



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Perguntas e respostas relativas à revisão dos medicamentos antifibrinolíticos (aprotinina, ácido aminocaproico e ácido tranexâmico)

Resultado de um procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada

Em 14 de fevereiro de 2012, a Agência Europeia de Medicamentos concluiu uma revisão dos medicamentos antifibrinolíticos contendo aprotinina, ácido aminocaproico e ácido tranexâmico. O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência concluiu que os benefícios destes medicamentos são superiores aos seus riscos e recomendou o levantamento da suspensão, aplicada em toda a UE desde 2008, da autorização de introdução no mercado dos medicamentos contendo aprotinina. O CHMP estipulou condições para a reintrodução no mercado dos medicamentos contendo aprotinina e emitiu igualmente recomendações relativas à utilização do ácido aminocaproico e do ácido tranexâmico.

Em 19 de junho de 2012, na sequência de um reexame, o CHMP confirmou as conclusões iniciais, tendo no entanto decidido suprimir o requisito de um estudo farmacocinético com ácido tranexâmico. O CHMP foi informado de estudos farmacocinéticos em curso, que deverão ser finalizados e avaliados pelas autoridades nacionais.

O que são os antifibrinolíticos?

Os antifibrinolíticos são medicamentos utilizados para impedir a perda excessiva de sangue. São utilizados há várias décadas em doentes submetidos a determinadas operações dentárias ou cirúrgicas, bem como em doentes que apresentem risco de complicações decorrentes de hemorragias.

O modo de ação dos antifibrinolíticos consiste em prevenir a fibrinólise, o processo natural por meio do qual os coágulos sanguíneos são decompostos. Estes medicamentos reduzem a atividade de uma enzima chamada plasmina, a qual é responsável pela decomposição das fibras dos coágulos. Nos doentes que apresentam risco de hemorragias substanciais, os antifibrinolíticos garantem que os coágulos sanguíneos não são decompostos com demasiada rapidez, o que ajuda a reduzir a perda de sangue.



O ácido aminocaproico e o ácido tranexâmico são os antifibrinolíticos vulgarmente utilizados na UE. A aprotinina foi aprovada em diversos países da UE para os doentes submetidos a cirurgia cardíaca de *bypass* mas, em fevereiro de 2008, acabou por ser suspensa na UE pela Comissão Europeia.

Porque foram revistos os antifibrinolíticos?

Em 5 de novembro de 2007, a autoridade reguladora dos medicamentos alemã (BfArM) suspendeu as autorizações de introdução no mercado para os medicamentos contendo aprotinina na Alemanha. Esta decisão foi motivada pelos resultados preliminares de um estudo (estudo BART) que mostrou a ocorrência de um número mais elevado de mortes 30 dias após a cirurgia cardíaca entre doentes que tinham recebido aprotinina, em comparação com doentes que tinham recebido outros tratamentos antifibrinolíticos (ácido aminocaproico e ácido tranexâmico). A suspensão na Alemanha conduziu a uma revisão em toda a UE pelo CHMP, o qual, em 21 de novembro de 2007, recomendou a suspensão da aprotinina na UE.¹ No momento da recomendação, o CHMP previra a realização de uma revisão adicional após a disponibilização dos dados finais do estudo BART.

A atual revisão pelo CHMP foi iniciada na sequência de um pedido da agência de medicamentos da Alemanha no sentido de serem tidos em consideração dados e análises adicionais do estudo BART e de outras fontes, disponibilizados desde 2007. Em 12 de março de 2010, a agência de medicamentos da Alemanha solicitou ao CHMP a realização de uma avaliação integral dos benefícios e riscos da aprotinina, do ácido aminocaproico e do ácido tranexâmico, e a emissão de um parecer sobre a autorização dessas substâncias na UE.

Quais foram os dados revistos pelo CHMP?

O CHMP reviu dados do estudo BART, incluindo dados e análises adicionais disponíveis a partir de 2007. O Comité analisou também dados derivados de outros estudos clínicos, a literatura publicada, notificações espontâneas de efeitos secundários e dados apresentados por empresas responsáveis pela comercialização de antifibrinolíticos. Na revisão, o CHMP consultou um grupo de consultivo científico composto por peritos em doenças cardiovasculares e hemorrágicas.

