

## **Anexo I**

**Lista das denominações, forma(s) farmacêutica(s),  
dosagem(ns), via(s) de administração do(s)  
medicamento(s), titular(es) da(s) autorização(ões) de  
introdução no mercado nos estados-membros**

**Medicamentos que contêm aprotinina com Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia.**

| <b>Estado Membro<br/>UE / EEE</b> | <b>Titular da Autorização de<br/>Introdução no Mercado</b>                                                                                                | <b>Nome de fantasia</b>                      | <b>Dosagem</b> | <b>Forma farmacêutica</b> | <b>Via de<br/>administração</b> |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|---------------------------|---------------------------------|
| AT-Áustria                        | Bayer Austria GmbH<br>Herbststraße 6-10<br>A-1160 Wien<br>Áustria                                                                                         | Trasylol 10.000 KIE/ml -<br>Infusionsflasche | 10.000 KIU/ml  | Solução para perfusão     | Via intravenosa                 |
| BE-Bélgica                        | Belgium Bayer S.A.<br>14, J.E. Mommaertslaan<br>B- 1831 Diegem<br>Bélgica                                                                                 | Trasylol                                     | 10.000 KIU/ml  | Solução para perfusão     | Via intravenosa                 |
| CZ - República<br>Checa           | Chemical Works of Gedeon Richter<br>Plc.<br>Gyömrői út 19-21.<br>HU-1103 Budapest<br>Hungria                                                              | Gordox                                       | 10 ku/ml       | Solução para injeção      | Via intravenosa                 |
| CZ- República<br>Checa            | Bayer Schering Pharma AG<br>Müllerstrasse 178<br>13353 Berlin<br>Alemanha                                                                                 | Trasylol 500 000 KIE                         | 10 ku/ml       | Solução para perfusão     | Via intravenosa                 |
| DE-Alemanha                       | Bayer Pharma Aktiengesellschaft<br>com o endereço de registo comercial:<br>Müllerstr. 178<br>13353 Berlin<br>endereço postal:<br>13342 Berlin<br>Alemanha | Trasynin 0,5                                 | 70.0 mg /50 ml | Solução para perfusão     | Via intravenosa                 |

| <b>Estado Membro<br/>UE / EEE</b> | <b>Titular da Autorização de<br/>Introdução no Mercado</b>                                                                                                | <b>Nome de fantasia</b> | <b>Dosagem</b>   | <b>Forma farmacêutica</b> | <b>Via de<br/>administração</b> |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------------|
| DE-Alemanha                       | Bayer Pharma Aktiengesellschaft<br>com o endereço de registo comercial:<br>Müllerstr. 178<br>13353 Berlin<br>endereço postal:<br>13342 Berlin<br>Alemanha | Trasynin 1,0            | 140.0 mg /100 ml | Solução para perfusão     | Via intravenosa                 |
| DE-Alemanha                       | Bayer Pharma Aktiengesellschaft<br>com o endereço de registo comercial:<br>Müllerstr. 178<br>13353 Berlin<br>endereço postal:<br>13342 Berlin<br>Alemanha | Trasynin 2,0            | 280.0 mg /200 ml | Solução para perfusão     | Via intravenosa                 |
| DE-Alemanha                       | Bayer Vital GmbH<br>51368 Leverkusen<br>Alemanha                                                                                                          | Trasylol 0,5            | 70.0 mg /50 ml   | Solução para perfusão     | Via intravenosa                 |
| DE-Alemanha                       | Bayer Vital GmbH<br>51368 Leverkusen<br>Alemanha                                                                                                          | Trasylol 1,0            | 140.0 mg /100 ml | Solução para perfusão     | Via intravenosa                 |
| DE-Alemanha                       | Bayer Vital GmbH<br>51368 Leverkusen<br>Alemanha                                                                                                          | Trasylol 2,0            | 280.0 mg /200 ml | Solução para perfusão     | Via intravenosa                 |
| DK-Dinamarca                      | Bayer Schering Pharma AG<br>Müllerstrasse 170-178<br>13353 Berlin<br>Alemanha                                                                             | Trasylol                | 10.000 KIE/ml    | Solução para injeção      | Via intravenosa                 |

| <b>Estado Membro<br/>UE/EEE</b> | <b>Titular da Autorização de<br/>Introdução no Mercado</b>                                                   | <b>Nome de fantasia</b>                            | <b>Dosagem</b>                  | <b>Forma farmacêutica</b>          | <b>Via de<br/>administração</b> |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| EL-Grécia                       | Bayer Hellas AG<br>18 - 20 , Sorou Str.<br>151 25 , Marousi<br>Athens<br>Grécia                              | TRASYLOL                                           | 500000 KIU / 50ML               | Solução para perfusão              | Via intravenosa                 |
| ES-Espanha                      | QUIMICA FARMACEUTICA BAYER, S.L.<br>Av. Baix Llobregat, 3-5<br>Sant Joan Despi 08970<br>BARCELONA<br>Espanha | TRASYLOL SOLUCIÓN<br>PARA PERFUSIÓN<br>INTRAVENOSA | 10.000 K 10.000 KIU/ml<br>IU/ml | Solução para perfusão              | Via intravenosa                 |
| FI-Finlândia                    | Bayer HealthCare AG<br>51368 Leverkusen<br>Alemanha                                                          | TRASYLOL                                           | 10 000 KIU/ml                   | Solução para injeção /<br>perfusão | Via intravenosa                 |
| FR-França                       | BAYER SANTE<br>220, avenue de la recherche<br>59120 LOOS<br>França                                           | Trasyolol                                          | 1 000 000 KUI / 100 mL          | Solução para injeção               | Via intravenosa                 |
| FR-França                       | BAYER SANTE<br>220, avenue de la recherche<br>59120 LOOS<br>França                                           | Trasyolol                                          | 2 000 000 KUI / 200 mL          | Solução para injeção               | Via intravenosa                 |
| FR-França                       | BAYER SANTE<br>220, avenue de la recherche<br>59120 LOOS<br>França                                           | Trasyolol                                          | 500 000 UIK / 50 mL             | Solução para injeção               | Via intravenosa                 |
| HU - Hungria                    | Richter Gedeon Nyrt.<br>Gyömrői út 19-21.<br>1103 Budapest<br>Hungria                                        | Gordox                                             | 100 000 KIU/10 ml               | Solução para injeção               | Via intravenosa                 |

