



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Întrebări și răspunsuri privind evaluarea medicamentelor antifibrinolitice (aprotinină, acid aminocaproic și acid tranexamic)

Rezultatul unei proceduri inițiate în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată

La 14 februarie 2012, Agenția Europeană pentru Medicamente a încheiat o evaluare a medicamentelor antifibrinolitice aprotinină, acid aminocaproic și acid tranexamic. Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) al agenției a concluzionat că beneficiile administrării acestor medicamente sunt mai mari decât riscurile asociate și a recomandat ridicarea suspendării pe întreg teritoriul Uniunii Europene (UE) a autorizației de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin aprotinină, care este în vigoare din anul 2008. CHMP a stabilit condițiile pentru reintroducerea pe piață a medicamentelor care conțin aprotinină și, de asemenea, a formulat recomandări cu privire la utilizarea acidului aminocaproic și a acidului tranexamic.

La 19 iunie 2012, în urma unei reexaminări, CHMP a confirmat concluziile sale inițiale, însă a hotărât să elimine o cerință de efectuare a unui studiu farmacocinetic cu acidul tranexamic. CHMP a fost informat cu privire la studiile farmacocinetice în curs, care urmează să fie finalizate și evaluate de autoritățile naționale.

Ce sunt antifibrinoliticele?

Antifibrinoliticele sunt medicamente utilizate pentru prevenirea pierderii excesive de sânge. Acestea au fost utilizate de mai multe decenii la pacienții supuși anumitor intervenții stomatologice sau chirurgicale, precum și la alți pacienți cu risc de complicații datorate hemoragiei.

Antifibrinoliticele acționează prin prevenirea fibrinolizei, procesul natural de descompunere a cheagurilor de sânge. Acestea acționează prin reducerea activității unei enzime, denumite plasmină, care este răspunzătoare pentru descompunerea fibrelor din cheagurile de sânge. La pacienții cu risc hemoragic semnificativ, antifibrinoliticele asigură că descompunerea cheagurilor de sânge nu se realizează prea repede, ceea ce ajută la reducerea pierderii de sânge.



Acidul aminocaproic și acidul tranexamic sunt antifibrinoliticele utilizate frecvent în UE. Utilizarea aprotininei a fost aprobată în mai multe țări din UE pentru pacienții supuși intervențiilor chirurgicale de bypass coronarian, însă aprobarea a fost suspendată în UE de către Comisia Europeană, în februarie 2008.

De ce au fost evaluate antifibrinoliticele?

La 5 noiembrie 2007, autoritatea germană de reglementare în domeniul medicamentelor (BfArM) a suspendat autorizațiile de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin aprotinină, în Germania. Această decizie a fost declanșată de rezultatele inițiale ale unui studiu (studiul BART) care au indicat un număr mai mare de decese la 30 de zile după intervenția chirurgicală pe cord printre pacienții cărora li s-a administrat aprotinină, comparativ cu pacienții care au fost tratați cu alte antifibrinolitice (acid aminocaproic și acid tranexamic). Suspendarea autorizațiilor din Germania a dus la efectuarea unei evaluări de către CHMP la nivelul întregii UE, care, la 21 noiembrie 2007¹, a recomandat suspendarea aprotininei pe întreg teritoriul UE. În momentul formulării recomandării, CHMP avea în vedere realizarea unei evaluări suplimentare imediat după ce datele finale ale analizei din studiul BART deveneau disponibile.

Evaluarea actuală a CHMP a fost inițiată la solicitarea agenției germane de reglementare în domeniul medicamentelor de a ține cont de datele și analizele suplimentare obținute din studiul BART, precum și din alte surse care au devenit disponibile din 2007. La 12 martie 2010, agenția germană de reglementare în domeniul medicamentelor a solicitat CHMP să efectueze o evaluare completă a beneficiilor și riscurilor asociate cu aprotinina, precum și a celor asociate cu acidul aminocaproic și cu acidul tranexamic, și să emită un aviz privind autorizarea lor în UE.

Care sunt datele evaluate de CHMP?

CHMP a evaluat datele obținute în studiul BART, inclusiv datele și analizele suplimentare care au devenit disponibile din anul 2007. De asemenea, comitetul a evaluat și datele obținute din alte studii clinice, literatura de specialitate publicată, raportări spontane privind efectele secundare și datele prezentate de companiile care comercializează antifibrinolitice. În timpul evaluării, CHMP a luat în considerare recomandările unui grup consultativ științific, alcătuit din experți în tulburări cardiovasculare și hemoragice.

