

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμινοκαπροϊκό οξύ, που παρουσιάστηκαν από τον EMA

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της παραπομπής για αντιινωδολυτικά. Φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα που περιέχουν αμινοκαπροϊκό οξύ (βλ. παράρτημα Ι)

Τα αντιινωδολυτικά (π.χ. απροτινίνη, αμινοκαπροϊκό οξύ και τρανεξαμικό οξύ) είναι μια κατηγορία αιμοστατικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται για την αποτροπή της υπερβολικής απώλειας αίματος. Η απροτινίνη, ένα φυσικό πολυπεπτίδιο, είναι αναστολέας των πρωτεολυτικών ενζύμων. Έχει ευρεία δράση κατά πρωτεολυτικών ενζύμων όπως η πλασμίνη, η θρυψίνη και η καλλικρεΐνη. Τα ανάλογα της λυσίνης ε-αμινοκαπροϊκό οξύ (EACA, γνωστό και ως αμινοκαπροϊκό οξύ) και τρανεξαμικό οξύ (ΤΧΑ) αναστέλλουν ειδικότερα τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη.

Τον Μάρτιο του 2010 η Γερμανία κίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 31 με σκοπό την αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων των αντιινωδολυτικών φαρμάκων απροτινίνη, EACA και ΤΧΑ σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους. Οι άδειες κυκλοφορίας για την απροτινίνη είχαν ανασταλεί όταν είχαν εκφραστεί ανησυχίες για την ασφάλειά της σε προηγούμενη εξέταση το 2007. Από τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής με τίτλο «Διατήρηση του αίματος με χρήση αντιινωδολυτικών: τυχαιοποιημένη δοκιμή σε πληθυσμό καρδιοχειρουργικής επέμβασης» (μελέτη BART) είχε προκύψει ότι, αν και η χρήση της απροτινίνης σχετιζόταν με λιγότερο σοβαρή αιμορραγία σε σύγκριση με οποιονδήποτε εκ των συγκριτών, στους ασθενείς που λάμβαναν απροτινίνη παρατηρήθηκε αύξηση της θνησιμότητας από κάθε αιτιολογία εντός διαστήματος 30 ημερών σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν άλλα φάρμακα. Παρόμοιες ανησυχίες είχαν εκφραστεί και σε κάποιες δημοσιευμένες μελέτες παρατήρησης. Οι άδειες κυκλοφορίας του EACA και του ΤΧΑ δεν είχαν επηρεαστεί από την αρχική εξέταση του 2007.

Η γνώμη της επιτροπής βασίστηκε σε αρκετές πηγές δεδομένων, περιλαμβανομένων των διαθέσιμων δεδομένων από κλινικές μελέτες, της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας, των αυθόρμητων αναφορών και άλλων δεδομένων που υποβλήθηκαν από κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν απροτινίνη, EACA ή ΤΧΑ. Τον Οκτώβριο του 2011 συνήλθε η επιστημονική συμβουλευτική ομάδα (SAG) της CHMP και η γνώμη της ελήφθη υπόψη από τη CHMP στο πλαίσιο της παρούσας εξέτασης.

Διαφορετικές γνώμες και πορίσματα εκδόθηκαν από τη CHMP για τα τρία αντιινωδολυτικά (απροτινίνη, EACA και ΤΧΑ). Το παρόν έγγραφο παρουσιάζει τα πορίσματα για το EACA.

Αμινοκαπροϊκό οξύ

Η εικόνα ασφάλειας του EACA έχει εξελιχθεί μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας του και διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας έχουν συσσωρευθεί με την πάροδο των ετών. Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί και μπορεί να αποδειχθούν σοβαρές είναι λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία, αυξημένα επίπεδα του αζώτου ουρίας του αίματος και νεφρική ανεπάρκεια, αλλά οι εν λόγω κίνδυνοι δεν έχουν ληφθεί υπόψη στις επί του παρόντος εγκεκριμένες πληροφορίες του προϊόντος. Το αμινοκαπροϊκό οξύ έχει επίσης συσχετιστεί με υπόταση, ρινική συμφόρηση και συμφόρηση του επιπεφυκότα, γαστρεντερικές διαταραχές (διάρροια, ναυτία, εμετός, κοιλιακό άλγος), ζάλη, κεφαλαλγία, βόμβο και διαταραχές της εκσπερμάτισης, καθώς και αιματολογικές διαταραχές (ακοκκιοκυττάρωση, διαταραχές της πήξης), μυϊκές βλάβες, σπασμούς, αναφυλακτικές αντιδράσεις, νεφρική δυσλειτουργία και θρομβωτικές επιπλοκές. Τα αποτελέσματα της δοκιμής BART δεν επηρέασαν δυσμενώς την εικόνα της σχέσης οφέλους-κινδύνου του EACA. Το EACA δεν είχε συσχετισθεί προηγουμένως με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, γεγονός που εξακολούθησε να ισχύει και μετά τη δημοσίευση της μελέτης BART. Η CHMP εισηγήθηκε οι πληροφορίες σχετικά με τη λευκοπενία, τη θρομβοκυτταροπενία, τα αυξημένα επίπεδα αζώτου ουρίας του αίματος και τη νεφρική ανεπάρκεια να αποτυπώνονται δεόντως σε προειδοποιήσεις και συστάσεις στις πληροφορίες του προϊόντος.