| <b>Estado Membro<br/>UE/EEE</b> | <b>Titular da Autorização de<br/>Introdução no Mercado</b>                                                                                                   | <b>Nome de fantasia</b>                                      | <b>Dosagem</b>      | <b>Forma farmacêutica</b> | <b>Via de<br/>administração</b> |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------------|
| HU - Hungria                    | Richter Gedeon Nyrt.<br>Gyömrői út 19-21.<br>1103 Budapest<br>Hungria                                                                                        | Gordox                                                       | 500 000 KIU/50 ml   | Solução para perfusão     | Via intravenosa                 |
| HU-Hungria                      | Bayer Healthcare AG<br>Kaiser-Wilhelm-Allee,<br>Bldg. E39<br>51368 Leverkusen<br>Alemanha                                                                    | TrasyloI                                                     | 500 000 KIU / 50 ml | Solução para perfusão     | Via intravenosa                 |
| LU-Luxemburgo                   | Bayer S.A.<br>14, J.E. Mommaertslaan<br>B- 1831 Diegem<br>Bélgica                                                                                            | TRASYLOL                                                     | 50.000 KIU/50ml     | Solução para injeção      | Via intravenosa                 |
| LV - Letónia                    | Gedeon Richter Ltd.<br>Gyomroi ut 19-21<br>Budapest HU-1103<br>Hungria                                                                                       | Gordox 10 000 KSV/ml<br>šķīdums infūzijām                    | 10 000 KIU/ml       | Solução para perfusão     | Via intravenosa                 |
| MT-Malta                        | Bayer Plc<br>Bayer House<br>Strawberry Hill<br>Newbury<br>Berkshire RG14 1JA<br>Reino Unido<br>com o registo comercial Bayer Plc,<br>Pharmaceutical Division | TRASYLOL                                                     | 10000KIU/ML         | Solução para perfusão     | Via intravenosa                 |
| NL-Holanda                      | Bayer B.V.<br>Energieweg 1<br>3641 RT Mijdrecht<br>Holanda                                                                                                   | TrasyloI 500.000,<br>oplossing voor infusie<br>10.000 KIE/ml | 10.000 KIU/ml       | Solução para perfusão     | Via intravenosa                 |

| <b>Estado Membro<br/>UE / EEE</b> | <b>Titular da Autorização de<br/>Introdução no Mercado</b>                         | <b>Nome de fantasia</b> | <b>Dosagem</b>                       | <b>Forma farmacêutica</b>          | <b>Via de<br/>administração</b> |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| PL-Polónia                        | Bayer Pharma AG<br>13342 Berlin<br>Alemanha                                        | TrasyloI                | 555,6 j. Ph.Eur. (1 000<br>000 KIU)  | Solução para perfusão              | Via intravenosa                 |
| PL-Polónia                        | Bayer Pharma AG<br>13342 Berlin<br>Alemanha                                        | TrasyloI                | 1111,1 j. Ph.Eur. (2 000<br>000 KIU) | Solução para perfusão              | Via intravenosa                 |
| PL-Polónia                        | Bayer Pharma AG<br>13342 Berlin<br>Alemanha                                        | TrasyloI                | 277,8 j. Ph.Eur. (500 000<br>KIU)    | Solução para perfusão              | Via intravenosa                 |
| PT-Portugal                       | Bayer Portugal, S.A.<br>Rua Quinta do Pinheiro 5<br>2794-003 Carnaxide<br>Portugal | TrasyloI                | 500000 U.I.C / 50 ml                 | Solução para perfusão              | Via intravenosa                 |
| PT-Portugal                       | Bayer Portugal, S.A.<br>Rua Quinta do Pinheiro 5<br>2794-003 Carnaxide<br>Portugal | TrasyloI 1.000.000 UIC  | 1000000 U.I.C / 100 ml               | Solução para perfusão              | Via intravenosa                 |
| PT-Portugal                       | Bayer Portugal, S.A.<br>Rua Quinta do Pinheiro 5<br>2794-003 Carnaxide<br>Portugal | TrasyloI 2.000.000 UIC  | 2000000 U.I.C / 200 ml               | Solução para perfusão              | Via intravenosa                 |
| SE-Suécia                         | Bayer Schering Pharma AG<br>Müllerstrasse 178<br>13353 Berlin<br>Alemanha          | TrasyloI                | 10000 KIE/ml                         | Solução para injeção /<br>perfusão | Via intravenosa                 |
| SI-Eslovénia                      | Bayer d.o.o.<br>Bravničarjeva 13<br>Ljubljana<br>Eslovénia                         | TRASYLOL                | 10 000 KIU/ml                        | Solução para injeção e<br>perfusão | Via intravenosa                 |

| <b>Estado Membro<br/>UE/EEE</b> | <b>Titular da Autorização de<br/>Introdução no Mercado</b>                                                                  | <b>Nome de fantasia</b>              | <b>Dosagem</b>   | <b>Forma farmacêutica</b> | <b>Via de<br/>administração</b>     |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| SK - Eslováquia                 | Richter Gedeon Nyrt<br>Budapest 10<br>Pf. 27., H-1475<br>Hungria                                                            | GORDOX                               | 100 000 IU/10 ml | Solução para injeção      | Via intravenosa                     |
| UK - Reino Unido                | Nordic Pharma Limited<br>Abbey House<br>1650 Arlington Business Park<br>Theale, Reading<br>Berkshire RG7 4SA<br>Reino Unido | Aprotinin 10,000 KIU/ml<br>Injection | 10,000 KIU/ml    | Solução para injeção      | Via intravenosa                     |
| UK-Reino Unido                  | Bayer plc<br>Bayer House,<br>Strawberry Hill<br>Newbury,<br>Berkshire RG14 1JA<br>Reino Unido                               | Trasylol Solution                    | 10,000 KIU/ML    | Solução para injeção      | Intravenosa (injeção<br>e perfusão) |

## **Anexo II**

**Conclusões científicas e fundamentos para o levantamento da suspensão e alteração das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo aprotinina apresentados pela EMA**



## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica da consulta sobre medicamentos contendo o antifibrinolítico aprotinina (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 (a aprotinina, AEAC e TXA). Este documento apresenta as conclusões relativas à aprotinina.

### Aprotinina

As Autorizações de Introdução no Mercado da aprotinina foram suspensas na sequência dos resultados preliminares do estudo BART em 2007 e das preocupações manifestadas relativamente a alguns estudos observacionais.

Desde então, os resultados finais do estudo BART foram disponibilizados, juntamente com uma importante nova análise dos dados do estudo. Foi realizada uma revisão abrangente e o CHMP concluiu que os resultados finais do estudo BART foram gravemente comprometidos por várias deficiências metodológicas graves recentemente identificadas, as quais foram consideradas fundamentais para a validade e a interpretação dos resultados. As deficiências incluíam a exclusão inexplicada de doentes da análise, diferenças subjacentes entre os grupos do estudo a nível das características no início do estudo, que não eram homogéneos apesar da aleatorização, e o aparente nível reduzido de heparinização no grupo da aprotinina, que aumentaria o risco de acontecimentos trombogénicos neste grupo.

Com base nos resultados finais e em novas evidências obtidas com a reanálise dos dados que apontaram para deficiências do estudo que emergiram após a finalização do estudo BART, o CHMP considerou que estes dados não são fiáveis e não podem ser avaliados relativamente aos riscos cardiovasculares da aprotinina. Globalmente, o CHMP considerou que o estudo BART não foi concebido para determinar com fiabilidade o risco de morte associado à aprotinina relativamente ao AEAC ou ao TXA e que os resultados de taxa de mortalidade mais elevada inicialmente observados nos doentes tratados com aprotinina podem ser devidos ao acaso. O CHMP constatou que, desde a revisão inicial em 2007, tinham sido disponibilizados mais dados, sobretudo os resultados finais do estudo e, mais importante ainda, a nova análise do estudo BART. Esses novos dados permitiram que, agora, fosse possível identificar as principais falhas do estudo BART, não identificáveis anteriormente.

