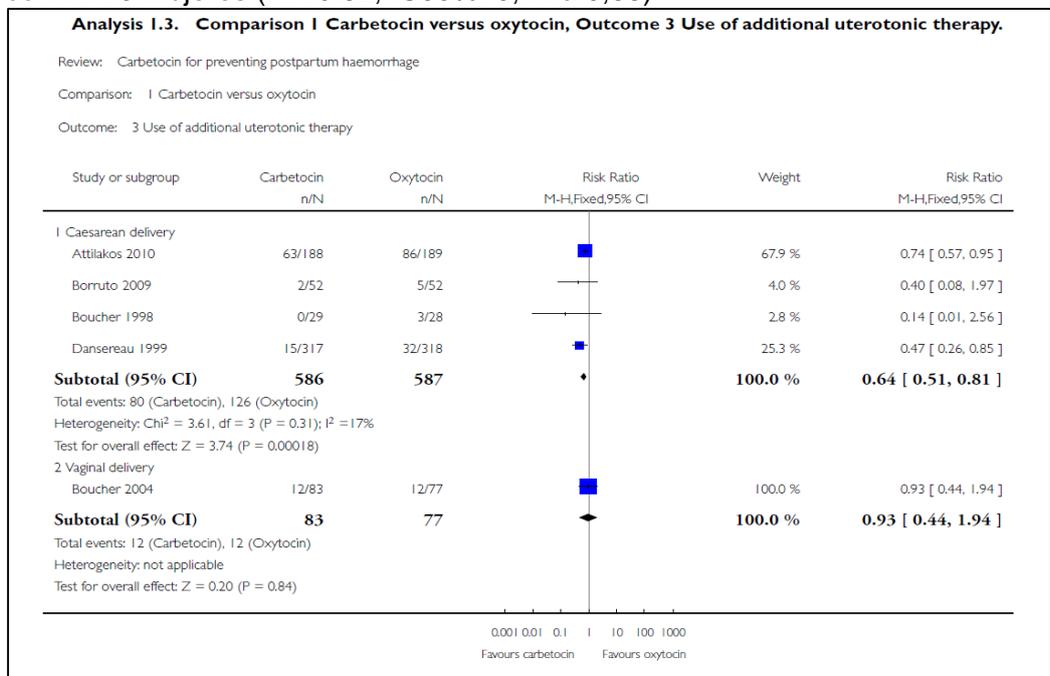
- o Hemorragia postparto (> 500 ml) en el análisis de los 4 ensayos con 1.195 mujeres (RR 0,66; IC95%: 0,42 a 1,06).



- Necesidad de transfusión sanguínea en el análisis de 1 ensayo con 377 mujeres (RR 0,80, IC 95%: 0,22 a 2,95).



- Pérdida de sangre significativa en el análisis de 2 estudios con 161 mujeres (RR -29, IC95%: -83.18 a 25,18).
- Carbetocina comparado con oxitocina fue asociada con una reducción en :
  - Necesidad de la terapia uterotónica adicional en el análisis de los 4 ensayos con 1.173 mujeres (RR 0.62, IC95%: 0,44 a 0,88)



