

ANEXO I

**LISTA DOS NOMES DE FANTASIA, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS DOS
MEDICAMENTOS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

MEDICAMENTOS QUE CONTÊM APROTININA COM AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NA UNIÃO EUROPEIA

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Gerot Pharmazeutika Gesellschaft m.b.H. Arnethgasse 3 1160 Viena	Pantinol	100.000 UIK/10 ml	Solução injectável e solução para perfusão	Via intravenosa
Áustria	Gerot Pharmazeutika Gesellschaft m.b.H. Arnethgasse 3 1160 Viena	Pantinol	200.000 UIK/10 ml	Solução injectável e solução para perfusão	Via intravenosa
Áustria	Gerot Pharmazeutika Gesellschaft m.b.H. Arnethgasse 3 1160 Viena	Pantinol	500.000 UIK/15 ml	Solução injectável e solução para perfusão	Via intravenosa
Áustria	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Viena	Trasylo 10.000 KIE/ml	500.000 UIK/50 ml	Solução injectável e solução para perfusão	Via intravenosa
Bélgica	Bayer NV Avenue Louise 143 1050 Bruxelas	Trasylo	20.000 UIK/ml	Solução	Via intravenosa
Bélgica	Bayer NV Avenue Louise 143 1050 Bruxelas	Trasylo	10.000 UIK/ml	Solução	Via intravenosa
Bulgária	Gedeon Richter Plc. Gyomroi ut 19-21 H- 1103 Budapeste Hungria	Gordox	100.000 UIK	Solução injectável	Via intravenosa
Bulgária	Gedeon Richter Plc. Gyomroi ut 19-21 H- 1103 Budapeste Hungria	Gordox	500.000 UIK	Solução para perfusão	Via intravenosa
Bulgária	Bayer AG D-51368 Leverkusen, Alemanha	Trasylo	500.000 UIK / 50 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Chipre	Bayer Hellas Abee Sorou 18-20 15125 Marousi-Atenas Grécia	Trasylol	500.000 UIK / 50 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
República Checa	Spofa a.s. Poděbradská 5 180 47 Praga 9	Antilysin Spofa	55,55 Ph.Eur.U. / 10 ml	Solução injectável	Via intravenosa
República Checa	Chemical Works of Gedeon Richter Ltd., Gyömrői út 19-21. H-1103 Budapeste, Hungria	Gordox	60 Ph.Eur.U. / 10 ml	Solução injectável	Via intravenosa
República Checa	Bayer Healthcare AG 51368 Leverkusen Alemanha	Trasylol 500 000 KIE	70 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa
Dinamarca	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen Alemanha	Trasylol	10.000 UIK/ml	Solução injectável	Via intravenosa
Estónia	Gedeon Richter Ltd Gyömrői ut 19-21 1103 Budapeste Hungria	Gordox	10.000 UI/ 50 ml	Concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Finlândia	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Alemanha	Trasylol	10.000 UIK/ml	Solução injectável e solução para perfusão	Via intravenosa
França	Bayer Pharma SA 13, rue Jean Jaures 92807 Puteaux Cedex	Trasylol	1.000.000 UIK/100 ml	Solução injectável	Via intravenosa
França	Bayer Pharma SA 13, rue Jean Jaures 92807 Puteaux Cedex	Trasylol	2.000.000 UIK/200 ml	Solução injectável	Via intravenosa
França	Bayer Pharma SA	Trasylol	500.000	Solução injectável	Via intravenosa