O CHMP constatou que as descobertas de outros ensaios clínicos aleatorizados e da meta-análise de ensaios clínicos aleatorizados (quando o estudo BART foi excluído) não proporcionam evidências de uma associação entre a aprotinina e a mortalidade perioperatória.

Na revisão inicial de 2007, os achados de três estudos observacionais tinham também gerado preocupações. Os resultados da reanálise de dois destes estudos não mostraram uma associação estatisticamente significativa entre o tratamento com a aprotinina e o enfarte do miocárdio, e outros parâmetros de avaliação final cardiovasculares; foram referidas questões metodológicas num terceiro estudo observacional no qual uma análise suplementar também não demonstrou uma associação significativa entre a aprotinina e a taxa de mortalidade hospitalar ao sétimo dia. Atualmente, existem disponíveis novos estudos observacionais e os resultados vieram mostrar que a aprotinina não afetou a mortalidade durante o internamento, tendo um estudo notificado um “benefício” estatisticamente significativo a nível da mortalidade no caso da aprotinina em doentes submetidos a cirurgia cardíaca de alto risco, em comparação com o TXA. O CHMP registou as incertezas e informou ser limitada a interpretação de todos os dados disponíveis em estudos observacionais.

O CHMP considerou que a eficácia da aprotinina foi claramente demonstrada em ensaios prospetivos aleatorizados e na meta-análise de ensaios clínicos, que mostram que a aprotinina reduz a incidência de hemorragia massiva, reduz a necessidade de transfusão de derivados do sangue e reduz a necessidade de nova cirurgia devido a hemorragia em doentes submetidos a cirurgia cardíaca com *bypass* cardiopulmonar (CPB).

A aprotinina já era indicada para utilização profilática com vista a reduzir a perda de sangue perioperatória e a transfusão de sangue nos doentes submetidos a CPB no decorrer de uma CABG com risco elevado de perda de sangue e transfusão de sangue. Existem evidências suficientes disponíveis da eficácia nesta população de doentes. Contudo, os novos dados disponíveis até à data demonstraram que a indicação e outras secções da informação do medicamento mereciam uma alteração, por forma a tomar em linha de conta os riscos conhecidos e as incertezas associadas a tais riscos. O medicamento tem sido utilizado fora da sua indicação, com diversos ensaios a serem realizados numa população de doentes mais vasta onde se observaram riscos. O CHMP considerou ser necessário incluir um esclarecimento no texto da indicação para refletir que o medicamento deve ser utilizado em doentes sujeitos a CPB no decurso de uma cirurgia de “CABG isolada”, na medida em que a eficácia e segurança da aprotinina numa cirurgia mais extensa não foram suficientemente caracterizadas. Além disso, a aprotinina deve ser utilizada apenas em doentes adultos (não existem dados disponíveis em crianças) que estão em “risco elevado” de perda de sangue substancial. Não existem indicações de que a eficácia variará por idade ou de que o padrão de segurança da aprotinina será diferente em doentes idosos, em comparação com as populações globais do estudo.

Realizou-se uma revisão da informação do medicamento com vista a especificar a população-alvo acordada e a atualizar a parte clínica da informação do medicamento, de modo a assegurar que a informação dirigida aos profissionais de saúde e aos doentes esteja atualizada. Os modelos de controlo da qualidade de documentos foram tidos em consideração durante esta revisão.

O CHMP considerou que, globalmente, os dados fornecidos ilustram os riscos associados à monitorização inadequada do efeito anticoagulante da heparina administrada durante o procedimento da CABG. Outras preocupações de segurança dignas de nota incluem o risco identificado de insuficiência renal transitória, que é um efeito desfavorável bem caracterizado do tratamento com aprotinina. É importante ter em conta estas considerações ao tratar doentes com insuficiência pré-existente conhecida e em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que possam afetar a função renal. As reações anafiláticas são outro efeito adverso bem conhecido que ocorre principalmente após tratamento repetido. Em caso de tratamento repetido, os médicos devem estar cientes do risco e tratar os seus doentes adequadamente. O CHMP considerou que todos estes riscos, juntamente com as incertezas relativas às descobertas de ensaios clínicos e estudos observacionais sobre a mortalidade, devem estar devidamente refletidos em advertências e recomendações na informação do medicamento e incluídos no plano de gestão dos riscos.

Foram considerados todos os riscos da aprotinina conhecidos até à data. Não existem evidências de uma associação entre a aprotinina e a mortalidade perioperatória a partir de ensaios clínicos aleatorizados quando o estudo BART é excluído. Os estudos observacionais forneceram resultados conflituosos relacionados com a mortalidade, conforme referido acima. A redução de hemorragias massivas, da necessidade de transfusão e do risco de nova cirurgia devido a hemorragia são considerados efeitos importantes clinicamente significativos da aprotinina e, ao analisar os dados globais sobre os riscos conhecidos, o CHMP considerou que o equilíbrio é claramente positivo na população identificada de doentes. A nova cirurgia na sequência de hemorragias implica um alto risco

de aumento da morbidade, que foi também enfatizado pelo grupo de peritos externos consultado pelo CHMP. A redução da necessidade de nova cirurgia após cirurgia de *bypass* coronário (CABG) demonstrada para a aprotinina é considerada um benefício com relevância clínica elevada. Por conseguinte, tomando em conta a totalidade dos dados, considera-se que o sinal prévio de uma mortalidade elevada associada à utilização da aprotinina é refutado, desde que a aprotinina seja administrada na população-alvo identificada e as recomendações para a sua utilização sejam seguidas. Neste sentido, é necessário um estudo relativamente ao perfil de utilização da aprotinina, sobretudo à luz da importância de uma anticoagulação adequada. O CHMP considerou que deve ser realizado um registo pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo aprotinina afetados por esta revisão. O registo, que será obrigatório para a utilização do medicamento, irá monitorizar o padrão de utilização em países participantes e registar informações de utilização. O número de doentes que recebem aprotinina, a indicação para administração, as características e fatores de risco dos doentes e as condições de uso, incluindo dados sobre a heparinização dos doentes tratados com a aprotinina, são algumas das informações a ser recolhidas. Os titulares das AIM irão submeter um protocolo revisto às autoridades nacionais competentes para o registo.

Tendo em consideração todos os dados disponíveis relacionados com a eficácia e a segurança da aprotinina até à data, o CHMP considerou existirem evidências claras de uma população de doentes na qual a eficácia da aprotinina sistémica é claramente superior aos seus riscos. A indicação proposta é para uma utilização profilática com vista a reduzir a perda de sangue e a transfusão de sangue em doentes adultos que apresentem risco elevado de perda excessiva de sangue submetidos a cirurgia de *bypass* cardiopulmonar isolada (ou seja, cirurgia de *bypass* coronário que não está combinada com outra cirurgia cardiovascular).

Como resultado, o Comité aprovou o levantamento da suspensão relativa à aprotinina, com a relação risco-benefício considerada positiva na seguinte indicação revista para a aprotinina:

*A aprotinina está indicada para utilização profilática com vista a reduzir a perda de sangue e a transfusão de sangue em doentes adultos que apresentem risco elevado de perda excessiva de sangue submetidos a cirurgia de bypass cardiopulmonar isolada (i.e., cirurgia de bypass coronário que não esteja combinada com outra cirurgia cardiovascular).*

*A aprotinina só deve ser utilizada após avaliação cuidadosa dos benefícios e dos riscos e depois de consideradas outras alternativas terapêuticas (ver secções 4.4 e 5.1).*

Foram anexadas ao Parecer as posições divergentes.

