

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației de punere pe piață pentru medicamente care
conțin acid aminocaproic prezentate de către EMA**

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice a sesizării cu privire la antifibrinolitice Medicamente care conțin acid aminocaproic (vezi anexa I)

Antifibrinoliticele (de ex. aprotinina, acidul aminocaproic și acidul tranexamic) reprezintă o clasă de agenți hemostatici utilizați pentru a împiedica pierderile excesive de sânge. Aprotinina, o polipeptidă care apare natural, este un inhibitor al enzimelor proteolitice. Aceasta are o acțiune extinsă asupra enzimelor proteolitice precum plasmina, tripsina și kalikreina. Acidul aminocaproic epsilon (EACA, denumit și acid aminocaproic) și acidul tranexamic (TXA), analoge lizinei, inhibă mai precis transformarea plasminogenului în plasmină.

În luna martie 2010, Germania a inițiat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 pentru a evalua beneficiile și riscurile medicamentelor antifibrinolitice aprotinină, EACA și TXA în toate indicațiile aprobate. Autorizațiile de punere pe piață pentru aprotinină au fost suspendate atunci când s-au semnalat probleme privind siguranța sa într-o analiză anterioară din anul 2007. Rezultatele preliminare ale unui studiu clinic controlat randomizat, studiul „Conservarea sângelui cu ajutorul antifibrinolicilor: un studiu randomizat privind o populație supusă intervențiilor chirurgicale cardiace” (BART), au arătat că deși utilizarea aprotininei a fost asociată cu sângerare mai puțin gravă decât oricare dintre medicamentele comparatoare, s-a observat o creștere a mortalității din orice cauză la 30 de zile la pacienții care au primit aprotinină în comparație cu pacienții care au luat alte medicamente. Aceste probleme reflectă problemele ridicate de cele câteva studii observaționale publicate. Autorizațiile de punere pe piață pentru EACA și TXA nu au fost afectate de către analiza inițială din anul 2007.

Comitetul și-a bazat opinia pe mai multe surse de date, inclusiv datele disponibile din studiile clinice, literatura publicată, rapoarte spontane și alte date prezentate de către deținătorii autorizației de punere pe piață a medicamentelor care conțin aprotinină, EACA sau TXA. În luna octombrie 2011 a avut loc o întâlnire a grupului de consultanță științifică (SAG) al CHMP, iar opiniile sale au fost luate în considerare de către CHMP în cadrul acestei analize.

Au fost emise opinii și concluzii separate de către CHMP pentru cele trei antifibrinolitice (aprotinină, EACA și TXA). Acest document prezintă concluziile privind EACA.

Acidul aminocaproic

Profilul de siguranță al EACA a evoluat de la autorizarea sa, iar datele de siguranță s-au acumulat de-a lungul anilor. Leucopenia, trombocitopenia, BUN (azot uric în sânge) crescut și insuficiența renală reprezintă evenimente adverse care pot fi grave și care au fost raportate, dar aceste riscuri nu au fost luate în considerare în informațiile referitoare la produse autorizate în prezent. Acidul aminocaproic a fost de asemenea asociat cu hipotensiunea, congestia nazală și conjunctivală, tulburări gastrointestinale (diaree, greață, vărsături, durere abdominală), amețeală, dureri de cap, tinitus și afecțiuni de ejaculare; afecțiuni ale sângelui (agranulocitoză, afecțiuni de coagulare), probleme musculare, convulsii, reacții anafilactice, insuficiență renală și complicații trombotice. Rezultatele studiului BART nu au avut un impact negativ asupra profilului beneficiu risc al EACA. EACA nu a fost asociat anterior cu un risc crescut de mortalitate, iar acest lucru a rămas neschimbat după publicarea studiului BART. CHMP a recomandat ca informațiile despre leucopenie, trombocitopenie, BUN crescut și insuficiență renală să fie reflectate corespunzător prin avertismente și recomandări în informațiile referitoare la produse.

Acidul aminocaproic este un produs analog lizinei, autorizat pentru mai multe indicații începând din anul 1963. Au fost luate în considerare date disponibile din studii clinice randomizate și studii observaționale, inclusiv meta-analize. În plus față de chirurgia cardiacă, CHMP a considerat că sunt disponibile dovezi suficiente privind siguranța și eficacitatea EACA în alte indicații, inclusiv la pacienți supuși procedurilor dentare sau chirurgicale sau supuși riscurilor de complicații din cauza sângerării. Pentru unele indicații s-au propus modificări ale formulărilor, pentru a corespunde cunoștințelor științifice curente privind utilizarea EACA. Având în vedere limitările grave identificate privind datele de eficacitate, dovezile noi disponibile și/sau cunoștințele medicale curente privind utilizarea EACA și luând în considerare profilul reacțiilor adverse (dintre care unele grave) asociate cu utilizarea EACA, CHMP a considerat că unele dintre aceste indicații trebuie eliminate. O listă a indicațiilor pentru care CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc rămâne pozitiv este prezentată mai jos.

