



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 settembre 2013
EMA/422612/2012 rev1
EMA/H/A-31/1267

Domande e risposte sulla revisione dei medicinali antifibrinolitici (aprotinina, acido aminocaproico e acido tranexamico)

Esito di una procedura condotta ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche

Il 14 febbraio 2012 l'Agenzia europea per i medicinali ha portato a termine una revisione dei medicinali antifibrinolitici aprotinina, acido aminocaproico e acido tranexamico. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha concluso che i benefici di questi medicinali sono superiori ai loro rischi e ha raccomandato di revocare la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali contenenti aprotinina, che è in vigore in tutta l'UE dal 2008. Il CHMP ha stabilito le condizioni per la reintroduzione dei medicinali a base di aprotinina sul mercato e ha formulato raccomandazioni sull'uso dell'acido aminocaproico e dell'acido tranexamico.

Il 19 giugno 2012, dopo un riesame, il CHMP ha confermato le sue conclusioni iniziali, ma ha deciso di cancellare il requisito relativo a uno studio farmacocinetico con acido tranexamico. Il CHMP è stato informato dell'esistenza di studi farmacocinetici attualmente in corso, che dovranno essere ultimati e valutati dalle autorità nazionali.

Che cosa sono gli antifibrinolitici?

Gli antifibrinolitici sono medicinali usati per prevenire un'eccessiva perdita ematica. Sono stati utilizzati per svariati decenni in pazienti sottoposti a interventi odontoiatrici o chirurgici oltre che in altri soggetti a rischio di complicazioni emorragiche.

Gli antifibrinolitici aiutano nella prevenzione della fibrinolisi, il processo naturale che concorre alla disgregazione dei coaguli sanguigni. Essi agiscono riducendo l'attività di un enzima denominato plasmina, responsabile della rottura delle fibre nei coaguli di sangue. Nei pazienti a rischio di grave emorragia, gli antifibrinolitici garantiscono una più lenta disgregazione dei coaguli, contribuendo in tal modo a ridurre la perdita ematica.

L'acido aminocaproico e l'acido tranexamico sono gli antifibrinolitici più comunemente usati nell'UE. Aprotinina era stata autorizzata in svariati paesi dell'UE per i pazienti sottoposti a intervento di bypass



aorto-coronarico, ma nel febbraio 2008 la Commissione europea aveva sospeso l'uso dei medicinali a base di aprotinina nell'UE.

Perché è stata condotta una revisione sugli antifibrinolitici?

Il 5 novembre 2007 l'Autorità tedesca di regolamentazione dei medicinali (BfArM) ha sospeso in Germania le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali a base di aprotinina. La decisione è stata presa alla luce dei primi risultati di uno studio (lo studio BART) che avevano evidenziato, a distanza di 30 giorni da un intervento cardiaco, un maggior tasso di mortalità tra i soggetti trattati con aprotina rispetto ai pazienti trattati con altri medicinali antifibrinolitici (acido aminocaproico e acido tranexamico). La sospensione in Germania ha reso necessaria una revisione del medicinale in tutta l'UE da parte del CHMP, che il 21 novembre 2007 ha raccomandato la sospensione dei medicinali a base di aprotinina su tutto il territorio dell'Unione.¹ All'epoca della sua raccomandazione, il CHMP aveva sottolineato la necessità di sottoporre tale decisione a un riesame una volta che fossero stati disponibili i dati finali dello studio BART. L'attuale riesame del CHMP è iniziato su richiesta dell'agenzia tedesca per i medicinali, al fine di tener conto di ulteriori dati e analisi scaturiti dallo studio BART e di altre informazioni emerse dopo il 2007. Il 12 marzo 2010, l'agenzia tedesca per i medicinali ha chiesto al CHMP di svolgere una valutazione completa dei benefici e dei rischi di aprotinina, oltre che di acido aminocaproico e acido tranexamico, e di formulare un parere sull'autorizzazione all'immissione in commercio di tali medicinali nell'UE.

Quali dati ha riesaminato il CHMP?

Il CHMP ha riesaminato i dati dello studio BART, tra cui informazioni aggiuntive e analisi messe a disposizione dopo il 2007. Il comitato ha inoltre esaminato i dati provenienti da studi clinici e dalla letteratura pubblicata oltre che le segnalazioni spontanee di effetti indesiderati e le informazioni trasmesse dalle ditte che commercializzano i medicinali antifibrinolitici. Durante il riesame, il CHMP si è avvalso della consulenza di un gruppo di esperti scientifici, costituito da specialisti in disturbi cardiovascolari e della coagulazione.

