

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo ácido aminocaproico apresentados pela EMA

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica da consulta sobre medicamentos contendo antifibrinolíticos

Medicamentos que contêm ácido aminocaproico (ver Anexo I)

Os antifibrinolíticos (por exemplo, a aprotinina, o ácido aminocaproico e o ácido tranexâmico) são uma classe de agentes hemostáticos utilizados para impedir a perda excessiva de sangue. A aprotinina - um polipéptido natural - é um inibidor de enzimas proteolíticas. Tem uma ampla ação sobre enzimas proteolíticas como a plasmina, a tripsina e a calicreína. Os análogos da lisina ácido épsilon aminocaproico (AEAC, também denominado ácido aminocaproico) e ácido tranexâmico (TXA) inibem mais especificamente a conversão de plasminogénio em plasmina.

Em março de 2010, a Alemanha desencadeou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º para avaliar os benefícios e riscos dos medicamentos antifibrinolíticos aprotinina, AEAC e TXA em todas as respetivas indicações aprovadas. As Autorizações de Introdução no Mercado da aprotinina foram suspensas quando se levantaram preocupações relativas à sua segurança numa revisão anterior realizada em 2007. Os resultados preliminares de um ensaio clínico controlado aleatorizado, o estudo "*Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population*" (Conservação do sangue com antifibrinolíticos: um ensaio aleatorizado numa população submetida a cirurgia cardíaca - BART), tinham mostrado que, apesar de o uso de aprotinina estar associado a hemorragia menos grave do que com qualquer outro medicamento de comparação, tinha-se observado um aumento da mortalidade total a 30 dias entre os doentes que recebiam aprotinina, em comparação com os doentes que tomavam outros medicamentos. Estas preocupações refletiam as que estavam patentes nalguns estudos observacionais publicados. As Autorizações de Introdução no Mercado do AEAC e do TXA não foram afetadas pela revisão inicial de 2007.

Várias fontes de dados contribuíram para o parecer do Comité, incluindo dados disponíveis de estudos clínicos, literatura publicada, notificações espontâneas e outros dados apresentados por titulares de Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos contendo aprotinina, AEAC ou TXA. Em outubro de 2011, o grupo consultivo científico (SAG) do CHMP reuniu-se e os seus pareceres foram considerados pelo CHMP no âmbito desta revisão.

O CHMP emitiu pareceres e conclusões separados para os três antifibrinolíticos (aprotinina, AEAC e TXA). Este documento apresenta as conclusões relativas ao AEAC.

Ácido aminocaproico

O perfil de segurança do AEAC evoluiu desde a sua Autorização de Introdução no Mercado e os dados de segurança têm-se acumulado ao longo dos anos. Leucopenia, trombocitopenia, aumento da BUN (ureia azotada no sangue) e insuficiência renal são acontecimentos adversos que podem ser graves e têm sido notificados, embora estes riscos não tenham sido tidos em conta na atual informação do medicamento autorizada. O ácido aminocaproico tem sido também associado a hipotensão, congestão nasal e conjuntival, distúrbios gastrointestinais (diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal), tonturas, dor de cabeça, zumbidos e distúrbios ejaculatórios; doenças do sangue (agranulocitose e coagulopatias), lesões musculares, convulsões, reações anafiláticas, insuficiência renal e complicações trombóticas. Os resultados do ensaio BART não resultaram num impacto negativo no perfil risco-benefício do AEAC. O AEAC não tinha sido anteriormente associado a um aumento do risco de mortalidade, o que se manteve inalterado após a publicação do estudo BART. O CHMP recomendou que as informações sobre leucopenia, trombocitopenia, aumento da BUN e insuficiência renal devem estar devidamente refletidas em advertências e recomendações na informação do medicamento.

O ácido aminocaproico é um análogo da lisina autorizado para diversas indicações desde 1963. Foram tidos em conta dados disponibilizados por ensaios clínicos aleatorizados e estudos observacionais, incluindo meta-análises. Além da cirurgia cardíaca, o CHMP considerou que existem evidências suficientes sobre a segurança e eficácia do AEAC noutras indicações, incluindo em doentes submetidos a procedimentos dentários ou cirúrgicos ou em risco de sofrer complicações devido a hemorragia. No caso de algumas indicações, foram propostas modificações na redação, por forma a colocá-las em consonância com os conhecimentos científicos atuais relativos à utilização do AEAC. Tendo em conta as graves limitações identificadas dos dados da eficácia e as novas evidências disponíveis e/ou conhecimentos médicos atuais referentes à utilização do AEAC e considerando o perfil de reações adversas (algumas das quais graves) associadas à utilização do AEAC, o CHMP considerou a necessidade de eliminação de algumas dessas indicações. É

apresentada de seguida uma lista das indicações relativamente às quais o CHMP considerou que a relação risco-benefício se mantém positiva.