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
	13, rue Jean Jaures 92807 Puteaux Cedex		UIK/50 ml		
Alemanha	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen	Trasynin 0,5	70,0 mg /50 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen	Trasynin 1,0	140,0 mg /100 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen	Trasynin 2,0	280,0 mg /200 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Bayer Vital GmbH D-51368 Leverkusen	Trasylo 0,5	70,0 mg /50 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Bayer Vital GmbH D-51368 Leverkusen	Trasylo 1,0	140,0 mg /100 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Bayer Vital GmbH D-51368 Leverkusen	Trasylo 2,0	280,0 mg /200 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	EMRA-MED Arzneimittel GmbH Otto-Han-Str. 11 D-22946 Trittau	Trasylo 0,5	70,0 mg /50 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Grécia	Bayer Hellas Abee Sorou 18-20 15125 Marousi-Atenas	Trasylo	500.000 UIK /50 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Hungria	Bayer Hungária Kft Alkotás u. 50. 1123 Budapeste	Trasylo	500.000 UIK	Solução para perfusão	Via intravenosa
Hungria	Richter Gedeon NyRt. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapeste	Gordox	500.000 UIK	Solução para perfusão	Via intravenosa
Hungria	Richter Gedeon NyRt. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapeste	Gordox	100.000 UIK	Solução injectável	Via intravenosa
Letónia	Bayer Healthcare AG D-51368, Leverkusen Alemanha	Trasylo 0,5	10.000 UIK/ml	Solução injectável	Via intravenosa

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Letónia	Bayer Healthcare AG D-51368, Leverkusen Alemanha	Trasylol 1,0	10.000 UIK/ml	Solução injectável	Via intravenosa
Letónia	Bayer Healthcare AG D-51368, Leverkusen Alemanha	Trasylol 2,0	10.000 UIK/ml	Solução injectável	Via intravenosa
Letónia	Gedeon Richter Ltd. Gyömrői út 19-21 1103, Budapeste Hungria	Gordox	10.000 UIK/ml	Solução injectável	Via intravenosa
Lituânia	Gedeon Richter Ltd. Gyömrői út 19-21 1103 Budapeste Hungria	Gordox	10.000 UIK/ml	Solução injectável	Via intravenosa
Luxemburgo	Bayer S.A 143, avenue Louise B-1050 Bruxelas Bélgica	Trasylol	500.000 U/50 ml	Solução injectável	Via intravenosa / via subcutânea
Malta	Bayer plc Pharmaceutical Division Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Reino Unido	Trasylol	500.000 UIK (frasco para injectáveis de 50 ml)	Solução para perfusão	Via intravenosa
Malta	Bayer plc Pharmaceutical Division Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Reino Unido	Trasylol	1.000.000 UIK (frasco para injectáveis de 100 ml)	Solução para perfusão	Via intravenosa
Malta	Bayer plc Pharmaceutical Division	Trasylol	2.000.000 UIK (frasco)	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
	Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Reino Unido		para injectáveis de 200 ml)		
Malta	Bayer plc Pharmaceutical Division Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Reino Unido	Trasylol	10.000 UIK/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Países Baixos	Bayer B.V. Postbus 80 3640 AB, Mijdrecht	Trasylol	10.000 KIE/ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Polónia	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A. ul. Wincentego Pola 21 58-500 Jelenia Góra	Traskolan	500.000 J.I.K/10 ml	Solução injectável	Via intravenosa
Polónia	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen Alemanha	Trasylol	277,8 j.Ph.Eur.	Solução para perfusão	Via intravenosa
Polónia	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen Alemanha	Trasylol	555,6 j.Ph.Eur.	Solução para perfusão	Via intravenosa
Polónia	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen Alemanha	Trasylol	1111,1 j.Ph.Eur.	Solução para perfusão	Via intravenosa
Portugal	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide	Trasylol	500.000 U.I.C/50 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Portugal	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide	Trasylol	1.000.000 U.I.C/100 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide	Trasylol	2.000.000 U.I.C/200 ml	Solução para perfusão	Via intravenosa
Roménia	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen Alemanha	Trasylol	500.000 UIK	Solução para perfusão	Via intravenosa
Roménia	Gedeon Richter Ltd. Gyömrői ut 19-21 1103 Budapeste Hungria	Gordox	100.000 UIK	Solução injectável	Via intramuscular
Eslováquia	SPOFA a.s. Husinecká 11a 130 00, Praga 3 República Checa	Antilysin Spofa	100.000 TIJ/10 ml	Solução injectável	Via intravenosa
Eslováquia	Gedeon Richter Ltd. Gyömrői ut 19-21 H-1103, Budapeste Hungria	Gordox	100.000 TIJ/10 ml	Solução injectável	Via intravenosa
Eslovénia	Bayer d.o.o. Bravničarjeva 13 1000 Ljubljana	Trasylol	10.000 KIE/ml	Solução injectável e solução para perfusão	Via intravenosa
Suécia	Bayer HealthCare AG DE-51368 Leverkusen Alemanha	Trasylol	10.000 KIE/ml	Solução injectável e solução para perfusão	Via intravenosa
Reino Unido	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill, Newbury Berkshire RG14 1JA	Trasylol	10.000 UIK/ml	Solução injectável	Via intravenosa
Reino Unido	Nordic Pharma Limited Abbey House 1650 Arlington Business Park Theale, Reading	Aprotinin	10.000 UIK/ml	Solução injectável	Via intravenosa