Foi acordada a emissão de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (DHPC), por forma a fornecer aos prescritores informações sobre a revisão, bem como uma atualização das informações de segurança relativas à aprotinina.

## **Fundamentos para o levantamento da suspensão e a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo aprotinina 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 e durante a explicação oral, incluindo os dados disponíveis de revisões da literatura e das conclusões de um grupo consultivo científico.
- O Comité concluiu que as evidências de ensaios clínicos aleatorizados e estudos observacionais apoiam a utilização da aprotinina na redução da incidência de hemorragia massiva, da necessidade de transfusão de derivados do sangue e da necessidade de nova cirurgia devido a hemorragia.
- O CHMP concluiu que os dados do estudo BART e a indicação de aumento da mortalidade associada à aprotinina, comparativamente ao AEAC e ao TXA, não eram considerados fiáveis com base na totalidade das evidências agora disponíveis desde a revisão da aprotinina realizada em 2007, incluindo estudos observacionais mais recentes, as novas análises dos dados do estudo BART e as falhas significativas do estudo identificadas, e tomando em consideração o aconselhamento do SAG. O CHMP constatou que, desde a revisão inicial em 2007, tinham sido disponibilizados mais dados, como novos estudos observacionais, os resultados finais do estudo BART e, mais importante ainda, novas análises do estudo BART. Esses novos dados possibilitaram identificar agora as principais falhas do estudo BART, não previamente identificáveis.
- O Comité considerou que os dados disponíveis de ensaios clínicos aleatorizados e da meta-análise de ensaios clínicos (quando o estudo BART foi excluído) não proporcionam evidências de uma associação entre a aprotinina e a mortalidade perioperatória. Não é possível chegar a uma conclusão firme sobre os riscos cardiovasculares relativamente ao estudo BART devido ao facto de se ter identificado várias questões metodológicas graves. Além disso, os resultados de estudos observacionais estão em divergência. Tomando em consideração a totalidade dos dados, considera-se ser necessário refutar o sinal prévio de uma mortalidade elevada associada à utilização da aprotinina, desde que o medicamento seja administrado na população-alvo identificada de doentes adultos com risco elevado de perda de sangue excessiva submetidos a cirurgia de *bypass* coronário (CABG) isolada, e as recomendações de utilização sejam seguidas.
- O Comité considerou que a informação do medicamento deve ser atualizada, de modo a assegurar que a informação dirigida aos profissionais de saúde e aos doentes esteja atualizada. Recomendações para uma monitorização adequada do efeito anticoagulante da heparina administrada durante o procedimento da CABG devem estar refletidas na informação do medicamento. Deve prestar-se especial atenção aos doentes com insuficiência renal e à eventual ocorrência de reações anafiláticas. Todos os riscos devem estar incluídos no plano de gestão dos riscos. Além disso, os titulares das AIM de medicamentos contendo aprotinina têm de criar um registo, por forma a recolherem mais informações sobre o perfil do uso de aprotinina. Considera-se a possibilidade de uma distribuição restrita da aprotinina, disponível apenas a centros que realizem cirurgia cardíaca com *bypass* cardiopulmonar e que se comprometam a participar no registo.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício da aprotinina é positiva em condições normais de utilização, sujeita à revisão da indicação do seguinte modo:

*utilização profilática com vista a reduzir a perda de sangue e a transfusão de sangue em doentes adultos que apresentem risco elevado de perda excessiva de sangue submetidos a cirurgia de *bypass* cardiopulmonar isolada (i.e., cirurgia de *bypass* coronário que não esteja combinada com outra cirurgia cardiovascular).*

*A aprotinina só deve ser utilizada após avaliação cuidadosa dos benefícios e dos riscos e depois de consideradas outras alternativas terapêuticas (ver secções 4.4 e 5.1).*

Com base no descrito acima, o Comité recomendou o levantamento da suspensão e a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo aprotinina referidos no Anexo I, para os quais as alterações a nível da informação do medicamento se encontram estabelecidas no Anexo III do parecer.

As conclusões científicas e os fundamentos para o levantamento da suspensão e a alteração da Autorização de Introdução no Mercado estão estabelecidos no Anexo II do parecer.

As condições relativas à utilização segura e eficaz do medicamento a serem implementadas pelos Estados-Membros estão estabelecidas no Anexo IV do parecer.

## **Anexo III**

### **Texto proposto para o Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO  
E FOLHETO INFORMATIVO**

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**



## 1. NOME DO MEDICAMENTO

<Medicamentos contendo Aprotinina>

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

A aprotinina está indicada, em utilização profilática, na redução de perdas sanguíneas e de transfusões de sangue em doentes adultos que estão em alto risco de perdas sanguíneas importantes submetidos a *bypass* cardiopulmonar isolado no decurso de cirurgia por enxerto (isto é, cirurgia de *bypass* da artéria coronária por enxerto que não está associada a outra cirurgia cardiovascular).

A aprotinina deve ser utilizada apenas após cuidadosa avaliação dos benefícios e riscos e tendo em consideração a existência de tratamentos alternativos. (ver secção 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

Pode ser considerado um teste adequado de anticorpo IgG específico para aprotinina antes da administração de aprotinina (ver secção 4.3).

#### Adulto:

Devido ao risco de reações alérgicas/anafiláticas deverá administrar-se a todos os doentes uma dose teste de 1 ml (10.000 UIC), pelo menos 10 minutos antes da dose restante. Após administração sem problemas da dose teste de 1 ml poderá prosseguir-se com a administração da dose terapêutica. Pode proceder-se à administração de um antagonista H<sub>1</sub> ou de um antagonista H<sub>2</sub>, 15 minutos antes da administração da dose teste de aprotinina. Em qualquer dos casos deverão estar prontamente disponíveis tratamentos de emergência padrão para a eventualidade de reações anafiláticas ou alérgicas (ver secção 4.4).

Uma dose de carga de 1 - 2 milhões de UIC, como injeção ou perfusão intravenosa lenta, durante 20 - 30 minutos, administrada após a indução da anestesia e antes da esternotomia. Devem ser adicionados mais outros 1 - 2 milhões de UIC ao enchimento da bomba da máquina coração-pulmão. A fim de evitar incompatibilidade física entre a aprotinina e a heparina quando se adicionam à solução de enchimento da bomba, cada substância deve ser adicionada durante a recirculação do enchimento da bomba para assegurar uma diluição adequada, antes da mistura de outro componente. O bólus inicial perfundido é seguido de uma perfusão contínua de 250.000 - 500.000 UIC por hora até final da intervenção.

Regra geral, a quantidade total de aprotinina administrada por tratamento não deverá exceder 7 milhões de UIC.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia da aprotinina em crianças com menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas.

#### *Compromisso renal*

A experiência clínica existente sugere que os doentes com função renal diminuída não necessitam de nenhum ajuste posológico especial.

#### *Afecção hepática*

Não existem dados disponíveis sobre as doses recomendadas para doentes com alteração hepática.

