

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos en las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen ácido aminocaproico presentados por la EMA

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica del procedimiento de arbitraje relativo a los medicamentos antifibrinolíticos

Medicamentos que contienen ácido aminocaproico (Véase el Anexo I)

Los antifibrinolíticos (p. ej., la aprotinina, el ácido aminocaproico y el ácido tranexámico) son una clase de agentes hemostáticos indicados para prevenir las pérdidas de sangre excesivas. La aprotinina, un polipéptido de origen natural, es un inhibidor de las enzimas proteolíticas. Tiene un amplio espectro de actuación sobre las enzimas proteolíticas, como la plasmina, la tripsina y la calicreína. Los análogos de la lisina ácido épsilon aminocaproico (EACA, también conocido como ácido aminocaproico) y el ácido tranexámico (ATX) inhiben más específicamente la conversión de plasminógeno a plasmina.

En marzo de 2010, Alemania puso en marcha un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 para evaluar los beneficios y los riesgos de los fármacos antifibrinolíticos aprotinina, EACA y ATX en todas sus indicaciones aprobadas. Las autorizaciones de comercialización para la aprotinina fueron suspendidas cuando se plantearon preocupaciones sobre su seguridad durante una revisión previa en 2007. Los resultados preliminares de un ensayo clínico aleatorizado controlado, el estudio «Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population» (BART, Conservación de la sangre usando antifibrinolíticos: ensayo aleatorizado en una población bajo cirugía cardíaca), demostraron que, si bien la utilización de aprotinina estaba asociada a unas hemorragias menos graves que cualquiera de los fármacos de comparación, se había observado, atendiendo a todas las causas, un incremento de la mortalidad a 30 días en los pacientes tratados con aprotinina, por comparación con los pacientes a los que se habían administrado otros medicamentos. Estas preocupaciones invocan las ya mencionadas en algunos estudios y observaciones publicados. Las autorizaciones de comercialización de EACA y TXA no se vieron afectadas por la revisión inicial de 2007.

Varias fuentes de información comunicaron la opinión del Comité, en particular los datos clínicos disponibles, la bibliografía publicada, informes espontáneos y otros datos remitidos por los titulares de autorización de comercialización (TAC) de medicamentos que contienen aprotinina, EACA o TXA. Se celebró una reunión de un grupo asesor científico (GAC) del CHMP En octubre de 2011 tuvo lugar una reunión de un grupo asesor científico (GAC) del CHMP y sus opiniones fueron examinadas por el CHMP en el marco de esta revisión.

El CHMP formuló otras opiniones y conclusiones sobre los tres antifibrinolíticos (aprotinina, EACA y TXA). Este documento presenta las conclusiones relativas a EACA.

Ácido aminocaproico

El perfil de seguridad del EACA ha evolucionado desde su autorización y con los años se han ido acumulando datos. La leucopenia, la trombocitopenia, la elevación del BUN (nitrógeno ureico en sangre) y la insuficiencia renal son episodios adversos que pueden degenerar y que se han notificado, pero estos riesgos no se tuvieron en cuenta en la información actualmente autorizada sobre el producto. El ácido aminocaproico se ha asociado también a las patologías siguientes: hipotensión, congestión nasal y conjuntival, alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal), mareos, cefalea, acúfenos y trastornos de la eyaculación, trastornos sanguíneos (agranulocitosis, trastornos de la coagulación), lesiones musculares, convulsiones, reacciones anafilácticas, insuficiencia renal y complicaciones trombóticas. Los resultados del ensayo BART no tuvieron un impacto negativo sobre el perfil beneficio-riesgo de EACA. El EACA no

se había asociado previamente a un mayor riesgo de mortalidad, lo que no ha variado de la publicación del estudio BART. El CHMP recomendó que la información sobre leucopenia, trombocitopenia, aumento del BUN e insuficiencia renal se reflejase adecuadamente mediante advertencias y recomendaciones en la información sobre el producto.

El ácido aminocaproico es un análogo de la lisina autorizado para varias indicaciones desde 1963. Se tuvieron en cuenta los datos disponibles de ensayos clínicos aleatorizados y estudios de observación, incluidos metanálisis. Además de la cirugía cardíaca, el CHMP consideró que se dispone de pruebas suficientes sobre la seguridad y eficacia del AEAC en otras indicaciones, por ejemplo los pacientes sometidos a procedimientos dentales o quirúrgicos o que presentan riesgo de complicaciones hemorrágicas. Para ciertas indicaciones, se propusieron modificaciones textuales, a fin de armonizarlas con los conocimientos científicos actuales sobre el uso de EACA. A la vista de las limitaciones graves detectadas en los datos sobre eficacia, las nuevas pruebas disponibles y/o el conocimiento médico actual sobre el uso de EACA y, considerando el perfil de reacciones adversas (algunas de las cuales son graves) asociadas al uso de EACA, el CHMP consideró que algunas de estas indicaciones debían suprimirse. A continuación se presenta una lista de las indicaciones para las que el CHMP consideró que el balance beneficio-riesgo sigue siendo positivo.