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
	Berkshire RG7 4SA				

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A SUSPENSÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DOS MEDICAMENTOS QUE CONTÊM APROTININA (ver Anexo I)

A aprotinina é um inibidor natural da protease serina obtido de pulmão de bovino e é indicada para uso profilático para reduzir tanto a perda de sangue peri-operatória, como a necessidade de recorrer a transfusões sanguíneas em doentes submetidos a *bypass* cardiopulmonar no decorrer de uma cirurgia de *bypass* da artéria coronária por enxerto (CABG) que apresentam risco aumentado de perda de sangue ou transfusões sanguíneas.

Os medicamentos que contêm aprotinina estão disponíveis no mercado desde 1990, estando autorizados numa série de Estados-Membros da UE (ver Anexo I para a lista dos medicamentos que contêm aprotinina autorizados na UE). Incluem soluções injectáveis i.v. e/ou soluções para perfusão e estão disponíveis em alguns Estados-Membros da UE, como medicamentos genéricos ou de marca, sendo comercializados sobretudo pela Bayer HealthCare com a marca comercial Trasylol/Trasynin. Todos os medicamentos que contêm aprotinina existentes no mercado da UE foram autorizados por procedimentos nacionais.

Em 2 de Novembro de 2007, a autoridade competente do medicamento da Alemanha (BfArM) emitiu um Alerta Rápido informando os Estados-Membros, a EMEA e a Comissão Europeia, nos termos do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, da sua decisão de suspender a Autorização de Introdução no Mercado de todos os medicamentos que contêm aprotinina para uso sistémico na Alemanha, a partir de 5 de Novembro de 2007, devido ao facto de os resultados preliminares de um ensaio clínico controlado e aleatorizado (BART) apontarem para um risco acrescido de mortalidade associado à aprotinina.

A decisão da autoridade competente do medicamento da Alemanha baseou-se em resultados intercalares recentemente disponibilizados do ensaio clínico BART realizado pela Health Canada. A DMBS (*Data Safety Monitoring Board* – Comissão de Monitorização de Segurança dos Dados) recomendou que se suspendesse o recrutamento de novos sujeitos, porque uma análise intercalar programada mostrara um aumento numérico da taxa de mortalidade a 30 dias para os doentes no ramo da aprotinina em comparação com o ácido épsilon-aminocapróico ou ácido tranexâmico.

Na sequência da acção tomada pela BfArM no sentido de suspender na Alemanha todos os medicamentos contendo aprotinina, a Bayer Healthcare decidiu suspender a comercialização a nível mundial de todos os seus medicamentos contendo aprotinina.

O CHMP submeteu a questão a debate na sua reunião plenária de Novembro de 2007, tendo iniciado, na mesma reunião, o procedimento previsto no artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada.

Segurança

Na sequência da publicação de dois artigos sobre os resultados de dois estudos observacionais na *N. Engl. J. Med.* (Janeiro de 2006) da autoria de Mangano *et al.* e na *Transfusion* (Janeiro de 2006, *online*; Março de 2006) da autoria de Karkouti *et al.*, a Bayer HealthCare iniciou um diálogo com as autoridades sanitárias, em particular nos EUA e na Europa (UE).