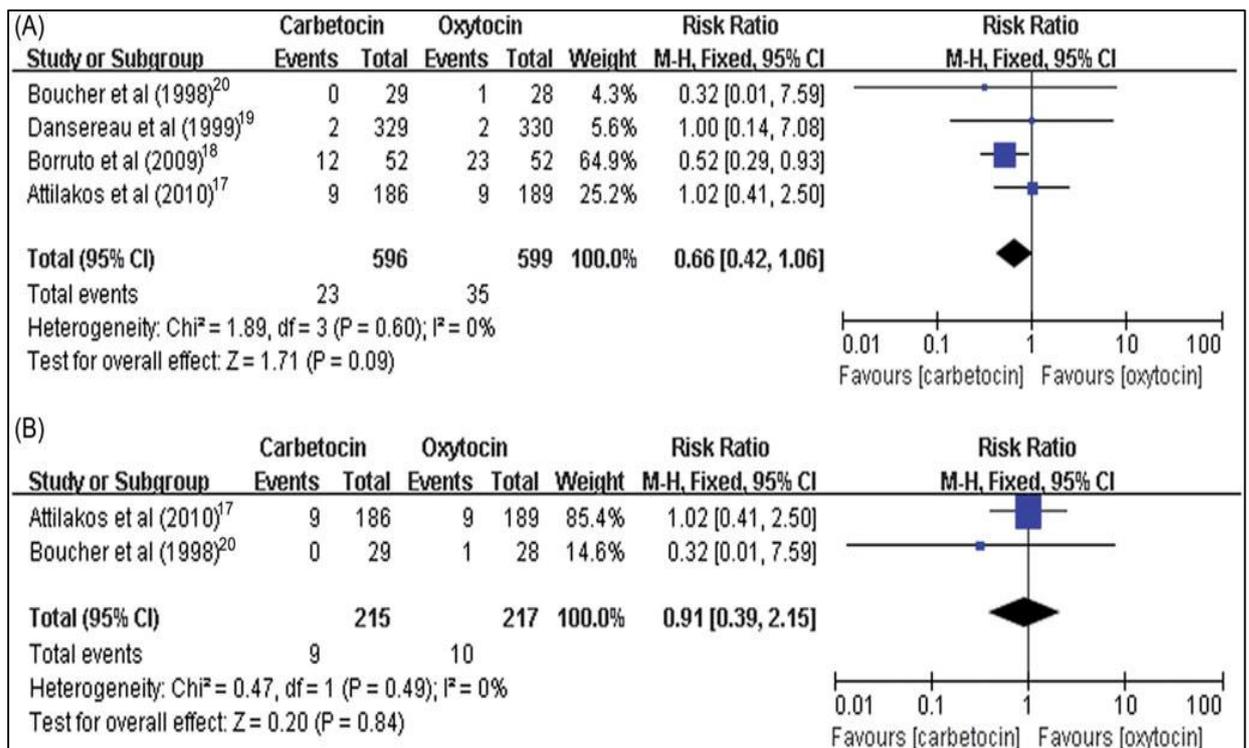
- Necesidad de masaje uterino en el análisis de 2 estudios con 739 mujeres (RR 0.54, IC95% 0.37 a 0.79).
- Un estudio que comparó carbetocina IV vs oxitocina en 164 mujeres (Boucher 2004) que tuvieron parto vaginal no hubo diferencias significativas en hemorragia post parto o la necesidad de terapia uterotónica adicional.

**Bohong J. et al (2014)**<sup>7</sup>. Realizaron una revisión sistemática para comparar la eficacia y seguridad de carbetocina con otros agentes uterotónicos para la prevención de la hemorragia post parto. La revisión sistemática incluyó 12 ECAs con 2975 participantes. 8 estudios compararon carbetocina con oxitocina (6 estudios en cesárea, 1 estudio en parto vaginal y otro en cesárea y parto vaginal) y 5 estudios carbetocina con sintometrina. Se utilizó una dosis estándar de 100 mcg carbetocina entre los estudios, mientras que la dosis total de oxitocina varió de cinco a 32,5 unidades

### Resultados: Carbetocina comparado con oxitocina

Table 2. Meta-analysis of outcome measures of studies comparing carbetocin with oxytocin in women following cesarean section.

