



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 Σεπτεμβρίου 2013
EMA/422612/2012 αναθ. 1
EMA/H/A-31/1267

Ερωτήσεις και απαντήσεις σχετικά με την επανεξέταση των αντινωδολυτικών φαρμάκων (απροτινίνη, αμινοκαπροϊκό οξύ και τρανεξαμικό οξύ)

Αποτέλεσμα διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε

Στις 14 Φεβρουαρίου 2012, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ολοκλήρωσε την επανεξέταση των αντινωδολυτικών φαρμάκων που περιέχουν απροτινίνη, αμινοκαπροϊκό οξύ και τρανεξαμικό οξύ. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη των εν λόγω φαρμάκων υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά και εισηγήθηκε την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν απροτινίνη σε ολόκληρη την ΕΕ, η οποία αναστολή είχε τεθεί σε ισχύ το 2008. Η CHMP καθόρισε τους όρους για την επανακυκλοφορία των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν απροτινίνη στην αγορά, ενώ διατύπωσε συστάσεις για τη χρήση του αμινοκαπροϊκού οξέος και του τρανεξαμικού οξέος.

Στις 19 Ιουνίου 2012, κατόπιν επανεξέτασης, η CHMP ενέμεινε στα αρχικά της πορίσματα αλλά αποφάσισε να διαγράψει την απαίτηση διενέργειας φαρμακοκινητικής μελέτης για το τρανεξαμικό οξύ. Η CHMP ενημερώθηκε σχετικά με τις εν εξελίξει φαρμακοκινητικές μελέτες οι οποίες αναμένεται να ολοκληρωθούν και να αξιολογηθούν από τις εθνικές αρχές.

Τι είναι τα αντινωδολυτικά;

Τα αντινωδολυτικά είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αποτροπή της υπερβολικής απώλειας αίματος. Χρησιμοποιούνται εδώ και αρκετές δεκαετίες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ορισμένες οδοντιατρικές ή χειρουργικές επεμβάσεις, καθώς και σε άλλους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο επιπλοκών λόγω αιμορραγίας.

Τα αντινωδολυτικά αποτρέπουν την ινωδόλυση, δηλαδή τη φυσική διαδικασία ρήξης των θρόμβων αίματος. Δρουν περιορίζοντας τη δράση ενός ενζύμου που ονομάζεται πλασμίνη, το οποίο είναι υπεύθυνο για τη ρήξη των ινωδών στους θρόμβους αίματος. Σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας, τα αντινωδολυτικά εμποδίζουν την ταχεία ρήξη των θρόμβων αίματος, γεγονός που συμβάλλει στον περιορισμό της απώλειας αίματος.



Το αμινοκαπροϊκό οξύ και το τρανεξαμικό οξύ είναι τα συνηθέστερα αντιπυρολυτικά που χρησιμοποιούνται στην ΕΕ. Η απροτινίνη έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε αρκετές χώρες της ΕΕ για χρήση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας, αλλά η άδεια αναστάλη από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή τον Φεβρουάριο του 2008 σε ολόκληρη την ΕΕ.

Για ποιους λόγους επανεξετάστηκαν τα αντιπυρολυτικά;

Στις 5 Νοεμβρίου 2007, ο γερμανικός ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων (BfArM) ανέστειλε στη Γερμανία τις άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν απροτινίνη. Η εν λόγω απόφαση λήφθηκε με βάση τα αρχικά αποτελέσματα μιας μελέτης (μελέτη BART) η οποία έδειξε μεγαλύτερο αριθμό θανάτων 30 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση καρδιάς στους ασθενείς που έλαβαν απροτινίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν άλλες αντιπυρολυτικές θεραπείες (αμινοκαπροϊκό οξύ και τρανεξαμικό οξύ). Η αναστολή των αδειών κυκλοφορίας στη Γερμανία είχε ως αποτέλεσμα την επανεξέταση των αδειών κυκλοφορίας από την CHMP σε όλη την ΕΕ, η οποία και συνέστησε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν απροτινίνη σε ολόκληρη την ΕΕ στις 21 Νοεμβρίου 2007¹. Κατά τον χρόνο έκδοσης της σύστασης, η CHMP είχε σκοπό να δρομολογήσει μια περαιτέρω εξέταση μετά την παραλαβή των οριστικών δεδομένων της μελέτης BART.