O estudo de Mangano *et al.* mostrou um risco acrescido de disfunção renal e eventos cardiovasculares nos doentes tratados com a aprotinina, em comparação com os doentes tratados com o ácido aminocapróico ou ácido tranexâmico. No estudo de Karkouti *et al.*, observou-se um aumento da disfunção renal nos doentes submetidos a CABG tratados com a aprotinina em comparação com fármacos similares. O Grupo de Trabalho “Farmacovigilância” da EMEA iniciou um processo de revisão para avaliar os benefícios e os potenciais riscos dos medicamentos que contêm aprotinina.

Os achados destes dois estudos observacionais e os dados de segurança de estudos clínicos levaram à alteração do RCM do Trasylol e à comunicação do risco aos profissionais de saúde, em especial no que se refere ao possível efeito nos rins e no coração. Estas reservas levaram à implementação de medidas tendentes a minimizar o risco associado à utilização desses medicamento, medidas essas que foram notificadas a todos os profissionais de saúde.

Os resultados preliminares de um estudo observacional de coortes de grandes dimensões conduzido pelo laboratório independente i3 Drug Safety (“Mortality and Cardiovascular and Renal Outcomes in Recipients of Aprotinin, Aminocaproic Acid, and Tranexamic Acid during CABG Surgery” – “Mortalidade e impacto no risco cardiovascular e renal em doentes que receberam aprotinina, ácido aminocapróico e ácido tranexâmico durante a CABG”) foram apresentados, a pedido da Bayer HealthCare, na reunião do Grupo de Trabalho de Farmacovigilância (PhVWP).

A partir da base de dados PCD, identificaram-se 78 199 doentes submetidos a CABG tratados com aprotinina ou ácido aminocapróico no dia da cirurgia, entre Janeiro de 2003 e Março de 2006. As covariáveis incluíram 41 características de doentes, médicos e hospitais. Os resultados foram “insuficiência renal requerendo diálise em qualquer dia a seguir à CABG” e “mortalidade intra-hospitalar por todas as causas”. Nas análises da insuficiência renal, foram excluídos os doentes com doença renal crónica preexistente. A aprotinina foi utilizada em 43% (n=33.517) dos doentes e 57% (n=44.682) receberam ácido aminocapróico. Após o ajustamento para as características do doente e do hospital, os riscos estimados foram mais altos para os doentes que receberam doses baixas de aprotinina do que para os doentes que receberam doses baixas de ácido aminocapróico relativamente à insuficiência renal (RR=1,36; IC de 95%: 1,17 a 1,57) e à morte (RR=1,36; IC de 95%: 1,18 a 1,56); estes achados coincidem com os dos estudos observacionais e confirmam o aumento do risco de insuficiência renal e morte.

Em 2006, a Bayer HealthCare deu início a um estudo observacional de coortes de grandes dimensões a partir de uma base de dados hospitalar nos EUA (dados informatizados de doentes internados obtidos na Base de Dados Comparativa *Premier Perspective* (PCD)). A análise dos dados foi realizada pelo Grupo de Estudo do i3 Drug Safety. Este estudo teve por propósito investigar os resultados cardiovasculares e renais dos doentes submetidos a CABG e que receberam aprotinina ou alternativas terapêuticas (ácido aminocapróico, ácido tranexâmico).

O estudo BART (*Blood conservation using antifibrinolytics: A randomized trial in a cardiac surgery population* - Conservação do sangue utilizando antifibrinolíticos: um ensaio aleatorizado numa população submetida a cirurgia cardíaca) é um ensaio clínico controlado e aleatorizado realizado em doentes de alto risco submetidos a cirurgia cardíaca. O estudo BART foi desenhado para testar a hipótese de a aprotinina ser superior ao ácido épsilon-aminocapróico e ao ácido tranexâmico na diminuição da ocorrência de hemorragias maciças associadas à cirurgia cardíaca. O estudo foi promovido pela Health Canada. O plano do estudo consistiu em incluir cerca de 3000 doentes adultos canadianos a serem submetidos a diversos tipos de cirurgia cardíaca que os colocava numa situação de alto risco para a ocorrência de hemorragias. Os resultados secundários incluíram mortalidade por todas as causas nos 30 dias a contar da cirurgia, enfarte do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e insuficiência renal. Os resultados preliminares do estudo prospectivo e aleatorizado BART corroboraram os achados dos estudos observacionais.