Outcome measures	Studies (no. of subjects)	Carbetocin n/N	Oxytocin n/N	Relative risk (95% CI)	Heterogeneity (p)
Therapeutic uterotonics	5 (1553)	106/776	157/777	0.68 (0.55–0.84)	0.38
PPH	4 (1195)	23/596	35/599	0.66 (0.42–1.06)	0.60
Severe PPH	2 (432)	9/215	10/217	0.91 (0.39–2.15)	0.49
Uterine massage	2 (739)	29/369	54/370	0.54 (0.31–0.96)	0.17
Incidence of blood transfusion	2 (757)	5/378	9/379	0.56 (0.19–1.65)	0.36



Forest plot showing the estimated effects of the incidence of (A) PPH and (B) severe PPH in women received carbetocin versus oxytocin following cesarean section.

### ENSAYOS CLINICOS:

**Rosales-Ortiz S. et al. (2014)**<sup>8</sup> Realizaron un ensayo controlado aleatorio en un hospital materno en México, las mujeres embarazadas con al menos un factor de riesgo para la hemorragia postparto fueron asignados al azar por una lista central generada por computadora de números aleatorios en una proporción de 1: 1 sin enmascaramiento ya

<sup>7</sup> Bohong J. Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Matern Fetal Neonatal Med, Early Online: 1–8, 2015 Informa UK Ltd. DOI: 10.3109/14767058.2014.1002394  
<sup>8</sup> Rosales-Ortiz S., Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum haemorrhage: a randomised controlled trial.

sea para carbetocina 100 ug como un único bolo intravenoso o 20 UI de oxitocina como una infusión de 6 horas, ambos administrados inmediatamente después del parto. Cabe precisar que la dosis de oxitocina en el estudio son dosis subóptimas. El resultado primario fue la HPP con la pérdida de sangre superior a 500 ml. Los resultados secundarios fueron el volumen de la pérdida de sangre, hemorragia postparto severa (pérdida de sangre > 1000 ml), cambio en las variables clínicas y hemodinámicas en 24 h del parto, y la necesidad de tratamiento uterotónico adicional. Se realizaron comparaciones mediante el análisis por intención de tratar.

Resultados: se incluyeron 1210 mujeres (602 asignadas a carbetocina y 608 a la oxitocina).

HPP  $\geq$  500 ml fue menor en las mujeres asignadas a carbetocina que en las mujeres asignadas a la oxitocina [RR 0,67, IC95% 0,54 a 0,83; NNT: 14; IC del 95%: 8-37).

HPP grave  $\geq$  1000 ml no fue diferente entre los dos grupos (RR 1,15 IC95% 0.42 a 3.16).

La frecuencia de la transfusión de sangre fue similar en los dos grupos RR 0.67, IC95% 0,31 a 1,38.

Menos participantes que recibieron carbetocina requirieron uterotónicos adicionales RR 0.3, IC95% 0.14 a 0.61.

No se encontró diferencia significativa en las variables hemodinámicas.

## **VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad**

**Su LL et al (2012)<sup>9</sup>.** Comparando carbetocina con oxitocina en mujeres que se sometieron a cesárea (4 estudios), no hubo diferencias estadísticamente significativas en las reacciones adversas reportadas en la revisión sistemática

- Dolor de cabeza (RR 0.83, IC95%: 0,59 a 1,18) en el análisis de 3 ensayos con 820 mujeres.
- Escalofríos (RR 2,9, IC95%: 0,12 a 68,33) en el análisis de 1 ensayo con 57 mujeres
- Dolor abdominal o uterino (RR 1.03, IC95% 0,85 a 1,24) en el análisis de 2 ensayos con 716 mujeres.
- Mareos (RR 0.97, IC95%: 0,06 a 14,70) en el análisis de 1 ensayo con 57 mujeres.
- Temblor (RR 0.76, IC95%: 0,51 a 1,13) en el análisis de 1 ensayo con 659 mujeres.
- Náuseas (RR 0.91, IC95%: 0,72 a 1,16) en el análisis de 2 ensayos con 716 mujeres.
- Vomito (RR 0.94, IC95%: 0,59 a 1,49) en el análisis de los 2 ensayos con 716 mujeres.
- Dolor de espalda (RR 0.81, IC95%: 0,40 a 1,67) en el análisis de 1 ensayo con 659 mujeres.
- Prurito/comezón (RR 0.97, IC95%: 0,21 a 4,39) en el análisis de 1 ensayo con 57 mujeres
- Sensación de calor (RR 1.16, IC95%: 0,84 a 1,61) en el análisis de 1 ensayo con 659 mujeres

