

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali contenenti acido aminocaproico presentati dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche

Riassunto complessivo della valutazione scientifica del deferimento per antifibrinolitici Medicinali contenenti acido aminocaproico (v. Allegato I)

Gli antifibrinolitici (ad es. aprotinina, acido aminocaproico e acido tranexamico) sono una classe di agenti emostatici utilizzati per prevenire i sanguinamenti eccessivi. Aprotinina, un polipeptide presente in natura, è un inibitore degli enzimi proteolitici. Esercita un'ampia azione su enzimi proteolitici come plasmina, tripsina e callicreina. Gli analoghi della lisina acido epsilon aminocaproico (*epsilon aminocaproic acid*, EACA, altresì noto come acido aminocaproico) e acido tranexamico (*tranexamic acid*, TXA), inibiscono più specificamente la conversione di plasminogeno in plasmina.

Nel marzo 2010 la Germania ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 per valutare i benefici e i rischi di alcuni medicinali antifibrinolitici, ossia aprotinina, EACA e TXA, in tutte le loro indicazioni approvate. Le autorizzazioni all'immissione in commercio per aprotinina erano state sospese in seguito ai timori sollevati sulla sua sicurezza in un precedente esame nel 2007. Dai risultati preliminari di una sperimentazione clinica controllata randomizzata, lo studio *Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population* (BART, conservazione del sangue mediante antifibrinolitici: una sperimentazione randomizzata in una popolazione sottoposta a cardiocirurgia), era emerso che, sebbene l'impiego di aprotinina fosse associato a un sanguinamento meno grave rispetto ai medicinali di confronto, era stato osservato un aumento della mortalità per qualsiasi causa a 30 giorni tra pazienti trattati con aprotinina rispetto a quelli trattati con altri medicinali. Questi timori facevano eco a quelli di alcuni studi osservazionali pubblicati. Le autorizzazioni all'immissione in commercio di EACA e TXA non erano contemplate nell'esame iniziale del 2007.

Il parere del comitato è stato basato su varie fonti di dati, tra cui studi clinici, letteratura pubblicata, segnalazioni spontanee e altri dati presentati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) dei medicinali contenenti aprotinina, EACA o TXA. Nell'ottobre 2011 è stata tenuta una riunione del gruppo consultivo scientifico (*scientific advisory group*, SAG) del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) i cui punti di vista sono stati presi in considerazione dal CHMP nel quadro del presente esame.

Il CHMP ha emesso pareri e conclusioni separati per i tre medicinali antifibrinolitici (aprotinina, EACA e TXA). Questo documento presenta le conclusioni in merito a EACA.

Acido aminocaproico

Il profilo di sicurezza di EACA si è evoluto dalla sua autorizzazione, con un accumulo di dati sulla sicurezza nel corso degli anni. Leucopenia, trombocitopenia, aumento dell'azoto ureico ematico (BUN) e insufficienza renale sono eventi avversi, potenzialmente seri, che sono stati segnalati; tuttavia, questi rischi non erano stati considerati nelle attuali informazioni sul prodotto autorizzato. L'acido aminocaproico è stato associato inoltre a ipotensione, congestione nasale e congiuntivale, disturbi gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito, dolore addominale), capogiri, cefalea, tinnito e disturbi dell'eiaculazione; emopatie (agranulocitosi, disturbi della coagulazione), danno muscolare, convulsioni, reazioni anafilattiche, alterazione della funzione renale e complicanze trombotiche. I risultati della sperimentazione BART non hanno mostrato un impatto negativo sul profilo rischio/beneficio di EACA. Quest'ultimo non era stato precedentemente associato a un aumento del rischio di mortalità, che pertanto era rimasto invariato dopo la pubblicazione dello studio BART. Il CHMP ha raccomandato che le informazioni relative a leucopenia, trombocitopenia, aumento di azoto ureico ematico e insufficienza renale trovino adeguato riscontro nelle avvertenze e raccomandazioni delle informazioni sul prodotto.

L'acido aminocaproico è un analogo della lisina, autorizzato dal 1963 per varie indicazioni. Sono stati presi in considerazione i dati disponibili derivanti da sperimentazioni cliniche randomizzate e studi osservazionali, incluse meta-analisi. Oltre alla chirurgia cardiaca, il CHMP ha ritenuto sufficienti le prove disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia di EACA in altre indicazioni, comprese quelle nei pazienti sottoposti a procedure dentali o chirurgiche o a rischio di complicazioni derivanti da emorragie. Per alcune indicazioni sono state proposte modifiche del testo, allo scopo di allinearle alle conoscenze scientifiche attuali sull'uso di EACA. Alla luce delle gravi limitazioni dei dati di efficacia identificate, delle nuove prove disponibili e/o delle conoscenze mediche attuali sull'uso di EACA, e in considerazione del profilo delle reazioni avverse (alcune delle quali serie) associate all'uso di EACA, il CHMP ha ritenuto che alcune di queste indicazioni debbano essere cancellate. Di

seguito è riportato un elenco delle indicazioni per le quali il CHMP ha ritenuto confermato il rapporto rischio/beneficio positivo.