Benefício-risco

Os resultados preliminares do estudo BART mostram que a mortalidade por todas as causas aos 30 dias no grupo da aprotinina aumentou com um risco relativo (RR) de 1,5 em comparação com o ácido épsilon-aminocapróico ou ácido tranexâmico (os intervalos de confiança não foram, até ao momento, fornecidos). O aumento do risco esteve no limite do significativo (p=0,06 para o fármaco B; p=0,08 para o fármaco C). A tendência de um aumento da mortalidade no ramo da aprotinina foi constante ao longo do estudo.

A aprotinina é um medicamento profilático e estão disponíveis opções alternativas em alguns Estados-Membros.

Tendo em linha de conta todos estes elementos, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco para a aprotinina não é favorável, tendo recomendado a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos referidos no Anexo I. Recomendou igualmente que se desencadeasse um procedimento de consulta ao abrigo do artigo 31.º com o propósito de realizar uma avaliação completa a nível comunitário das informações adicionais obtidas no estudo BART e, deste modo, reavaliar a relação benefício-risco do medicamento. Além disso, determinou que os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado devem identificar uma população de doentes na qual a eficácia da aprotinina sistémica seja claramente superior aos seus riscos, restabelecendo deste modo uma relação benefício-risco claramente positiva para os medicamentos que contêm aprotinina para uso sistémico.

FUNDAMENTOS PARA A SUSPENSÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Considerando que:

- o Comité examinou a questão submetida à sua apreciação ao abrigo do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativa aos medicamentos que contêm aprotinina;
- o Comité concluiu, a partir dos dados disponibilizados pelo estudo BART, que:
 - se observou uma tendência para um aumento da mortalidade no grupo da aprotinina,
 - esta tendência de aumento da mortalidade no grupo da aprotinina foi observada ao longo de todo o estudo,
 - apesar de a utilização da aprotinina ter sido associada a hemorragias menos graves do que qualquer um dos fármacos de comparação, observou-se um maior número de casos de morte causados por hemorragias entre os doentes a receberem a aprotinina;
- os resultados preliminares do estudo BART corroboram os achados de dois estudos observacionais de coortes (Mangano *et al.*, 2006; Karkouti *et al.*, 2006) e os resultados preliminares de um estudo observacional de coortes de grandes dimensões (conduzido pelo i3 Drug Safety em 2007) previamente avaliados pelo seu Grupo de Trabalho de Farmacovigilância (PhVWP) que apontavam para efeitos adversos da aprotinina nos rins, no coração e na mortalidade;

o Comité concluiu, à luz dos resultados citados, que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm aprotinina para uso sistémico não é favorável.

Para que a suspensão seja revogada, os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado devem identificar uma população de doentes na qual a eficácia da aprotinina sistémica seja claramente superior aos seus riscos, restabelecendo deste modo uma relação benefício-risco claramente positiva para os medicamentos que contêm aprotinina para uso sistémico. Relativamente a este ponto, o Comité reconheceu a necessidade de ser desencadeado um procedimento de consulta ao abrigo do 31.º com o propósito de avaliar a totalidade das informações do estudo BART para permitir que os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado procedam a uma reavaliação meticulosa da avaliação da relação benefício-risco do medicamento.

Em conformidade com as disposições do n.º 2 do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência adoptou um parecer recomendando a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos que contêm aprotinina referidos no Anexo 1.

ANEXO III

CONDIÇÃO PARA O LEVANTAMENTO DA SUSPENSÃO

Para que a suspensão seja revogada, o titular da Autorização de Introdução no Mercado deve fornecer ao Comité:

- Provas claras de uma população de doentes na qual a eficácia da aprotinina sistémica seja claramente superior aos seus riscos, restabelecendo deste modo uma relação benefício-risco claramente positiva para os medicamentos que contêm aprotinina para uso sistémico.