Η παρούσα εξέταση της CHMP κινήθηκε κατόπιν αιτήματος του γερμανικού οργανισμού φαρμάκων προκειμένου να ληφθούν υπόψη περαιτέρω δεδομένα και αναλύσεις από τη μελέτη BART και από άλλες πηγές, τα οποία είναι διαθέσιμα από το 2007. Στις 12 Μαρτίου 2010, ο γερμανικός οργανισμός φαρμάκων ζήτησε από τη CHMP να διενεργήσει πλήρη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου της απροτινίνης, καθώς και της σχέσης οφέλους-κινδύνου του αμινοκαπροϊκού οξέος και του τρανεξαμικού οξέος, και να εκδώσει γνώμη σχετικά με τις άδειες κυκλοφορίας τους στην ΕΕ.

Ποια δεδομένα εξέτασε η CHMP;

Η CHMP εξέτασε τα δεδομένα από τη μελέτη BART, περιλαμβανομένων των πρόσθετων δεδομένων και αναλύσεων που είναι διαθέσιμα μετά το 2007. Η επιτροπή εξέτασε επίσης δεδομένα από άλλες κλινικές μελέτες, από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, από αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και δεδομένα που υποβλήθηκαν από εταιρείες που θέτουν σε κυκλοφορία στην αγορά αντιπυρολυτικά. Κατά τη διάρκεια της επανεξέτασης, η CHMP ζήτησε τη γνώμη μιας επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας, η οποία αποτελείται από εμπειρογνώμονες καρδιαγγειακών και αιμορραγικών διαταραχών.

Ποια είναι τα πορίσματα της CHMP;

Η CHMP επανεξέτασε τις προηγούμενες συστάσεις που διατύπωσε σχετικά με την απροτινίνη, λαμβάνοντας υπόψη τις νέες πληροφορίες της μελέτης BART. Οι νέες αναλύσεις κατέδειξαν σφάλματα στον τρόπο διενέργειας της μελέτης, γεγονός που έθεσε υπό αμφισβήτηση τα προηγούμενα πορίσματα. Ο τρόπος με τον οποίο χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη οι πρόσθετες αντιπηκτικές θεραπείες (όπως η ηπαρίνη) ήταν ανομοιογενής, ορισμένες δε φορές και ακατάλληλος, γεγονός που θα μπορούσε να συμβάλει σε μεγαλύτερα από τα αναμενόμενα ποσοστά θανάτων σε ασθενείς που έλαβαν απροτινίνη. Επίσης, διαπιστώθηκαν προβλήματα σε ό,τι αφορά τον τρόπο αποκλεισμού των δεδομένων ορισμένων ασθενών από τις αρχικές αναλύσεις και την έλλειψη κατάλληλης παρακολούθησης των αντιπηκτικών φαρμάκων που λάμβαναν οι ασθενείς.

¹ [Ερωτήσεις και απαντήσεις σχετικά με την αναστολή της άδειας για την απροτινίνη](#)

Τα αποτελέσματα της μελέτης BART δεν αναπαράχθηκαν σε άλλες μελέτες, ενώ όταν αναλύθηκαν δεδομένα από αρκετές άλλες μελέτες (πέραν της BART), τα αποτελέσματα δεν έδειξαν ότι η απροτινίνη συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με άλλα αντινωδολυτικά. Ως εκ τούτου, η CHMP απεφάνθη ότι τα οφέλη της απροτινίνης υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτήν όταν χορηγείται σε ασθενείς υπό κατάλληλη διαχείριση οι οποίοι υποβάλλονται σε μεμονωμένες χειρουργικές επεμβάσεις παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας (όχι σε συνδυασμό με άλλες χειρουργικές επεμβάσεις στην καρδιά), και εισηγήθηκε την άρση της αναστολής των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν απροτινίνη στην ΕΕ για τη συγκεκριμένη αναθεωρημένη ένδειξη.