Informațiile referitoare la produse au fost modificate pentru a se asigura faptul că informațiile pentru personalul medico-sanitar și pentru pacienți sunt actualizate. În special, s-au actualizat indicațiile terapeutice pentru a reflecta cunoștințele științifice curente privind utilizarea EACA; alte modificări ale informațiilor referitoare la produse au fost includerea sub formă de avertismente și recomandări a informațiilor despre leucopenie, trombocitopenie, azot uric în sânge crescut și insuficiență renală. Cea mai recentă analiză de calitate a șabloanelor documentelor a fost luată în considerare în timpul acestei analize.

Luând în considerare toate informațiile disponibile privind siguranța și eficacitatea, comitetul a fost de acord cu modificarea autorizației de punere pe piață cu raportul dintre riscuri și beneficii considerat pozitiv în următoarele indicații revizuite pentru EACA:

Acidul aminocaproic este indicat pentru utilizarea la pacienți de toate vârstele în hemoragii provocate de fibrinoliza locală sau generală, inclusiv la

Hemoragii după intervenții chirurgicale la:

- urologie (chirurgia vezicii și prostatei)

- ginecologie (chirurgie cervicală), la pacienții unde nu este disponibil sau nu este tolerat acidul tranexamic

- obstetrică (hemoragii după naștere și după avort) după corectarea defectului de coagulare

- chirurgie cardiacă (cu sau fără plasarea de bypass)

- gastroenterologie

- odonto-stomatologie (extracții dentare la hemofilici, pacienți supuși terapiei cu anticoagulante)

Hemoragii care pun viața în pericol induse de trombolitice (streptokinaze etc.).

Hemoragii asociate cu trombocitopenie, purpură trombopenică, leucemie.

Hematuria nechirurgicală a tractului urinar inferior (secundară față de cistită etc.);

Menstruații intense, menoragii și metropatii hemoragice;

Edem angioneurotic.

Motive pentru modificarea autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentelor care conțin acid aminocaproic enumerate în Anexa I

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pentru aprotinină, acid aminocaproic și acid tranexamic (vezi Anexa I).
- Comitetul a analizat toate datele furnizate de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, inclusiv datele disponibile din analizele literaturii.
- Comitetul a considerat că dovezile din studiile clinice randomizate și din studiile observaționale justifică utilizarea acidului aminocaproic la pacienții supuși procedurilor dentare sau chirurgicale sau supuși riscurilor de complicații din cauza sângerării.
- Comitetul a analizat datele științifice disponibile, inclusiv dovezile din studiile noi, despre eficacitatea EACA. CHMP a analizat, de asemenea, profilul reacțiilor adverse, inclusiv noile evenimente adverse (dintre care unele grave) asociate cu utilizarea EACA.
- Având în vedere limitările grave identificate privind datele de eficacitate, dovezile noi disponibile și/sau cunoștințele medicale actuale privind utilizarea EACA și luând în considerare profilul reacțiilor adverse (dintre care unele grave) asociate cu utilizarea EACA, CHMP a considerat că pentru unele dintre indicațiile terapeutice beneficiile nu sunt mai mari decât riscurile asociate și prin urmare acestea trebuie eliminate.
- Comitetul a considerat că informațiile referitoare la produse trebuie actualizate. În special, s-au actualizat indicațiile terapeutice pentru a reflecta cunoștințele științifice curente privind utilizarea EACA; alte modificări ale informațiilor referitoare la produse au fost includerea informațiilor despre leucopenie, trombocitopenie, azot uric în sânge crescut și insuficiență renală sub formă de avertismente și recomandări.

Prin urmare CHMP a concluzionat că raportul riscuri/beneficii pentru acidul aminocaproic este pozitiv în condiții normale de utilizare, cu condiția revizuirii indicațiilor după cum urmează:

pacienți de toate vârstele în hemoragii provocate de fibrinoliza locală sau generală, inclusiv în

Hemoragii după intervenții chirurgicale la:

- urologie (chirurgia vezicii și prostatei)
- ginecologie (chirurgie cervicală), la pacienții unde nu este disponibil sau nu este tolerat acidul tranexamic
- obstetrică (hemoragii după naștere și după avort) după corectarea defectului de coagulare
- chirurgie cardiacă (cu sau fără plasarea de bypass)
- gastroenterologie
- odonto-stomatologie (extracții dentare la hemofilici, pacienți supuși terapiei cu anticoagulante)

Hemoragii care pun viața în pericol induse de trombolitice (streptokinaze etc.).

Hemoragii asociate cu trombocitopenie, purpură trombopenică, leucemie.

Hematuria nechirurgicală a tractului urinar inferior (secundară față de cistită etc.);

Menstruații intense, menoragii și metropatii hemoragice

Edem angioneurotic.

Pe baza celor de mai sus, comitetul a recomandat modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru medicamentele care conțin acid aminocaproic menționate în Anexa I pentru care modificările la informațiile referitoare la produse sunt stabilite în Anexa III a avizului.