#### *Idosos*

A experiência clínica notificada não identificou diferenças nas respostas em doentes idosos.

#### Modo de administração

A aprotinina deve ser perfundida utilizando um cateter venoso central. O mesmo lúmen não deve ser utilizado para a administração de outros medicamentos. Quando se utiliza um cateter central com vários lúmens, não é necessário um cateter separado.

A aprotinina só deve ser administrada com os doentes em posição de decúbito e lentamente (máximo 5 - 10 ml/min), sob a forma de injeção intravenosa ou de perfusão breve.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com teste positivo de anticorpo IgG específico para aprotinina apresentam um risco aumentado de reação anafilática quando tratados com aprotinina. Por este motivo, a administração de aprotinina é contraindicada nestes doentes.

No caso de não ser possível um teste de anticorpo IgG específico para aprotinina antes do tratamento, a administração de aprotinina a doentes com suspeita de exposição prévia, incluindo selantes de fibrina, durante os últimos 12 meses é contraindicada.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

**A aprotinina não deve ser utilizada quando a cirurgia de *bypass* da artéria coronária por enxerto (CABG) estiver associada a outra cirurgia cardiovascular, visto que a relação risco-benefício da utilização de aprotinina noutros procedimentos cardiovasculares não foi estabelecida.**

#### Monitorização laboratorial da anticoagulação durante um *bypass* cardiopulmonar

A aprotinina não é um agente poupador de heparina e é importante que seja mantida a anticoagulação adequada com heparina durante a terapêutica com aprotinina. São de prever elevações do tempo de tromboplastina parcial (TTP) e do tempo de coagulação ativado à base de celite (TCA de celite) em doentes tratados com aprotinina durante a cirurgia e nas horas após a cirurgia. **Por conseguinte, o tempo de tromboplastina parcial (TTP) não deve ser utilizado para manter a anticoagulação adequada com heparina. Em doentes submetidos a *bypass* cardiopulmonar e a terapêutica com aprotinina recomenda-se a utilização de um de três métodos para manter uma anticoagulação adequada:**

**Tempo de Coagulação Ativado (TCA), Posologia Fixa de Heparina ou Titulação de Heparina (ver a seguir). Se for utilizado o tempo de coagulação ativado (TCA) para manter a anticoagulação adequada recomenda-se, na presença de aprotinina, um TCA de celite mínimo de 750 segundos ou um TCA de caulino mínimo de 480 segundos, independentemente dos efeitos da hemodiluição e hipotermia.**

#### *Nota adicional sobre a utilização com circulação extracorporeal:*

Em doentes submetidos a *bypass* cardiopulmonar e a terapêutica com aprotinina, recomenda-se a utilização de um dos seguintes métodos para manter uma anticoagulação adequada:

- **Tempo de Coagulação Ativado (TCA)**

Um TCA não constitui um teste de coagulação normalizado e formulações diferentes do teste são afetadas de modo diferente pela presença de aprotinina. O teste também é influenciado pelos efeitos da diluição variável e pela temperatura existente durante o *bypass* cardiopulmonar. Observou-se que os TCAs à base de caulino não são aumentados pela aprotinina na mesma proporção que os TCAs baseados em terras de diatomáceas (celite). Com a variação de protocolos, recomenda-se, na presença da aprotinina, um TCA de celite mínimo de 750 segundos ou um TCA de caulino mínimo de 480 segundos, independentemente dos efeitos da hemodiluição e hipotermia. Consulte o fabricante do teste de TCA relativamente à interpretação do ensaio na presença de aprotinina.

- **Posologia Fixa de Heparina**

Uma dose de carga padrão de heparina, administrada antes da canulação do coração, mais a quantidade de heparina adicionada ao volume de enchimento do circuito de *bypass* cardiopulmonar deverá perfazer um total de, pelo menos, 350 UI/kg. Deve efetuar-se a administração adicional de heparina num regime de posologia fixa baseado no peso corporal do doente e na duração do *bypass* cardiopulmonar.

- Determinação dos níveis de Heparina

Pode utilizar-se a titulação com protamina, um método que não é afetado pela aprotinina, para medição dos níveis de heparina. Uma resposta à dose de heparina, avaliada por titulação com protamina, deve ser efetuada antes da administração de aprotinina para determinar a dose de carga da heparina. Deve efetuar-se a administração adicional de heparina com base nos níveis de heparina, medidos por titulação com protamina. Os níveis de heparina durante o *bypass* não devem descer para níveis inferiores a 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) ou abaixo do nível indicado pelo teste de resposta à dose de heparina efetuado antes da administração de aprotinina.

Nos doentes tratados com aprotinina, a neutralização da heparina pela protamina após interrupção do *bypass* cardiopulmonar deverá basear-se numa razão fixa em relação à quantidade de heparina aplicada ou ser controlada por um método de titulação com protamina.

Importante: a aprotinina não é um agente poupador de heparina.

#### Conservação do enxerto

O sangue colhido da linha de perfusão central da aprotinina não deve ser utilizado para a conservação do enxerto.

#### Reexposição à aprotinina

A administração de aprotinina, especialmente a doentes já anteriormente tratados com aprotinina (incluindo selantes de fibrina contendo aprotinina) requer uma avaliação rigorosa da relação risco/benefício, dada a possibilidade de ocorrer uma reação alérgica (ver secções 4.3 e 4.8). Apesar da maioria dos casos de anafilaxia ocorrerem após reexposição nos primeiros 12 meses, existem também notificações de casos individuais de anafilaxia que ocorreram após reexposição depois de mais de 12 meses.

O tratamento de emergência padrão de reações alérgicas/anafiláticas deve estar prontamente disponível durante o tratamento com aprotinina.

#### Avaliação do potencial de reações alérgicas

Todos os doentes tratados com aprotinina devem receber primeiro a dose teste para avaliar o potencial de reações alérgicas (ver secção 4.2). A dose teste de aprotinina deverá ser administrada apenas quando os recursos e equipamento para controlo e tratamento de uma reação anafilática estiverem disponíveis no local.

#### Compromisso renal

Os resultados de estudos observacionais recentes indicam que a aprotinina pode desencadear disfunção renal, em particular em doentes com disfunção renal pré-existente. Uma análise de todos os estudos agrupados, controlados com placebo efetuados em doentes submetidos a cirurgia de *bypass* da artéria coronária por enxerto (CABG) detetou elevações dos valores da creatinina sérica de mais de 0,5 mg/dl acima do valor basal em doentes submetidos a terapêutica com aprotinina (ver secção 5.1).

Consequentemente, aconselha-se uma cuidadosa avaliação da relação entre riscos e benefícios antes da administração de aprotinina a doentes com função renal insuficiente pré-existente ou com fatores de risco (tais como tratamento concomitante com aminoglicósidos).

Foi notificado um aumento da insuficiência renal e da mortalidade em doentes tratados com aprotinina submetidos a *bypass* cardiopulmonar com paragem circulatória sob hipotermia profunda durante intervenção na aorta torácica, em relação a controlos anteriores do mesmo grupo etário. Deve assegurar-se uma terapêutica anticoagulante adequada com heparina (ver também acima).

#### Mortalidade

A informação sobre mortalidade com base em ensaios clínicos aleatorizados é fornecida na secção 5.1.