Το αμινοκαπροϊκό οξύ είναι ένα ανάλογο της λυσίνης που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας για διάφορες ενδείξεις από το 1963. Ελήφθησαν υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης, περιλαμβανομένης της μετα-ανάλυσης. Πέραν της καρδιοχειρουργικής επέμβασης, η CHMP έκρινε ότι επαρκή δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του EACA διατίθενται και για άλλες ενδείξεις, όπως για ασθενείς που υποβάλλονται σε οδοντιατρικές ή χειρουργικές διαδικασίες ή για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο επιπλοκών λόγω αιμορραγίας. Για ορισμένες ενδείξεις προτάθηκαν τροποποιήσεις στη διατύπωση ώστε να εναρμονιστούν με την επί του παρόντος επιστημονική γνώση σχετικά τη χρήση του EACA. Δεδομένων των σοβαρών περιορισμών που εντοπίστηκαν όσον αφορά τα δεδομένα αποτελεσματικότητας, τις διαθέσιμες νέες αποδείξεις ή/και την επί του παρόντος ιατρική γνώση σχετικά με τη χρήση του EACA, και λαμβάνοντας υπόψη την εικόνα ανεπιθύμητων ενεργειών

(ορισμένες εκ των οποίων σοβαρές) που έχουν συσχετιστεί με τη χρήση του EACA, η CHMP έκρινε ότι ορισμένες από τις εν λόγω ενδείξεις πρέπει να διαγραφούν. Ακολουθεί ένας κατάλογος ενδείξεων για τις οποίες η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου παραμένει θετική.

Οι πληροφορίες του προϊόντος τροποποιήθηκαν προκειμένου να διασφαλιστεί ότι οι πληροφορίες προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και προς τους ασθενείς είναι επικαιροποιημένες. Ειδικότερα, επικαιροποιήθηκαν οι θεραπευτικές ενδείξεις ώστε να αποτυπώνουν την επί του παρόντος επιστημονική γνώση σχετικά τη χρήση του EACA, ενώ άλλες τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος ήταν η συμπερίληψη πληροφοριών σχετικά με τη λευκοπενία, τη θρομβοκυτταροπενία, τα αυξημένα επίπεδα αζώτου ουρίας του αίματος και τη νεφρική ανεπάρκεια με τη μορφή προειδοποιήσεων και συστάσεων. Κατά την εν λόγω αναθεώρηση ελήφθη υπόψη ο τελευταίος έλεγχος ποιότητας των πρότυπων εγγράφων.

Έχοντας λάβει υπόψη όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, η επιτροπή ενέκρινε την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας κρίνοντας τη σχέση οφέλους-κινδύνου θετική στην ακόλουθη αναθεωρημένη ένδειξη για το EACA:

Το αμινοκαπροϊκό οξύ ενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς όλων των ηλικιών σε περίπτωση αιμορραγίας λόγω τοπικής ή γενικευμένης ινωδολύσης, περιλαμβανομένων των ακόλουθων: Μετεγχειρητική αιμορραγία:

- σε ουρολογικές καταστάσεις (επέμβαση στην ουροδόχο κύστη και στον προστάτη)
- σε γυναικολογικές καταστάσεις (επέμβαση στον τράχηλο της μήτρας), σε ασθενείς οι οποίες δεν λαμβάνουν ή δεν ανέχονται το τρανεξαμικό οξύ
- σε μαιευτικές καταστάσεις (αιμορραγία μετά τον τοκετό ή κατόπιν αποβολής) μετά από διόρθωση διαταραχών της πήξης του αίματος
- κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων (με ή χωρίς τοποθέτηση παράκαμψης)
- σε γαστρεντερολογικές καταστάσεις
- σε οδοντιατρικές-στοματολογικές καταστάσεις (εξαγωγή δοντιών σε αιμοφιλικούς ασθενείς, ασθενείς που υποβάλλονται σε αντιπηκτική θεραπεία)

Αιμορραγίες απειλητικές για τη ζωή οι οποίες προκαλούνται από θρομβολυτικά (στρεπτοκινάση, κ.λπ.)

Αιμορραγίες που σχετίζονται με θρομβοκυτταροπενία, θρομβοκυτταροπενική πορφύρα, λευχαιμία
Μη χειρουργική αιματοουρία της κατώτερης ουρογεννητικής οδού (λόγω κυστίτιδας, κ.λπ.)