Quali sono le conclusioni del CHMP?

Il CHMP, tenendo conto delle nuove informazioni tratte dallo studio BART, ha riconsiderato la sua precedente raccomandazione relativa ai medicinali a base di aprotinina. Le nuove analisi hanno riscontrato una serie di problemi nelle modalità di conduzione dello studio, che mettono in dubbio le precedenti conclusioni. Nell'ambito dello studio, infatti, gli anticoagulanti aggiuntivi come l'eparina sono stati utilizzati in maniera incoerente e talvolta inappropriata, il che potrebbe aver contribuito a un incremento del numero di decessi attesi tra i pazienti trattati con aprotinina. Sono emersi inoltre problemi in relazione alle modalità di esclusione di alcuni pazienti dalle analisi iniziali nonché all'assenza di un monitoraggio adeguato degli anticoagulanti assunti dai pazienti.

I risultati dello studio BART non sono stati replicati in altri studi. Oltretutto, quando i dati provenienti da svariati studi (escluso lo studio BART) sono stati analizzati insieme, non è emerso un nesso tra l'uso di aprotinina e un più elevato rischio di morte rispetto ad altri antifibrinolitici. Il CHMP ha pertanto concluso che i benefici di aprotinina sono superiori ai suoi rischi in pazienti adeguatamente trattati sottoposti a intervento di bypass isolato (ossia non associato a un altro intervento chirurgico sul cuore), e ha raccomandato la revoca della sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali a base di aprotinina nell'UE per questa indicazione rivista.

¹ [Domande e risposte sulla sospensione di aprotinina](#)

Il CHMP ha altresì raccomandato di introdurre importanti modifiche nelle informazioni relative alla prescrizione dei medicinali a base di aprotinina, tra cui la restrizione dell'uso di tali medicinali a interventi di bypass isolati in adulti a elevato rischio di grave emorragia, e l'inclusione di un'avvertenza in relazione al rischio di somministrazione ai pazienti di un quantitativo insufficiente di eparina ("insufficiente eparinizzazione"). Infine, il CHMP ha raccomandato di considerare più attentamente i benefici e rischi della terapia con aprotinina e di valutare la disponibilità di trattamenti alternativi. Nell'UE sarà creato un registro per monitorare l'uso dei medicinali a base di aprotinina e il CHMP ha approvato un piano di gestione del rischio per questo tipo di medicinali.

Le informazioni modificate per la prescrizione dei medicinali a base di aprotinina destinate ai medici sono reperibili [qui](#).

Dal riesame dell'acido aminocaproico e dell'acido tranexamico da parte del CHMP, che attualmente sono autorizzati nell'UE, non sono emersi nuovi elementi che destano preoccupazione dal punto di vista della sicurezza. Poiché questi medicinali sono stati autorizzati negli anni 1960, il CHMP ha riesaminato le prove disponibili riguardo ai loro benefici in varie condizioni e ha formulato una serie di raccomandazioni per armonizzare le condizioni relative all'impiego di tali medicinali nell'UE.

Le informazioni modificate per la prescrizione dei medicinali a base di acido aminocaproico destinate ai medici sono reperibili [qui](#). Le informazioni modificate relative all'acido tranexamico sono disponibili [qui](#).

Quali sono le raccomandazioni per i medici prescrittori e per i pazienti?

- Quando aprotinina sarà nuovamente disponibile, si consiglia ai medici prescrittori di tener conto dell'indicazione rivista e di attenersi scrupolosamente alle raccomandazioni aggiornate per la prescrizione di tali medicinali.
- Nell'UE sarà creato un registro per monitorare l'andamento dell'uso dei medicinali a base di aprotinina. I medici riceveranno informazioni su come utilizzare questo registro.
- I medici dovranno attenersi alle nuove raccomandazioni armonizzate per l'uso dell'acido aminocaproico e dell'acido tranexamico.
- I pazienti che desiderano avere maggiori informazioni possono rivolgersi al medico o al farmacista.

Il comitato ha richiesto alle ditte che commercializzano questi medicinali di inviare una lettera agli operatori sanitari interessati dell'UE per spiegare le modifiche apportate alle informazioni necessarie per la prescrizione.

La Commissione europea ha adottato una decisione relativa all'acido aminocaproico il 10 ottobre 2012.

La Commissione europea ha adottato una decisione relativa all'acido tranexamico il 10 ottobre 2012.

La Commissione europea ha adottato una decisione relativa ad aprotinina il 18 settembre 2013.