A informação do medicamento foi modificada para garantir a atualização das informações fornecidas aos profissionais de saúde e aos doentes. Mais especificamente, as indicações terapêuticas foram atualizadas para refletir os conhecimentos científicos atuais relativos à utilização do AEAC; outras alterações na informação do medicamento consistiram na inclusão de informações sobre leucopenia, trombocitopenia, aumento da ureia azotada no sangue e insuficiência renal como advertências e recomendações. Os mais recentes modelos de revisão da qualidade linguística dos documentos foram tidos em consideração durante esta revisão.

Tendo em consideração todas as informações disponíveis sobre segurança e eficácia, o Comité aprovou a alteração dos termos de Autorização de Introdução no Mercado, com a relação risco-benefício considerada positiva nas seguintes indicações revistas para o AEAC:

O ácido aminocaproico está indicado para a utilização em doentes de todas as idades para a hemorragia causada por fibrinólise local ou geral, incluindo em:

Hemorragias pós-cirúrgicas em:

- *urologia (cirurgia da bexiga e próstata);*
- *ginecologia (cirurgia cervical), em doentes em que o ácido tranexâmico não é tolerado ou não está disponível;*
- *obstetrícia (hemorragia pós-parto e pós-aborto espontâneo) após correção do defeito de coagulação;*
- *cirurgia cardíaca (com ou sem colocação de bypass);*
- *gastroenterologia;*
- *odontoestomatologia (extrações dentárias em hemofílicos, doentes submetidos a terapêutica anticoagulante);*

Hemorragias potencialmente fatais induzidas por trombolíticos (estreptoquinase, etc.);

Hemorragias associadas a trombocitopenia, púrpura trombopénica, leucemia;

Hematúria não cirúrgica do trato urinário inferior (devido a cistite, etc.);

Menstruações intensas, menorragia e metropatias hemorrágicas;

Edema angioneurótico.

Fundamentos para a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo ácido aminocaproico listados no Anexo I

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente à aprotinina, ácido aminocaproico e ácido tranexâmico (ver Anexo I).
- O Comité considerou todos os dados fornecidos pelos titulares das AIM por escrito, incluindo os dados disponíveis de revisões da literatura.
- O Comité considerou que as evidências de ensaios clínicos aleatorizados e estudos observacionais apoiam a utilização de ácido aminocaproico em doentes submetidos a procedimentos dentários ou cirúrgicos ou em risco de sofrer complicações devido a hemorragia.
- O Comité considerou os dados científicos disponíveis, incluindo as evidências de novos estudos, relativos à eficácia do AEAC. O CHMP considerou também o perfil de reações adversas, incluindo novos acontecimentos adversos (alguns dos quais graves) associados à utilização do AEAC.
- Tendo em conta as graves limitações identificadas dos dados da eficácia e as novas evidências disponíveis e/ou conhecimentos médicos atuais referentes à utilização do AEAC, e considerando o perfil de reações adversas (algumas das quais graves) associadas à utilização do AEAC, o CHMP considerou a necessidade de eliminação de algumas dessas indicações, o CHMP considerou que, no caso de algumas das indicações terapêuticas, os benefícios deixaram de ser superiores aos seus riscos e, por conseguinte, devem ser eliminadas.
- O Comité considerou que a informação do medicamento deve ser atualizada. Mais especificamente, foram atualizadas as indicações terapêuticas para refletir os conhecimentos científicos atuais relativos à utilização do AEAC; outras alterações na informação do

medicamento consistiram na inclusão de informações sobre leucopenia, trombocitopenia, aumento da ureia azotada no sangue e insuficiência renal como advertências e recomendações.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício do ácido aminocaproico é positiva em condições normais de utilização, sujeita à revisão das indicações do seguinte modo:

doentes de todas as idades para a hemorragia causada por fibrinólise local ou geral, incluindo em:

Hemorragias pós-cirúrgicas em:

- *urologia (cirurgia da bexiga e próstata);*
- *ginecologia (cirurgia cervical), em doentes em que o ácido tranexâmico não é tolerado ou não está disponível;*
- *obstetrícia (hemorragia pós-parto e pós-aborto espontâneo) após correção do defeito de coagulação;*
- *cirurgia cardíaca (com ou sem colocação de bypass);*
- *gastroenterologia;*
- *odontoestomatologia (extrações dentárias em hemofílicos, doentes submetidos a terapêutica anticoagulante);*

Hemorragias potencialmente fatais induzidas por trombolíticos (estreptoquinase, etc.);

Hemorragias associadas a trombocitopenia, púrpura trombopénica, leucemia;

Hematúria não cirúrgica do trato urinário inferior (devido a cistite, etc.);

Menstruações intensas, menorragia e metropatias hemorrágicas;

Edema angioneurótico.

Com base no descrito acima, o Comité recomendou a alteração dos termos de Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo ácido aminocaproico referidos no Anexo I, para os quais as alterações a nível da informação do medicamento se encontram estabelecidas no Anexo III do parecer.