Le informazioni sul prodotto sono state modificate per assicurare che le informazioni destinate agli operatori sanitari e ai pazienti siano aggiornate. In particolare, le indicazioni terapeutiche sono state aggiornate per rispecchiare le attuali conoscenze scientifiche sull'impiego di EACA; altre modifiche alle informazioni sul prodotto hanno riguardato l'inserimento di informazioni su leucopenia, trombocitopenia, aumento dell'azoto ureico ematico e insufficienza renale tra le avvertenze e raccomandazioni. L'esame ha tenuto conto dei modelli più recenti di revisione della qualità dei documenti.

Tenendo conto di tutte le informazioni disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia, il comitato si è detto d'accordo sulla modifica all'autorizzazione all'immissione in commercio per EACA considerando positivo il rapporto rischi/benefici con riferimento alle seguenti indicazioni riviste:

L'acido aminocaproico è indicato nei pazienti di tutte le età con emorragia causata da fibrinolisi locale o generale, fra cui:

emorragie post-chirurgiche in:

- *urologia (intervento chirurgico a vescica o prostata),*
 - *ginecologia (chirurgia cervicale), in pazienti per le quali l'acido tranexamico non è disponibile o non è tollerato,*
 - *ostetricia (emorragie successive al parto o ad aborto spontaneo) dopo correzione del difetto di coagulazione,*
 - *chirurgia cardiaca (con o senza posizionamento di bypass),*
 - *gastroenterologia,*
 - *odontostomatologia (estrazioni dentali in emofiliaci, pazienti sottoposti a terapia anticoagulante)*
- emorragie potenzialmente letali indotte da trombolitici (streptochinasi, ecc.);
emorragie associate a trombocitopenia, porpora trombopenica, leucemia;
ematuria non chirurgica del tratto urinario inferiore (secondaria a cistiti, ecc.);
mestruazioni intense, menorragia e metropatie emorragiche;
edema angioneurotico.*

Motivi per le modifiche delle autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali contenenti acido aminocaproico elencati nell'allegato I

Considerato che

- Il comitato ha seguito la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, per aprotinina, acido aminocaproico e acido tranexamico (v. Allegato I).
- Il comitato ha considerato tutti i dati presentati per iscritto dai titolari dell'AIC, compresi i dati presenti nella letteratura.
- Il comitato ha ritenuto che le prove derivanti da sperimentazioni cliniche randomizzate e studi osservazionali siano favorevoli all'uso di acido aminocaproico nei pazienti sottoposti a procedure dentali o chirurgiche o a rischio di complicazioni derivanti da sanguinamento.
- Il comitato ha considerato i dati scientifici disponibili, incluse le prove derivanti da nuovi studi, sull'efficacia di EACA. Il CHMP ha considerato inoltre il profilo delle reazioni avverse, inclusi i nuovi eventi avversi (alcuni dei quali seri) associati all'uso di EACA.
- Alla luce delle gravi limitazioni dei dati d'efficacia identificati, delle nuove prove disponibili e/o delle conoscenze mediche attuali sull'uso di EACA, e in considerazione del profilo delle reazioni avverse (alcune delle quali serie) associate all'uso di EACA, il CHMP ha ritenuto che, per alcune delle indicazioni terapeutiche, i benefici non superino più i rischi e pertanto che esse debbano essere cancellate.
- Il comitato ha ritenuto che le informazioni sul prodotto debbano essere aggiornate. In particolare, le indicazioni terapeutiche sono state aggiornate per rispecchiare le attuali conoscenze scientifiche sull'uso di EACA; altre modifiche alle informazioni sul prodotto hanno riguardato l'inserimento di informazioni su leucopenia, trombocitopenia, aumento dell'azoto ureico ematico e insufficienza renale tra le avvertenze e raccomandazioni.

Pertanto, il CHMP è giunto alla conclusione che il rapporto benefici/rischi per acido aminocaproico sia positivo in normali condizioni d'uso, subordinatamente alla revisione delle indicazioni come segue:

pazienti di tutte le età con emorragia causata da fibrinolisi locale o generale, comprese emorragie post-chirurgiche in:

- urologia (intervento chirurgico a vescica o prostata),*
- ginecologia (chirurgia cervicale), in pazienti per le quali l'acido tranexamico non è disponibile o non è tollerato,*
- ostetricia (emorragie successive al parto o ad aborto spontaneo) dopo correzione del difetto di coagulazione,*
- chirurgia cardiaca (con o senza posizionamento di bypass),*
- gastroenterologia,*
- odontostomatologia (estrazioni dentali in emofiliaci, pazienti sottoposti a terapia anticoagulante);*

emorragie potenzialmente letali indotte da trombolitici (streptochinasi, ecc.);
emorragie associate a trombocitopenia, porpora trombopenica, leucemia;
ematuria non chirurgica del tratto urinario inferiore (secondaria a cistiti, ecc.);
mestruazioni intense, menorragia e metropatie emorragiche;
edema angioneurotico.

Secondo quanto suddetto, il comitato ha raccomandato la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per medicinali contenenti acido aminocaproico di cui all'allegato I, per i quali le modifiche alle informazioni sul prodotto sono esposte nell'allegato III del parere.