**Bohong J. et al (2014)<sup>10</sup>.** Comparando carbetocina con oxitocina en mujeres que se sometieron a cesárea (4 estudios), no hubo diferencias estadísticamente significativas en las reacciones adversas reportadas en la revisión sistemática.

<sup>9</sup> Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD005457. DOI: 10.1002/14651858.CD005457.pub4.

<sup>10</sup> Bohong J., Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*, Early Online: 1–8, 2015 Informa UK Ltd. DOI: 10.3109/14767058.2014.1002394

Table 2. Meta-analysis of outcome measures of studies comparing carbetocin with oxytocin in women following cesarean section.

Outcome measures	Studies (no. of subjects)	Carbetocin n/N	Oxytocin n/N	Relative risk (95% CI)	Heterogeneity (p)
<b>Adverse effects</b>					
Abdominal pain/back pain	4 (1197)	167/598	166/599	1.01 (0.86–1.19)	0.94
Nausea	4 (1149)	107/574	115/575	0.93 (0.74–1.17)	0.91
Flushing	3 (1068)	93/533	81/535	1.15 (0.89–1.49)	0.93
Headache	5 (1253)	58/626	62/627	0.94 (0.67–1.31)	0.43
Feeling of warmth	2 (715)	66/357	56/358	1.18 (0.86–1.13)	0.56
Tremors	2 (1036)	39/517	53/519	0.74 (0.50–1.09)	0.64
Vomiting	3 (1093)	36/546	41/547	0.88 (0.57–1.35)	0.37
Metallic taste	2 (936)	22/517	22/419	0.95 (0.54–1.70)	0.99
Sweating	2 (1036)	11/517	11/519	1.00 (0.44–2.29)	1.00
Dizziness	2 (538)	5/269	16/269	0.31 (0.12,0.83)	0.35
Short of breath/dyspnea	3 (537)	7/268	9/269	0.79 (0.31–2.01)	0.58
Tachycardia	2 (433)	2/216	1/217	1.50 (0.25–8.89)	0.22
Hypotension	1 (377)	4/188	2/189	2.01 (0.37–10.85)	NE
Pruritus	1 (57)	3/28	3/28	0.97 (0.21–4.39)	NE
Chills	1 (57)	1/28	2/28	0.48 (0.05–5.03)	NE
Blurred vision	1 (377)	0/188	1/189	0.34 (0.01–8.17)	NE

NE, not estimable.

### Información de la ficha técnica del producto<sup>11;12</sup>

#### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas con carbetocina durante los ensayos clínicos fueron del mismo tipo y frecuencia que las observadas con oxitocina cuando se administra después de una cesárea bajo anestesia espinal o epidural.

Clasificación por órganos	Muy frecuente > 1/10	Frecuente >1/100<1/10
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Anemia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, temblor	Vértigo
Trastornos vasculares	Hipotensión, rubor	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		Dolor de pecho, disnea
Trastornos gastrointestinales	Náusea, dolor abdominal	Sabor metálico, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Escalofríos, dolor

<sup>11</sup> Agencia de Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2015]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>12</sup> Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2015]. URL disponible en: <https://www.gov.uk/>

### Contraindicaciones

- Está contraindicado durante el embarazo y no deberá usarse para la inducción del parto.
- Hipersensibilidad a la carbetocina, oxitocina o a cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia hepática o renal.
- Casos de preeclampsia y eclampsia.
- Trastornos cardiovasculares graves y epilepsia

### Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Carbetocina está destinada para su uso únicamente en unidades de obstetricia especializadas bien equipadas con personal con experiencia y cualificados, que estén disponibles en todo momento.
- No se debe utilizar carbetocina en cualquier fase anterior a la extracción del niño ya que su actividad uterotónica persiste durante varias horas después de una inyección única en bolo. Este aspecto es el que marca la diferencia con la oxitocina ya que después de la interrupción de una perfusión de oxitocina se observa una rápida reducción del efecto observado.
- Se deberá determinar la causa en el caso de sangrado uterino persistente tras la administración de carbetocina. Se deben tener en cuenta causas como fragmentos de placenta retenidos, vaciamiento inadecuado o reparación del útero, o problemas en la coagulación.
- Carbetocina se debe administrar en dosis única. Se debe administrar lentamente durante al menos un minuto. En caso de hipotonía o atonía uterina persistente y el consecuente sangrado excesivo, se deberá considerar la terapia adicional con oxitocina y/o ergometrina. No hay datos de dosis adicionales de carbetocina o del uso de carbetocina tras la atonía uterina persistente después de la administración de oxitocina.
- Estudios en animales han demostrado que la carbetocina posee cierta actividad antiurética (actividad vasopresina: <0,025 UI/vial) y por lo tanto no puede descartarse una posible hiponatremia, concretamente en pacientes que además recibieron grandes volúmenes de fluidos intravenosos. Se deberá observar la aparición de los primeros signos de somnolencia, apatía y dolor de cabeza para prevenir convulsiones y coma.
- En general, la carbetocina deberá usarse con precaución cuando exista migraña, asma, y enfermedades cardiovasculares o algún estado en el cual una adición rápida de agua extracelular pueda producir riesgo para un sistema ya sobrecargado. La decisión de la administración de carbetocina puede realizarse por el médico después de sopesar cuidadosamente el beneficio potencial que carbetocina podría proporcionar en estos casos particulares.
- No se han realizado estudios específicos en diabetes mellitus gestacional.
- La eficacia de la carbetocina no ha sido valorada tras un parto vaginal.

### VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Medicamento	Unidades/tratamiento	Coste/unidad (S/)	Coste/tratamiento (S/)
Oxitocina 50UI	5	0.30 <sup>13</sup>	1.50
Carbetocina 100ug	1	50.57 <sup>14</sup>	50.57

<sup>13</sup> Observatorio de Productos Farmacéuticos. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2015]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>

<sup>14</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2015]. URL disponible en: <http://www2.seace.gob.pe/>



## VIII. Resumen del estatus regulatorio

### Indicaciones aprobadas

Food and Drug Administration (FDA)<sup>15</sup> Carbetocina 100mcg inyectable no se encuentra registrada en la FDA, es decir, el medicamento no está disponible comercialmente en los EE.UU

European Medicines Agency (EMA)<sup>16</sup> Carbetocina 100mcg inyectable no se encuentra registrada en la EMA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>17</sup> y la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)<sup>18</sup> autorizan el uso de carbetocina 100mcg/ml para la prevención de la atonía uterina tras el parto por cesárea bajo anestesia epidural o espinal.

**Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos**<sup>19</sup> En la 19ª Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentra incluido la carbetocina 100mcg/ml pero sí oxitocina 10UI/ml inyectable x 1ml.

**En el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)**<sup>20</sup> se cuenta con oxitocina 10UI/ml inyectable x 1ml.

## IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Carbetocina 100mcg/ml inyectable, el Equipo Técnico acuerda no incluir en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a que la evidencia no sustenta su uso comparado con la alternativa considerada en el PNUME

<sup>15</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Erythromycin [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2015]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>16</sup> European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Fecha de consulta el 27/10/2015 a través de: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

<sup>17</sup> Agencia de Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2015]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>18</sup> Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2015]. URL disponible en: <https://www.gov.uk/>

<sup>19</sup> WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.

<sup>20</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso octubre 2015