

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна в условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи аминокaproнова киселина, представени от ЕМА

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка при сезиране за антифибринолитици Лекарствени продукти, съдържащи аминокaproнова киселина (вж. Приложение I)

Антифибринолитичите (напр. апротинин, аминокaproнова и транексаминова киселина) са клас хемостатични средства, използвани за предотвратяване на прекомерна кръвозагуба. Апротининът, естествено срещащ се полипептид, е инхибитор на протеолитични ензими. Той има широко действие върху протеолитични ензими като плазмин, трипсин и каликреин. Лизиновите аналози епсилон-аминокaproнова киселина (EACA, наричана още аминокaproнова киселина) и транексаминова киселина (TXA) потискат по-специално превръщането на плазминоген в плазмин.

През март 2010 г. Германия започва процедура за сезиране по член 31 за оценка на ползите и рисковете от антифибринолитичните лекарства апротинин, EACA и TXA при всичките им одобрени показания. Разрешенията за употреба на апротинин са спрени, когато при предишен преглед през 2007 г. са изразени опасения относно неговата безопасност. Предварителните резултати от рандомизирано контролирано клинично изпитване – „Консервиране на кръв с антифибринолитици: рандомизирано изпитване в популация със сърдечни операции“ (BART) – показват, че макар употребата на апротинин да се свързва с по-малко сериозно кървене, отколкото при всяко друго от контролните лекарства, се наблюдава повишаване на 30-дневната смъртност поради всякакви причини при пациентите, получаващи апротинин, в сравнение с пациентите, приемащи други лекарства. Тези опасения потвърждават опасенията, изразени в няколко публикувани обсервационни проучвания. Първоначалният преглед от 2007 г. не засяга разрешенията за употреба на EACA и TXA.

За становището си Комитетът черпи информация от няколко източника на данни, включително налични данни от клинични проучвания, публикувана литература, спонтанни съобщения и други данни, представени от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ) на лекарствени продукти, съдържащи апротинин, EACA или TXA. Научната консултативна група (НКГ) на CHMP провежда заседание през октомври 2011 г. и нейните становища са разгледани от CHMP в рамките на настоящия преглед.

Отделни становища и заключения се издават от CHMP за трите антифибринолитика (апротинин, аминокaproнова и транексаминова киселина). Настоящият документ представя заключенията относно EACA.

Аминокaproнова киселина

Профилът на безопасност за EACA се развива след издаването на разрешение за употреба и данните за безопасността се акумулират през годините. Левкопения, тромбоцитопения, увеличена урея в кръвта и бъбречна недостатъчност са нежелани събития, които могат да бъдат сериозни и се съобщават, но тези рискове не се разглеждат в настоящата разрешена информация за продукта. Аминокaproнова киселина се свързва с хипотония, назална и конюнктивална конгестия, стомашно-чревни нарушения (диария, гадене, повръщане, коремна болка), замаяност, главоболие, шум в ушите и нарушения при еякулация; нарушения на кръвта (агранулоцитоза, нарушения в коагулацията), увреждане на мускулите, конвулсии, анафилактични реакции, бъбречно увреждане и тромботични усложнения. Резултатите от изпитването BART нямат отрицателно въздействие върху съотношението полза/риск на EACA. EACA не се свързва с повишен риск от смъртност преди и това остава непроменено след публикуването на проучването BART. CHMP препоръчва информацията относно левкопения, тромбоцитопения, повишена урея в кръвта и бъбречна недостатъчност да бъде подходящо отразена чрез предупреждения и препоръки в информацията за продукта.

Аминокaproнова киселина е лизинов аналог, разрешен за употреба за няколко показания от 1963 г. Разглеждат се налични данни от рандомизирани клинични изпитвания и обсервационни проучвания, включително метаанализ. В допълнение към сърдечните операции CHMP счита, че има налични достатъчно доказателства относно безопасността и ефикасността на EACA при други показания, включително при пациенти, които са подложени на стоматологични или хирургични процедури или са в риск от усложнения поради кървене. За някои състояния се предлагат промени във формулировката, за да се приведат в съответствие със съвременното научно познание за употребата на EACA. По отношение на установените сериозни ограничения в данните за ефикасност, наличните нови доказателства и/или съвременното медицинско познание за употребата на EACA и като се вземе предвид профилът на нежеланите лекарствени реакции

(някои от които сериозни), свързани с употребата на ЕАСА, CHMP счита че някои от тези показания трябва да бъдат премахнати. Списъкът с показанията, за които CHMP счита, че съотношението полза/риск остава положително, е представен по-долу.