Se ha modificado la información sobre el producto con el fin de velar por que la información a disposición de los profesionales sanitarios y los pacientes se mantenga actualizada. En concreto, se actualizaron las indicaciones terapéuticas para reflejar los conocimientos científicos actuales sobre el uso de EACA; otros cambios en la información del producto fueron la inclusión de información sobre leucopenia, trombocitopenia, aumento del nitrógeno ureico en sangre e insuficiencia renal como advertencias y recomendaciones. Durante esta revisión, se tuvieron en cuenta los modelos más recientes de control de la calidad.

Teniendo en cuenta el conjunto de información disponible sobre la seguridad y la eficacia, el Comité decidió modificar la autorización de comercialización, considerándose positivo el balance beneficios/riesgos en las siguientes indicaciones revisadas para el AEAC:

El ácido aminocaproico está indicado para uso en pacientes de todas las edades en caso de hemorragia causada por fibrinólisis local o general, como

Hemorragias posquirúrgicas en:

- urología (cirugía de la vejiga y la próstata)

- ginecología (cirugía del cuello uterino), en pacientes en los que no se dispone de ácido tranexámico o no se tolera

- obstetricia (hemorragias posparto y después de abortos) después de la corrección del defecto de coagulación

- cirugía cardíaca (con o sin colocación de derivación)

- gastroenterología

- odontostomatología (extracciones dentales en hemofílicos, pacientes sometidos a tratamiento con anticoagulantes)

Hemorragias potencialmente mortales inducidas por trombolíticos (estreptocinasa, etc.)

Hemorragias asociadas a trombocitopenia, púrpura trombopénica o leucemia.

Hematuria no quirúrgica de las vías urinarias inferiores (secundaria a cistitis, etc.);

Menstruaciones intensas, menorragia y metropatías hemorrágicas;

Edema angioneurótico.

Motivos para la modificación de las autorizaciones de comercialización de medicamentos que contienen ácido aminocaproico, enumerados en el Anexo I

Considerando que

- El Comité consideró el procedimiento contemplado en el Artículo 31 de la Directiva 2001/83/EC para la aprotinina, el ácido aminocaproico y el ácido tranexámico (véase el Anexo I).
- El Comité consideró todos los datos facilitados por los TAC por escrito, incluidos los datos disponibles de revisiones bibliográficas.
- El Comité consideró que las pruebas procedentes de ensayos clínicos aleatorizados y estudios de observación respaldan el uso de ácido aminocaproico en pacientes sometidos a procedimientos dentales o quirúrgicos o que presentan un riesgo de complicaciones hemorrágicas.
- El Comité consideró los datos científicos disponibles, incluidas las pruebas procedentes de nuevos estudios, sobre la eficacia de EACA. El CHMP consideró también el perfil de reacciones adversas, en particular los nuevos episodios adversos (algunos de los cuales son graves) asociados al uso de EACA.
- A la vista de las limitaciones graves detectadas en los datos sobre eficacia, las nuevas pruebas disponibles y/o los conocimientos médicos actuales sobre el uso de EACA y considerando el perfil de reacciones adversas (algunas de las cuales graves) asociadas al uso del EACA, el CHMP consideró que en algunas de las indicaciones terapéuticas, los beneficios ya no superan a los riesgos y, por tanto, deben eliminarse.
- El Comité consideró que la información sobre el producto debía actualizarse. En concreto, se actualizaron las indicaciones terapéuticas para reflejar los conocimientos científicos actuales sobre el uso del EACA; otros cambios en la información del producto fueron la inclusión de información sobre leucopenia, trombocitopenia, aumento del nitrógeno ureico en sangre e insuficiencia renal como advertencias y recomendaciones.

Por tanto, el CHMP concluyó que el balance de riesgos y beneficios para el ácido aminocaproico es positivo en condiciones normales de utilización sujeto a la revisión de las indicaciones, como sigue:

pacientes de todas las edades con hemorragia causada por fibrinólisis local o general, como Hemorragias posquirúrgicas en:

- *urología (cirugía de la vejiga y la próstata)*
- *ginecología (cirugía del cuello uterino), en pacientes en los que no se dispone de ácido tranexámico o no se tolera bien*
- *obstetricia (hemorragias posparto y después de abortos) después de la corrección del defecto de coagulación*
- *cirugía cardíaca (con o sin colocación de derivación)*
- *gastroenterología*
- *odontoestomatología (extracciones dentales en hemofílicos, pacientes sometidos a tratamiento con anticoagulantes)*

Hemorragias potencialmente mortales inducidas por trombolíticos (estreptocinasa, etc.)

Hemorragias asociadas a trombocitopenia, púrpura trombopénica, leucemia.

Hematuria no quirúrgica de las vías urinarias inferiores (secundaria a cistitis, etc.);

Menstruaciones intensas, menorragia y metropatías hemorrágicas

Edema angioneurótico.

Sobre la base de todo lo anterior, el Comité recomendó la modificación de los términos de la autorización de comercialización para los medicamentos que contienen ácido aminocaproico a los que se hace referencia en el Anexo I para la cual se establecen las modificaciones de la información sobre el producto como se describe en el anexo III del dictamen.