Αυξημένη ροή κατά την έμμηνο ρύση, μηνορραγία και αιμορραγική μητροπάθεια

Αγγειονευρωτικό οίδημα.

Λόγοι για την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμινοκαπροϊκό οξύ και παρατίθενται στο παράρτημα I

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, για την απροτινίνη, το αμινοκαπροϊκό οξύ και το τρανεξαμικό οξύ (βλ. παράρτημα I).
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα δεδομένα που παρασχέθηκαν από τους ΚΑΚ γραπτώς, περιλαμβανομένων των δεδομένων από βιβλιογραφικές επισκοπήσεις.
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα στοιχεία από τις τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές και τις μελέτες παρατήρησης υποστηρίζουν τη χρήση του αμινοκαπροϊκού οξέος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε οδοντιατρικές ή χειρουργικές επεμβάσεις ή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο επιπλοκών λόγω αιμορραγίας.
- Η επιτροπή εξέτασε τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα, περιλαμβανομένων των αποδείξεων από νέες μελέτες, σχετικά με την αποτελεσματικότητα του EACA. Η CHMP εξέτασε επίσης την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών, περιλαμβανομένων των νέων ανεπιθύμητων ενεργειών (ορισμένες εκ των οποίων σοβαρές) που συσχετίζονται με τη χρήση του EACA.
- Δεδομένων των σοβαρών περιορισμών που εντοπίστηκαν όσον αφορά τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και λαμβάνοντας υπόψη τις διαθέσιμες νέες αποδείξεις ή/και την επί του παρόντος ιατρική γνώση σχετικά με τη χρήση του EACA, καθώς και την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών (ορισμένες εκ των οποίων σοβαρές) που έχουν συσχετιστεί με τη χρήση του EACA, η CHMP έκρινε ότι για ορισμένες από τις θεραπευτικές ενδείξεις τα οφέλη δεν υπερτερούν πλέον των κινδύνων και, συνεπώς, πρέπει να διαγραφούν.

- Η επιτροπή έκρινε ότι οι πληροφορίες του προϊόντος θα πρέπει να επικαιροποιηθούν. Ειδικότερα, επικαιροποιήθηκαν οι θεραπευτικές ενδείξεις ώστε να αποτυπώνουν την επί του παρόντος επιστημονική γνώση σχετικά τη χρήση του EACA, ενώ άλλες τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος ήταν η συμπερίληψη πληροφοριών -με τη μορφή προειδοποιήσεων και συστάσεων- σχετικά με τη λευκοπενία, τη θρομβοκυτταροπενία, τα αυξημένα επίπεδα αζώτου ουρίας του αίματος και τη νεφρική ανεπάρκεια.

Κατά συνέπεια, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του αμινοκαπροϊκού οξέος είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, υπό την προϋπόθεση ότι οι ενδείξεις θα αναθεωρηθούν ως εξής:

για ασθενείς όλων των ηλικιών σε περίπτωση αιμορραγίας λόγω τοπικής ή γενικευμένης ινωδόλυσης, περιλαμβανομένων των ακόλουθων:

Μετεγχειρητική αιμορραγία:

- σε ουρολογικές καταστάσεις (επέμβαση στην ουροδόχο κύστη και στον προστάτη)
- σε γυναικολογικές καταστάσεις (επέμβαση στον τράχηλο της μήτρας), σε ασθενείς οι οποίες δεν λαμβάνουν ή δεν ανέχονται το τρανεξαμικό οξύ
- σε μαιευτικές καταστάσεις (αιμορραγία μετά τον τοκετό ή κατόπιν αποβολής) μετά από διόρθωση διαταραχών της πήξης του αίματος
- κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων (με ή χωρίς τοποθέτηση παράκαμψης)
- σε γαστρεντερολογικές καταστάσεις
- σε οδοντιατρικές-στοματολογικές καταστάσεις (εξαγωγή δοντιών σε αιμοφιλικούς ασθενείς, ασθενείς που υποβάλλονται σε αντιπηκτική θεραπεία)

Αιμορραγίες απειλητικές για τη ζωή οι οποίες προκαλούνται από θρομβολυτικά (στρεπτοκινάση, κ.λπ.)

Αιμορραγίες που σχετίζονται με θρομβοκυτταροπενία, θρομβοκυτταροπενική πορφύρα, λευχαιμία

Μη χειρουργική αιματοουρία της κατώτερης ουρογεννητικής οδού (λόγω κυστίτιδας, κ.λπ.)

Αυξημένη ροή κατά την έμμηνο ρύση, μηνορραγία και αιμορραγική μητροπάθεια

Αγγειονευρωτικό οίδημα.

Βάσει των ανωτέρω, η επιτροπή εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμινοκαπροϊκό οξύ και αναφέρονται στο παράρτημα I, για τα οποία οι τροποποιήσεις των πληροφοριών του προϊόντος περιγράφονται στο παράρτημα III της γνώμης.