Foi notificada uma associação entre a utilização de aprotinina e o aumento de mortalidade em alguns estudos observacionais não aleatorizados (p. ex., Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008), enquanto outros estudos não aleatorizados não notificaram este tipo de associação (p. ex., Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). Nestes estudos, a aprotinina foi administrada geralmente a doentes que tinham mais fatores de risco de mortalidade aumentada antes da cirurgia do que os doentes de outros grupos de tratamento. A maioria dos estudos não considerou devidamente estas diferenças basais dos fatores de risco, desconhecendo-se qual é a influência destes fatores de risco nos resultados. Por conseguinte, a interpretação destes estudos observacionais é limitada e uma associação entre a utilização de aprotinina e o aumento da mortalidade não pode ser estabelecida nem refutada. Portanto, a aprotinina só deverá ser utilizada como autorizada em cirurgia isolada por CABG, após cuidadosa consideração dos potenciais riscos e benefícios.

Uma publicação por Fergusson *et al.*, 2008 analisou os dados de um ensaio controlado e aleatorizado, *Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial* (BART - Conservação de sangue utilizando antifibrinolíticos num ensaio aleatorizado), e comunicou uma taxa de mortalidade mais elevada em doentes tratados com aprotinina em comparação com aqueles tratados com ácido tranexâmico ou com ácido aminocapróico. Contudo, devido a várias deficiências metodológicas não se pode chegar a uma conclusão firme relativamente aos riscos cardiovasculares, com base nos resultados do estudo BART.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A aprotinina tem um efeito inibidor, dependente da dose, sobre a ação de agentes trombolíticos, como por exemplo estreptoquinase, uroquinase, alteplase (r-tPA).

A aprotinina pode desencadear disfunção renal, em particular em doentes com disfunção renal pré-existente. Os aminoglicosídeos são um fator de risco para disfunção renal.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Estudos em animais não forneceram evidência de efeitos teratogénicos ou de outros efeitos embriotóxicos da aprotinina. A aprotinina deverá ser utilizada durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial. No caso de ocorrência de reações adversas graves ao medicamento (como reações anafiláticas, paragem cardíaca, etc.) e suas medidas terapêuticas sucessivas, deverão ter-se em consideração as lesões provocadas no feto ao efetuar-se a avaliação risco/benefício.

##### Amamentação

Desconhece-se se a aprotinina é excretada no leite humano. Contudo, como a aprotinina não é biodisponível após administração oral, não é de prever que qualquer fármaco contido no leite tenha um efeito sistémico sobre o lactente.

##### Fertilidade

Não existem estudos adequados e bem controlados que abordem a fertilidade em homens e mulheres.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não relevante.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### *Resumo do perfil de segurança*

A segurança da aprotinina foi avaliada em mais de quarenta e cinco estudos de fase II e fase III que incluíram mais de 3.800 doentes expostos à aprotinina. No total, cerca de 11% dos doentes tratados com aprotinina tiveram reações adversas. A reação adversa mais grave foi o enfarte do miocárdio. As reações adversas devem ser interpretadas dentro do contexto cirúrgico.

##### *Resumo tabelado de reações adversas*

As reações adversas medicamentosas (RAMs) baseadas em todos os estudos clínicos com aprotinina controlados com placebo, classificadas de acordo com as categorias de frequência do CIOMS III (aprotinina n=3817 e placebo n=2682; situação em abril de 2005), são indicadas na tabela abaixo:

As frequências são definidas como:

Frequentes:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Pouco frequentes:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$

Raros:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$

Muito raros:  $< 1/10.000$

Desconhecido: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

| Padrão do MedDRA<br>Classe de sistemas de órgãos           | Frequentes | Pouco frequentes                                                                                   | Raros                                                                                                                      | Muito raros                                                                               |
|------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doenças do sistema imunitário                              |            |                                                                                                    | Reação alérgica<br>Reação anafilática/anafilactóide                                                                        | <b>Choque anafilático (com potencial risco de vida)</b>                                   |
| Doenças do sangue e do sistema linfático                   |            |                                                                                                    |                                                                                                                            | <b>Coagulação intravascular disseminada<br/>Coagulopatia</b>                              |
| Cardiopatias                                               |            | Isquemia do miocárdio<br>Oclusão/trombose coronária<br>Enfarte do miocárdio<br>Derrame pericárdico |                                                                                                                            |                                                                                           |
| Vasculopatias                                              |            | Trombose                                                                                           | Trombose arterial (e suas manifestações orgânicas específicas podem ocorrer em órgãos vitais como rins, pulmão ou cérebro) | <b>Embolia pulmonar</b>                                                                   |
| Doenças renais e urinárias                                 |            | Oligúria, insuficiência renal aguda, necrose tubular renal                                         |                                                                                                                            |                                                                                           |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração |            |                                                                                                    |                                                                                                                            | Reações no local de injeção e perfusão<br>Flebite<br>(tromboflebite) no local da perfusão |

- As RAMs obtidas com base nas notificações após comercialização estão impressas em **negrito e itálico**.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

As **reações alérgicas/anafiláticas** são raras em doentes sem exposição prévia à aprotinina. Em caso de reexposição, a incidência de reações alérgicas/anafiláticas pode atingir a taxa de cinco por cento. Uma revisão retrospectiva mostrou que a incidência de uma reação alérgica/anafilática após a reexposição aumenta quando a reexposição ocorre no período de 6 meses após a primeira administração (5,0% para uma reexposição no período de 6 meses e 0,9% para reexposições superiores a 6 meses). Uma revisão retrospectiva sugere que a incidência de reações anafiláticas graves à aprotinina pode sofrer um maior aumento quando os doentes são reexpostos mais de duas vezes no período de 6 meses. Mesmo nos casos em que uma segunda exposição à aprotinina foi tolerada sem sintomas, a administração subsequente pode provocar reações alérgicas graves ou choque anafilático que, em casos raros, pode ter uma evolução fatal.

Os sintomas das reações alérgicas/anafiláticas podem incluir:

Sistema respiratório: asma (broncospasmo)  
Sistema cardiovascular: hipotensão  
Pele e anexos: prurido, exantema cutâneo, urticária  
Sistema digestivo: náuseas

No caso de ocorrerem reações alérgicas durante a injeção ou a perfusão, a administração deve ser imediatamente interrompida. Pode ser necessário tratamento de emergência, isto é, adrenalina/epinefrina, reposição de volume e corticosteroides.

#### **Sistema cardiovascular**

Numa análise agrupada de todos os estudos clínicos controlados com placebo, a incidência de enfarte do miocárdio (EM) notificada pelo investigador em doentes tratados com aprotinina foi de 5,8% em comparação com 4,8% nos doentes tratados com placebo, existindo uma diferença de 0,98% entre os grupos (aprotinina: n=3817 e placebo: n=2682; situação em abril de 2005).

Em alguns estudos foi observada uma tendência para um aumento da incidência de enfarte do miocárdio associado à aprotinina enquanto outros estudos demonstraram uma menor incidência em comparação com o placebo.

#### **Mortalidade**

No que respeita ao risco de mortalidade em associação com a utilização de aprotinina, ver secção 4.4.