Care sunt concluziile CHMP?

CHMP a reanalizat recomandarea sa anterioară privind aprotinina, ținând cont de noile informații din studiul BART. Noile analize au indicat deficiențe ale modului de efectuare a studiului, care pun sub semnul întrebării concluziile anterioare. Modalitatea în care au fost utilizate în studiu tratamentele suplimentare pentru anticoagulare (cum ar fi heparina) a fost inconsecventă și, uneori, inadecvată și e posibil ca acest fapt să fi contribuit la rate ale mortalității mai ridicate decât cele preconizate la pacienții tratați cu aprotinină. De asemenea, au existat probleme privind modul în care datele de la o serie de pacienți au fost excluse din analizele inițiale și privind lipsa monitorizării adecvate a medicamentelor pe care pacienții le luau pentru anticoagulare.

Rezultatele din studiul BART nu s-au repetat în alte studii și atunci când au fost analizate împreună datele obținute din mai multe studii (cu excepția studiului BART), rezultatele nu au demonstrat că aprotinina este asociată unui risc mai mare de mortalitate comparativ cu alte antifibrinolitice. Prin urmare, CHMP a concluzionat că beneficiile aprotininei sunt mai mari decât riscurile asociate la

¹ [Întrebări și răspunsuri privind suspendarea aprotininei](#)

pacienții tratați adecvat, care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian izolat (fără a fi combinat cu alte intervenții chirurgicale pe cord) și a recomandat ridicarea suspendării autorizațiilor de introducere pe piață în UE pentru medicamentele care conțin aprotinină, în ceea ce privește această indicație revizuită.

De asemenea, CHMP a recomandat efectuarea unor modificări importante ale informațiilor de prescriere pentru medicamentele care conțin aprotinină, inclusiv limitarea utilizării acestora la intervențiile chirurgicale de bypass coronarian izolat la adulții cu risc ridicat de pierdere majoră de sânge și includerea unei atenționări privind riscul de administrare către pacienți a unei cantități prea reduse de heparină („sub-heparinizare”). În plus, CHMP a recomandat să se acorde o deosebită atenție beneficiilor și riscurilor asociate aprotininei, precum și disponibilității tratamentelor alternative. În UE se va institui un registru pentru a monitoriza utilizarea aprotininei, iar CHMP a aprobat un plan de management al riscurilor pentru medicamentele care conțin aprotinină.

Versiunea modificată a informațiilor de prescriere pentru medici privind medicamentele care conțin aprotinină este disponibilă [aici](#).

Evaluarea de către CHMP a acidului aminocaproic și a acidului tranexamic, aflate în prezent pe piața EU, nu a evidențiat existența niciunui nou motiv de îngrijorare privind siguranța. Deoarece aceste medicamente sunt autorizate din anii 1960, CHMP a evaluat dovezile disponibile privind beneficiile acestora în diverse condiții și a formulat recomandări pentru armonizarea condițiilor în care aceste medicamente trebuie utilizate în UE.

Versiunea modificată a informațiilor de prescriere pentru medici privind acidul aminocaproic este disponibilă [aici](#). Versiunea modificată a informațiilor privind acidul tranexamic este disponibilă [aici](#).

Care sunt recomandările pentru pacienți și medicii care prescriu medicamentele?

- În momentul în care aprotinina devine din nou disponibilă, medicii care prescriu medicamentele li se recomandă să ia act de indicația revizuită și să respecte cu strictețe recomandările actualizate din informațiile de prescriere.
- În UE se va institui un registru pentru a monitoriza modul de utilizare a aprotininei. Vor fi transmise către medicii care prescriu medicamentele informații privind modul de utilizare a registrului.
- Medicii care prescriu medicamentele trebuie să urmărească noile recomandări armonizate privind modul de utilizare a acidului aminocaproic și a acidului tranexamic.
- Pentru orice întrebări, pacienții trebuie să se adreseze medicului sau farmacistului.

Comitetul a convenit cu companiile care comercializează aceste medicamente asupra unei scrisori care urmează să fie transmisă profesioniștilor din domeniul sănătății relevanți din UE, care să explice modificările din informațiile de prescriere.

Comisia Europeană a emis o decizie pentru acidul aminocaproic la 10 octombrie 2012.

Comisia Europeană a emis o decizie pentru acidul tranexamic la 10 octombrie 2012.

Comisia Europeană a emis o decizie pentru aprotinină la 18 septembrie 2013.