Quais foram as conclusões do CHMP?

O CHMP reviu a sua recomendação inicial relativa à aprotinina, à luz das novas informações derivadas do estudo BART. As novas análises revelaram falhas na forma como o estudo foi realizado, lançando dúvidas sobre as conclusões anteriores. O modo como os tratamentos adicionais com anticoagulantes (como a heparina) tinham sido utilizados no estudo revelou-se inconsistente e, por vezes, inadequado, o que poderá ter contribuído para uma taxa de mortalidade superior à esperada nos doentes a tomarem aprotinina. Foram também constatados problemas com a forma como os dados de alguns doentes tinham sido excluídos das análises iniciais e ainda com a inexistência de monitorização adequada dos medicamentos anticoagulantes que os doentes estavam a tomar.

Os resultados do estudo BART não se replicaram noutros estudos e, quando se procedeu à análise conjunta dos dados de diversos estudos (excluindo o BART), os resultados não demonstraram que a aprotinina estivesse ligada a um risco mais elevado de mortalidade em comparação com outros antifibrinolíticos. Por conseguinte, o CHMP concluiu que os benefícios da aprotinina são superiores aos riscos em doentes adequadamente tratados submetidos a cirurgia cardíaca de *bypass* isolada (não associada a outra cirurgia cardíaca) e recomendou o levantamento da suspensão na UE dos medicamentos contendo aprotinina nesta indicação revista.

¹ [Perguntas e respostas relativas à suspensão da aprotinina](#)

O CHMP recomendou também a introdução de alterações importantes nas informações de prescrição dos medicamentos contendo aprotinina, incluindo a restrição da sua utilização à cirurgia cardíaca de *bypass* isolada em adultos que apresentem um risco elevado de perda excessiva de sangue, bem como a inclusão de uma advertência relativa ao risco de administração de uma quantidade insuficiente de heparina («sub-heparinização»). Adicionalmente, o CHMP informou da necessidade de avaliar cuidadosamente os benefícios e riscos da aprotinina e a disponibilidade de tratamentos alternativos. Será criado um registo na UE destinado a monitorizar a utilização da aprotinina, e o CHMP aprovou um plano de gestão dos riscos para os medicamentos contendo aprotinina.

As informações de prescrição alteradas destinadas a médicos relativas aos medicamentos contendo aprotinina podem ser consultadas [aqui](#).

A revisão realizada pelo CHMP relativamente ao ácido aminocaproico e ao ácido tranexâmico, atualmente comercializados na UE, não revelou novas preocupações de segurança. Considerando que estes medicamentos estão autorizados desde a década de 60, o CHMP reviu as evidências disponíveis relativamente aos benefícios em diversas patologias e apresentou recomendações destinadas a harmonizar as patologias para as quais estes medicamentos devem ser utilizados na UE.

As informações de prescrição alteradas destinadas a médicos relativas aos medicamentos contendo ácido aminocaproico podem ser consultadas [aqui](#). As informações alteradas relacionadas com o ácido tranexâmico podem ser consultadas [aqui](#).

Quais são as recomendações para doentes e prescritores?

- Quando a aprotinina for novamente disponibilizada, os prescritores deverão ter em conta a indicação revista e respeitar as informações de prescrição atualizadas.
- Será criado um registo na UE destinado a monitorizar o padrão de utilização da aprotinina. Serão enviadas informações aos prescritores sobre a utilização do registo.
- Os prescritores devem seguir as novas recomendações harmonizadas para a utilização do ácido aminocaproico e do ácido tranexâmico.
- Os doentes que tenham questões a colocar devem falar com o seu médico ou farmacêutico.

O Comité acordou com as empresas responsáveis pela comercialização destes medicamentos a redação de uma carta destinada a ser enviada aos profissionais de saúde relevantes na EU, explicando as alterações nas informações de prescrição.

A decisão relativa ao ácido aminocaproico foi emitida pela Comissão Europeia em 10 de outubro de 2012.

A decisão relativa ao ácido tranexâmico foi emitida pela Comissão Europeia em 10 de outubro de 2012.

A decisão relativa à aprotinina foi emitida pela Comissão Europeia em 18 de setembro de 2013.