### **4.9 Sobredosagem**

Não existe um antídoto específico.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágicos, inibidores da proteinase, código ATC: B02AB01

A aprotinina é um inibidor de largo espectro das proteinases que possui propriedades antifibrinolíticas. Através da formação de complexos inibidores enzimáticos estequiométricos reversíveis, a aprotinina atua como inibidor da tripsina, plasmina, calicreína plasmática e calicreína tecidual humanas, inibindo deste modo a fibrinólise.

Também inibe a ativação da fase de contacto da coagulação, a qual inicia a coagulação e promove a fibrinólise.

Dados do agrupamento global de estudos controlados com placebo em doentes submetidos a cirurgia de *bypass* da artéria coronária por enxerto (CABG) mostram que a incidência de elevações de creatinina sérica de mais de 0,5 mg/dl acima dos níveis pré-tratamento foi estatisticamente mais elevada com 9,0% (185/2047) no grupo da dose total de aprotinina em comparação com 6,6% (129/1957) no grupo do placebo, com uma razão de probabilidades de 1,41 (1,12 - 1,79). Na maioria dos casos, a disfunção renal pós-operatória não foi grave e foi reversível. A incidência de elevações de creatinina sérica de mais de 2,0 mg/dl acima dos valores basais foi semelhante (1,1% vs. 0,8%) nos dois grupos, dose total de aprotinina e placebo, com uma razão de probabilidades de 1,16 (0,73 - 1,85) (ver secção 4.4).

A mortalidade intra-hospitalar nos ensaios clínicos aleatorizados é resumida na tabela seguinte:

| <b>A mortalidade intra-hospitalar nos ensaios clínicos aleatorizados (População: Todos os doentes da população global com CABG válidos para a segurança)</b> |                                 |          |                |          |                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------|----------------|----------|------------------------------------------|
| <b>População</b>                                                                                                                                             | <b>Dose total de aprotinina</b> |          | <b>Placebo</b> |          | <b>Razão de probabilidades (IC 95 %)</b> |
|                                                                                                                                                              | <b>n / N</b>                    | <b>%</b> | <b>n / N</b>   | <b>%</b> |                                          |
| Total de CABG                                                                                                                                                | 65/2249                         | 2,9      | 55/2164        | 2,5      | 1,09 (0,78; 1,52)                        |
| Primeira CABG                                                                                                                                                | 36/1819                         | 2,0      | 39/1785        | 2,2      | 0,92 (0,62; 1,38)                        |
| Repetição de CABG                                                                                                                                            | 22/276                          | 8,0      | 13/255         | 5,1      | 1,47 (0,75; 2,87)                        |

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após injeção intravenosa, ocorre uma rápida distribuição de aprotinina no espaço extracelular total, induzindo uma descida inicial da concentração plasmática de aprotinina com uma semivida de 0,3 - 0,7 horas. Posteriormente, (i.e., para além de 5 horas pós-dose) observa-se uma fase de eliminação terminal, com uma semivida de aproximadamente 5 - 10 horas.

Provavelmente, a placenta não é absolutamente impermeável à aprotinina, embora a permeação pareça processar-se de um modo muito lento.

### *Metabolismo, eliminação e excreção*

A molécula da aprotinina é metabolizada em péptidos mais curtos ou aminoácidos por atividade dos lisossomas a nível dos rins. No homem, a excreção urinária de aprotinina ativa corresponde a menos de 5% da dose. Após a administração de injeções de <sup>131</sup>I-aprotinina, voluntários saudáveis excretaram, em 48 horas, 25 - 40% da substância marcada sob a forma de metabolitos na urina. Estes metabolitos não tinham atividade inibidora enzimática.

Não existem estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência renal terminal. Os estudos em doentes com insuficiência renal não revelaram alterações farmacocinéticas significativas ou efeitos secundários evidentes. Não são necessários ajustes posológicos especiais.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

### *Toxicidade aguda*

Em ratos, cobaias, coelhos e cães, a injeção rápida de doses elevadas (> 150.000 UIC/kg) provocou uma diminuição da tensão arterial de amplitude variável, que regrediu rapidamente.

### *Toxicidade reprodutiva*

Os estudos intravenosos efetuados no rato, com doses diárias até 80.000 UIC/kg não produziram toxicidade materna, embriotoxicidade ou fetotoxicidade. Doses diárias até 100.000 UIC/kg não interferiram com o crescimento e desenvolvimento das crias e doses de 200.000 UIC/kg/dia não foram teratogénicas. Em coelhos, doses intravenosas diárias de 100.000 UIC/kg não produziram sinais de toxicidade materna, embriotoxicidade, fetotoxicidade ou teratogenicidade.

### *Potencial mutagénico*

A aprotinina apresentou uma resposta mutagénica negativa nos sistemas de ensaio da Salmonella/microsomas e de lesão do ADN do *B. subtilis*.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

### 6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

### 6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

### 6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente para deteção de partículas e alteração da cor antes da administração. A solução residual não deve ser conservada para utilização futura.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]



## **FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

<Medicamento contendo Aprotinina>

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico ou cirurgião que lhe administram <medicamento contendo Aprotinina>.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico.

### O que contém este folheto:

1. O que é <medicamento contendo Aprotinina> e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado <medicamento contendo Aprotinina>
3. Como utilizar <medicamento contendo Aprotinina>
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar <medicamento contendo Aprotinina>
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### 1. O que é <medicamento contendo Aprotinina> e para que é utilizado

<Medicamento contendo Aprotinina> pertence a um grupo de medicamentos chamados antifibrinolíticos, ou seja, medicamentos para impedir perdas de sangue.

<Medicamento contendo Aprotinina> pode ajudar a diminuir a quantidade de perdas de sangue que tem durante e após uma intervenção cirúrgica ao coração. Também é utilizado para diminuir a necessidade de uma transfusão de sangue durante e após uma intervenção cirúrgica ao coração. O seu médico/cirurgião decidiu que beneficiará do tratamento com <medicamento contendo Aprotinina> porque está em maior risco de ter perdas importantes de sangue dado que vai ser submetido a uma operação de *bypass* do coração utilizando uma circulação fora do seu corpo (máquina coração-pulmão).

O seu médico efetuará uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos e terá em consideração a disponibilidade de outros tratamentos alternativos.

### 2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado <medicamento contendo Aprotinina>

#### Não lhe deve ser administrado <medicamento contendo Aprotinina>

- se tem **alergia a <medicamento contendo Aprotinina>** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver um **teste positivo de anticorpo IgG específico para aprotinina** que indica um risco maior de reação alérgica a <medicamento contendo Aprotinina>.
- se não for possível um teste de anticorpo IgG específico para aprotinina antes do tratamento, e se lhe foi administrado ou suspeita que lhe foi administrado <medicamento contendo Aprotinina> nos últimos 12 meses.

### Advertências e precauções

**Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado <medicamento contendo Aprotinina>.**

**Fale com o seu médico se qualquer uma destas situações lhe é aplicável**, para o ajudar a decidir se <medicamento contendo Aprotinina> é adequado para si:

- **Os seus rins não funcionam bem.** Se tem problemas de rins, <medicamento contendo Aprotinina> deverá ser utilizado apenas se o seu médico/cirurgião considerar que é benéfico para si.
- **Se lhe foi administrado ou suspeita que lhe foi administrado aprotinina ou selantes da fibrina contendo aprotinina) nos últimos 12 meses.**

Se qualquer uma destas situações lhe é aplicável, o seu médico decidirá se <medicamento contendo Aprotinina> é adequado para si ou não.