Информацията за продукта се променя, за да се гарантира че информацията за медицинските специалисти и пациентите е актуализирана. Актуализират се по-специално терапевтичните показания, за да се отрази съвременното научно познание за употребата на ЕАСА; други промени в информацията за продукта са включване на информация за левкопения, тромбоцитопения, повишена урея в кръвта и бъбречна недостатъчност чрез предупреждения и препоръки. При този преглед се вземат предвид последните образци за преглед на качеството на документите.

Като взема предвид цялата налична информация относно безопасността и ефикасността, Комитетът се съгласява да се промени разрешението за употреба, като счита, че съотношението полза/риск е положително в следните преработени показания за ЕАСА:

Аминокапроновата киселина е показана за употреба при пациенти от всички възрасти при кръвоизливи, причинени от локална или обща фибринолиза, включително при Следоперационни кръвоизливи във:

- урологията (операции на пикочния мехур и простатата)
- гинекологията (операции на матката) при пациенти, когато липсва или не се понася транексаминова киселина
- акушерството (кръвоизливи в следродилния период или след аборт) след коригиране на проблема с кръвосъсирването
- сърдечни операции (със или без поставяне на байпас)
- гастроентерологията
- одонтостоматологията (дентална екстракция при хемофилии, пациенти, подложени на антикоагулантна терапия)

Животозастрашаващи кръвоизливи, причинени от тромболитици (стрептокиназа и т.н.);

Кръвоизливи, свързани с тромбоцитопения, тромбопенична пурпура, левкемия;

Нехирургическа хематурия на долните пикочни пътища (вследствие на цистит и т.н.);

Обилна менструация, менорагия и хеморагични метропатии;

Ангинефротичен едем.

Основания за изменение на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи аминокапронова киселина, посочени в Приложение I

Като се има предвид, че

- Комитетът взема предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за апротинин, аминокапронова и транексаминова киселина (вж. Приложение I).
- Комитетът взема предвид всички данни, предоставени от ПРУ в писмен вид, включително наличните данни от прегледи в литературата.
- Комитетът счита, че доказателствата от рандомизраните клинични изпитвания и обсервационните проучвания подкрепят употребата на аминокапронова киселина при пациенти, които са подложени на стоматологични или хирургични процедури или са в риск от усложнения поради кървене.
- Комитетът взема предвид наличните научни данни, включително доказателства от нови проучвания върху ефикасността на ЕАСА. CHMP взема предвид също профила на нежеланите лекарствени реакции, включително нови нежелани събития (някои от тях сериозни), свързани с употребата на ЕАСА.
- По отношение на установените сериозни ограничения в данните за ефикасност, наличните нови доказателства и/или съвременното медицинско познание за употребата на ЕАСА и като взема пред вид профила на нежеланите реакции (някои от които сериозни) свързани с употребата на ЕАСА, CHMP счита, че за някои от терапевтичните показания ползите не надвишават риска и поради това те трябва да бъдат премахнати.
- Комитетът счита, че информацията за продукта следва да се актуализира. Актуализират са по-специално терапевтичните показания, за да се отрази съвременното научно познание за употребата на ЕАСА; други промени в информацията за продукта са включване на

информация за левкопения, тромбоцитопения, повишена урея в кръвта и бъбречна недостатъчност като предупреждения и препоръки.

Поради това СНМР заключава, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи аминокaproнова киселина, е положително при нормални условия на употреба, при условие че показанията се преработят както следва:

пациенти от всички възрасти при кръвоизливи, причинени от локална или обща фибринолиза, включително при

Следоперационни кръвоизливи във:

- урологията (операции на пикочния мехур и простатата)
- гинекологията (операции на матката) при пациенти, когато липсва или не се понася транексаминова киселина
- акушерството (кръвоизливи в следродилния период или след аборт) след коригиране на проблема с кръвосъсирването
- сърдечни операции (със или без поставяне на байпас)
- гастроентерологията
- одонтостоматологията (дентална екстракция при хемофилии, пациенти, подложени на антикоагулантна терапия);

Животозастрашаващи кръвоизливи, причинени от тромболитици (стрептокиназа и т.н.);

Кръвоизливи, свързани с тромбоцитопения, тромбопенична пурпура, левкемия;

Нехирургическа хематурия на долните пикочни пътища (вследствие на цистит и т.н.);

Обилна менструация, менорагия и хеморагични метропатии;

Ангионевротичен едем.

Въз основа на гореизложеното Комитетът препоръчва промяна на условията на разрешението за употреба на лекарствените продукти, съдържащи аминокaproнова киселина, посочени в Приложение I, за които допълненията към информацията за продуктите са посочени в Приложение III към становището.