

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

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

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha completato una revisione dei medicinali antifibrinolitici come aprotinina, acido aminocaproico e acido tranexamico. Il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) ha concluso che i benefici di questi medicinali superano i loro rischi e ha raccomandato la sospensione del provvedimento di interruzione delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti aprotinina nell'Unione europea (UE), che è in vigore dal 2008. Il CHMP ha stabilito le condizioni per la reintroduzione dei medicinali a base di aprotinina sul mercato e per l'utilizzo dell'acido aminocaproico e dell'acido tranexamico.

Cosa sono gli antifibrinolitici?

Gli antifibrinolitici sono medicinali usati per prevenire un'eccessiva perdita ematica. Essi sono stati utilizzati per diversi decenni nei pazienti sottoposti a chirurgia odontoiatrica o chirurgica così come su altri pazienti a rischio di complicanze da sanguinamento.

Gli antifibrinolitici agiscono impedendo l'esaurimento di fibrina, una proteina presente nei coaguli di sangue. Essi agiscono riducendo l'attività di un enzima chiamato plasmina che è responsabile della rottura delle fibre dei coaguli del sangue. Nei pazienti a rischio di eccessivo sanguinamento, gli antifibrinolitici agiscono in modo che i coaguli di sangue non si sciolgano troppo rapidamente, così da contribuire a ridurre la perdita di sangue.

L'acido aminocaproico e l'acido tranexamico sono gli antifibrinolitici più comunemente utilizzati nell'UE. Aprotinina è stata approvata in diversi paesi dell'UE per i pazienti sottoposti a **chirurgia di bypass coronarico**, ma successivamente sospesa nell'Unione europea dalla Commissione europea nel febbraio 2008.

Perché sono stati revisionati gli antifibrinolitici?

Il 5 novembre 2007, l'Autorità regolatoria del farmaco tedesca (BfArM) ha sospeso in Germania l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti aprotinina. Questa decisione è scaturita dai primi risultati di uno studio (BART) che evidenziato un più alto numero di morti dopo 30 giorni dall'intervento chirurgico coronarico tra i pazienti trattati con aprotinina rispetto ai pazienti trattati con altri medicinali antifibrinolitici (acido aminocaproico e acido tranexamico). La

sospensione in Germania è stata estesa in tutta l'UE da parte del CHMP il 21 novembre 2007. Al momento della sua raccomandazione, il CHMP aveva previsto un'ulteriore riesame dopo che i dati finali dello studio BART sarebbero stati disponibili. La revisione da parte del CHMP è stata avviata su richiesta dell'Agenzia del farmaco tedesca con lo scopo di prendere in considerazione gli ulteriori dati e analisi scaturiti dallo studio BART e dalle altre fonti che si sono rese disponibili a partire dal 2007. Il 12 marzo 2010, l'Agenzia del farmaco tedesca ha chiesto al CHMP di effettuare una rivalutazione completa dei benefici e dei rischi di aprotinina, così come quelli dell'acido aminocaproico e dell'acido tranexamico, e di formulare un parere sulla loro autorizzazione nell'UE.

Quali dati ha rivisto il CHMP?

Il CHMP ha riesaminato i dati dello studio BART, compresi ulteriori dati e analisi che si sono resi disponibili a partire dal 2007. Il Comitato ha anche esaminato i dati provenienti da altri studi clinici, dalla letteratura pubblicata, dalle segnalazioni reazioni avverse e le informazioni presentate dalle società che commercializzano farmaci antifibrinolitici. Nel corso del riesame, il CHMP ha tenuto conto della valutazione di altri gruppi scientifici con esperti in disturbi cardiovascolari e disordini della coagulazione

Quali sono le conclusioni del CHMP?

Il CHMP ha rivisto la sua precedente raccomandazione sull'Aprotinina, tenendo conto delle nuove informazioni provenienti dallo studio BART.