Η CHMP εισηγήθηκε επίσης σημαντικές αλλαγές στις πληροφορίες συνταγογράφησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν απροτινίνη, μεταξύ των οποίων τη χρήση τους μόνο σε μεμονωμένες χειρουργικές επεμβάσεις παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας σε ενήλικες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μείζονος απώλειας αίματος και τη συμπερίληψη προειδοποίησης σχετικά με τον κίνδυνο χορήγησης πολύ μικρής ποσότητας ηπαρίνης στους ασθενείς («υπο-ηπαρινισμός»). Επιπλέον, η CHMP συνέστησε να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στα οφέλη και στους κινδύνους της απροτινίνης, καθώς και στις διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπείες. Για την παρακολούθηση της χρήσης της απροτινίνης θα δημιουργηθεί ένα μητρώο στην ΕΕ και, παράλληλα, η CHMP ενέκρινε ένα σχέδιο διαχείρισης κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν απροτινίνη.

Οι τροποποιημένες πληροφορίες συνταγογράφησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν απροτινίνη για τους γιατρούς διατίθενται [εδώ](#).

Η επανεξέταση του αμινοκαπροϊκού οξέος και του τρανεξαμικού οξέος που διενήργησε η CHMP, τα οποία διατίθενται επί του παρόντος στην αγορά της ΕΕ, δεν ανέδειξε νέες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια. Καθώς τα εν λόγω φάρμακα έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας από τη δεκαετία του 1960, η CHMP εξέτασε τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με το όφελός τους σε διάφορες παθήσεις και διατύπωσε συστάσεις για την εναρμόνιση των παθήσεων για τις οποίες τα εν λόγω φάρμακα πρέπει να χρησιμοποιούνται στην ΕΕ.

Οι τροποποιημένες πληροφορίες συνταγογράφησης του αμινοκαπροϊκού οξέος για τους γιατρούς διατίθενται [εδώ](#). Οι τροποποιημένες πληροφορίες του τρανεξαμικού οξέος διατίθενται [εδώ](#).

Ποιες είναι οι συστάσεις για τους ασθενείς και τους συνταγογράφους;

- Όταν η απροτινίνη καταστεί και πάλι διαθέσιμη, οι συνταγογραφούντες συνιστάται να λάβουν υπόψη την αναθεωρημένη ένδειξη και να τηρούν πιστά τις επικαιροποιημένες συμβουλές συνταγογράφησης.
- Για την παρακολούθηση του προτύπου χρήσης της απροτινίνης θα δημιουργηθεί στην ΕΕ ένα μητρώο. Οι συνταγογραφούντες θα λάβουν πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο χρήσης του μητρώου.
- Οι συνταγογραφούντες πρέπει να τηρούν τις νέες εναρμονισμένες συστάσεις σχετικά με τη χρήση του αμινοκαπροϊκού οξέος και του τρανεξαμικού οξέος.
- Για τυχόν απορίες, οι ασθενείς πρέπει να απευθύνονται στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό τους.

Η επιτροπή συμφώνησε με τις εταιρείες που θέτουν σε κυκλοφορία τα εν λόγω φάρμακα για την αποστολή επιστολής σε όλους τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας στην ΕΕ, στην οποία θα εξηγούνται οι αλλαγές στις πληροφορίες συνταγογράφησης.

Η απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για το αμινοκαπροϊκό οξύ εκδόθηκε στις 10 Οκτωβρίου 2012.

Η απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για το τρανεξαμικό οξύ εκδόθηκε στις 10 Οκτωβρίου 2012.

Η απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για την απροτινίνη εκδόθηκε στις 18 Σεπτεμβρίου 2013.