<medicamento contendo Aprotinina> ser-lhe-á administrado apenas se o seu médico tiver efetuado **antes testes de sangue** para verificar se pode receber o medicamento (por exemplo, um teste apropriado de anticorpo IgG específico para aprotinina), porque caso contrário existem outros medicamentos que podem ser uma melhor opção para si.

**Será cuidadosamente vigiado para deteção de qualquer reação alérgica ao medicamento** e o seu médico/cirurgião tratará quaisquer sintomas que possa ter. O tratamento de emergência padrão de reações alérgicas graves deve estar prontamente disponível durante o tratamento com <medicamento contendo Aprotinina>.

### **Crianças e adolescentes**

A segurança e eficácia de <medicamento contendo Aprotinina> em crianças com menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas.

### **Outros medicamentos e <medicamento contendo Aprotinina>**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe especificamente o seu médico se toma:

- medicamentos utilizados para dissolver coágulos de sangue como a estreptoquinase, uroquinase, alteplase (r-tPA)
- aminoglicósidos (antibióticos, medicamentos utilizados para tratar infeções)

De acordo com as recomendações, o seu médico/cirurgião deve administrar, além de <medicamento contendo Aprotinina>, heparina (um medicamento utilizado para impedir a formação de coágulos de sangue) antes e durante a operação. O seu médico calculará a dose de heparina com base nos resultados dos seus testes de sangue.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento. Se estiver grávida ou a amamentar, <medicamento contendo Aprotinina> só deverá ser utilizado se o seu médico/cirurgião verificar que é benéfico para si. O seu médico discutirá consigo os riscos e benefícios da utilização deste medicamento.

## **3. Como utilizar <medicamento contendo Aprotinina>**

Recomenda-se o seguinte esquema posológico em doentes adultos:

Receberá uma pequena quantidade de <medicamento contendo Aprotinina> (1 ml) antes de começar a operação, para verificar se é alérgico a <medicamento contendo Aprotinina>. Podem administrar-se medicamentos para impedir os sintomas de alergia (um antagonista  $H_1$  ou um antagonista  $H_2$ ), 15 minutos antes da administração da dose teste de <medicamento contendo Aprotinina>.

Se não tiver sinais de alergia, ser-lhe-ão administrados 100 - 200 ml de <medicamento contendo Aprotinina> durante 20 a 30 minutos, seguidos de 25 - 50 ml por hora (máximo de 5 - 10 ml/min) até terminar a operação.

Em geral, não lhe serão administrados mais de 700 ml de <medicamento contendo Aprotinina> de cada vez.

Não existem recomendações posológicas especiais para doentes idosos ou para doentes com uma função renal deficiente.

Normalmente, <medicamento contendo Aprotinina> ser-lhe-á administrado quando estiver deitado por injeção ou perfusão (através de um “gota-a-gota”) lentas através de um cateter numa veia mais larga do seu corpo.

### **Se lhe for administrado mais <medicamento contendo Aprotinina> do que a dose recomendada**

Não existe uma substância específica para neutralizar os efeitos de <medicamento contendo Aprotinina>.

#### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Embora sejam raras reações alérgicas em doentes medicados pela primeira vez com <medicamento contendo Aprotinina>, os doentes que recebem <medicamento contendo Aprotinina> mais do que uma vez podem ter uma maior possibilidade de reação alérgica. Os sintomas de uma reação alérgica podem incluir:

- **dificuldade em respirar**
- **diminuição da tensão arterial**
- **comichão, erupção cutânea e urticária**
- **sensação de enjoo**

Se qualquer um destes sintomas ocorrer durante a administração de <medicamento contendo Aprotinina>, o seu médico/cirurgião parará o tratamento com o medicamento.

Os outros efeitos secundários são:

**Pouco frequentes:** podem afetar até 1 doente em cada 100

- dor no peito (*isquemia do miocárdio, oclusão/trombose coronária*), ataque de coração (*enfarte do miocárdio*)
- perdas de líquido do coração para a cavidade do corpo que envolve o coração (*derrame do pericárdio*)
- coágulo de sangue (*trombose*)
- doença renal (*insuficiência renal aguda, necrose tubular renal*)
- urinar menos do que é normal

**Raros:** podem afetar até 1 doente em cada 1.000

- coágulo de sangue nos vasos sanguíneos (*artérias*)
- reação alérgica grave (*reação anafilática/anafilactóide*)

**Muito raros:** podem afetar até 1 doente em cada 10.000

- inchaço no local da pele que foi injetada ou à sua volta (reações no local de injeção e perfusão, *flebite/tromboflebite* no local de perfusão)
- coágulo de sangue nos pulmões (*embolia pulmonar*)
- doença grave da coagulação do sangue que resulta em lesão e hemorragia dos tecidos (*coagulação intravascular disseminada*)
- incapacidade do sangue de coagular ou de coagular normalmente (*coagulopatia*)
- choque alérgico grave (*choque anafilático*) que pode pôr a vida em risco

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico.

#### 5. Como conservar <medicamento contendo Aprotinina>

[A ser completado nacionalmente]

#### 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**Qual a composição de <medicamento contendo Aprotinina>**

[A ser completado nacionalmente]

**Qual o aspeto de <medicamento contendo Aprotinina> e conteúdo da embalagem**

[A ser completado nacionalmente]

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA} {mês de AAAA}>.**

[A ser completado nacionalmente]

## **Anexo IV**

### **Condições das Autorizações de Introdução no Mercado**

**As autoridades nacionais competentes deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares das AIM dos medicamentos contendo aprotinina:**

1. Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos contendo aprotinina devem apresentar às autoridades nacionais competentes, na sequência da emissão da Decisão da Comissão e antes do relançamento do medicamento no mercado europeu, uma atualização do plano de gestão dos riscos (RMP) referindo as preocupações de segurança acordadas relativamente aos medicamentos em questão, conforme descrito no relatório de avaliação do procedimento de consulta, e a respetiva minimização dos riscos, que inclui uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (DHPC). Este RMP deve seguir o modelo do RMP da UE e deve incluir as medidas para avaliar a eficácia da minimização dos riscos.
2. Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado devem criar um registo, por forma a monitorizarem o padrão do uso da aprotinina. O registo deve tomar nota da utilização em centros de cirurgia cardíaca, em doentes expostos a aprotinina nos países participantes. Desse modo, o registo deve ser criado antes da colocação do medicamento no mercado. Os titulares das AIM devem ter em conta o protocolo provisório e os comentários recebidos durante a avaliação. O protocolo do registo deve ser submetido às autoridades nacionais competentes no prazo de 2 meses a contar da data da Decisão da Comissão. As atualizações do registo serão apresentadas às autoridades nacionais competentes com os relatórios periódicos de segurança (RPS).
3. A distribuição restrita da aprotinina de acordo com o registo acima mencionado, estando a aprotinina disponível apenas a centros que realizem cirurgia cardíaca com *bypass* cardiopulmonar e que se comprometam a participar no registo.