La nuova valutazione ha riscontrato che ci sono stati una serie di problemi con le modalità con cui è stato condotto lo studio BART, che mettono in dubbio le precedenti conclusioni. Tra queste, il modo in cui sono stati utilizzati i medicinali per fluidificare il sangue come l'eparina e questo potrebbe aver contribuito ad avere un incremento dei tassi di decessi attesi nei pazienti trattati con aprotinina.

Ci sono stati anche problemi con i dati e il modo con cui sono stati esclusi alcuni pazienti dalle analisi iniziali e un monitoraggio inadeguato dei medicinali per fluidificare il sangue nei pazienti che li stavano assumendo.

I risultati dello studio BART non sono stati replicati in altri studi, e quando i dati provenienti da diversi studi (escluso il BART) sono stati analizzati insieme, i risultati non dimostrano che l'aprotinina è legata ad un alto rischio di morte rispetto ad altri medicinali antifibrinolitici. Il CHMP ha pertanto concluso che i benefici di aprotinina sono superiori ai suoi rischi nei pazienti adeguatamente gestiti e sottoposti ad intervento chirurgico di bypass coronarico (non cumulabile con altre interventi chirurgici al cuore), ed ha raccomandato che la sospensione dei farmaci a base di aprotinina nell'UE deve essere sospesa per questa specifica indicazione.

Il CHMP ha anche raccomandato modifiche importanti sulle modalità di prescrizione di questi farmaci, compreso l'aprotinina limitandone l'uso all'intervento chirurgico di

bypass coronarico nell'adulto ad alto rischio di emorragia massiva e l'avvertenza del rischio di somministrare ai pazienti troppo poco eparina, così come l'istituzione di un Registro per registrare le informazioni sull'uso di aprotinina nell'UE. Inoltre, il CHMP raccomanda un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi della terapia con aprotinina e la disponibilità di trattamenti alternativi. Nell' UE sarà allestito un registro per monitorare l'uso di aprotinina, e il CHMP ha approvato un piano di gestione del rischio per i medicinali a base di aprotinina.

Le informazioni relative alla prescrizione dei medicinali a base di aprotinina per i medici possono essere trovate qui.

Nella rivalutazione il CHMP non ha evidenziato nuovi problemi di sicurezza sui medicinali a base di acido aminocaproico e acido tranexamico, che sono attualmente sul mercato nella UE, Poiché questi farmaci sono stati autorizzati dal 1960, il CHMP ha riesaminato i dati disponibili in varie condizioni e le raccomandazioni per armonizzare le condizioni per le quali questi farmaci dovrebbero essere usati nell'UE. Il Comitato ha inoltre chiesto che venga effettuato uno studio sia per raccogliere ulteriori informazioni su come l'acido tranexamico deve essere dosato in modo ottimale sia per l'uso nei bambini.

Le informazioni modificate sulla prescrizione di acido amino caproico e per l'acido tranexamico per i medici si possono trovare di seguito.

Quali sono le raccomandazioni per i pazienti e i prescrittori?

- Quando i medicinali contenenti aprotinina saranno nuovamente disponibili, i medici prescrittori sono invitati a osservare l'indicazione ed aderire strettamente ai consigli di prescrizione aggiornati.
- Un registro sarà allestito per monitorare l'uso dell' aprotinina in EU. Ai medici prescrittori saranno inviate le informazioni su come utilizzare il Registro.
- I medici devono seguire le nuove raccomandazioni armonizzate per l'uso dell' acido aminocaproico e dell'acido tranexamico.
- I pazienti per qualsiasi informazione devono rivolgersi al loro medico o al farmacista.

Il Comitato ha concordato con le aziende che commercializzano questi farmaci di inviare una nota informativa agli operatori sanitari interessati nella UE per spiegare i cambiamenti delle informazioni prescrittive.

Una decisione della Commissione Europea su questa opinione sarà rilasciata appena disponibile