

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne i markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende aminocaprønsyre fremlagt af EMA

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af indbringelse af antifibrinolytika Lægemidler, der indeholder aminocaprinsyre (se bilag I)

Antifibrinolytika (f.eks. aprotinin, aminocaprinsyre og tranexamsyre) er en klasse af hæmostatiske midler til forebyggelse af ekscessivt blodtab. Aprotinin er et naturligt forekommende polypeptid, der er en inhibitor af proteolytiske enzymer. Det virker bredt på proteolytiske enzymer som plasmin, trypsin og kallikrein. Lysinalogerne epsilon-aminocaprinsyre (EACA, der også benævnes aminocaprinsyre) og tranexamsyre (TXA) hæmmer mere specifikt omdannelsen af plasminogen til plasmin.

I marts 2010 indledte Tyskland en artikel 31-indbringelse med henblik på at vurdere fordele og risici ved de antifibrinolytiske lægemidler aprotinin, EACA og TXA til alle de godkendte indikationer. Markedsføringstilladelserne for aprotinin blev suspenderet, da der blev rejst betænkeligheder vedrørende dets sikkerhed ved en tidligere gennemgang i 2007. De foreløbige resultater af en randomiseret, kontrolleret klinisk undersøgelse "*Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population*" (BART) havde vist, at selvom brug af aprotinin var associeret med mindre alvorlig blødning end med nogen af sammenligningsstofferne, var der observeret højere dødelighed af alle årsager efter 30 dage hos patienter, der fik aprotinin, sammenlignet med patienter der fik andre lægemidler. Disse betænkeligheder var af lignende art som dem, der fremgik af nogle få offentliggjorte observationsundersøgelser. Markedsføringstilladelserne for EACA og TXA blev ikke berørt af den første gennemgang i 2007.

Udvalgets udtalelse er baseret på en række datakilder, herunder foreliggende data fra kliniske undersøgelser, litteraturen, spontane indberetninger og andre data, der er indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende aprotinin, EACA og TXA. I oktober 2011 afholdtes et møde i en videnskabelig rådgivende gruppe (SAG) nedsat af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP), og CHMP tog gruppens standpunkter i betragtning ved denne gennemgang.

CHMP udgav separate udtalelser og konklusioner for de tre antifibrinolytika (aprotinin, EACA og TXA). Dette dokument fremlægger konklusionerne for EACA.

Aminocaprinsyre

Sikkerhedsprofilen for EACA har ændret sig siden lægemidlets godkendelse, og sikkerhedsdataene har akkumuleret sig over årene. Leukopeni, trombocytopeni, øget urinkvælstof og nyresvigt er bivirkninger, der kan være alvorlige og er blevet indberettet, men disse risici blev ikke taget i betragtning i de nuværende, godkendte produktoplysninger. Aminocaprinsyre har også været associeret med hypotension, tilstoppet næse og konjunktiva, gastrointestinale forstyrrelser (diarré, kvalme, opkastning, abdominalsmerter), svimmelhed, hovedpine, tinnitus, ejakulationsforstyrrelser, blodsygdomme (agranulocytose, koagulationsforstyrrelser), muskelskader, krampeanfald, anafylaktiske reaktioner, nedsat nyrefunktion og trombotisk komplikation. Resultaterne af BART-undersøgelsen havde ikke nogen negativ indvirkning på EACA's benefit/risk-profil. EACA har ikke tidligere været associeret med en højere dødsrisiko, og dette forblev uændret i den senere publicering af BART-undersøgelsen. CHMP anbefalede, at information om leukopeni, trombocytopeni, øget urinkvælstof og nyresvigt bør være korrekt oplyst i advarsler og anbefalinger i produktoplysningerne.

Aminocaprinsyre er en analog til lysin og har været godkendt til adskillige indikationer siden 1963. Foreliggende data fra randomiserede, kliniske undersøgelser og observationsundersøgelser, inklusive metaanalyser, blev taget i betragtning. Udover hjerteoperation tog CHMP i betragtning, at der er tilstrækkelig evidens om sikkerheden og virkningen af EACA til andre indikationer, inklusive til patienter, der får foretaget dentale eller kirurgiske indgreb, eller er i risiko for blødningskomplikationer. Der blev foreslået ændringer til ordlyden til visse indikationer, så de blev opdateret i forhold til den aktuelle, videnskabelige viden om anvendelse af EACA. På baggrund af de identificerede, alvorlige begrænsninger ved dataene om virkningen, foreliggende ny evidens og/eller aktuel medicinsk viden om anvendelse af EACA samt bivirkningsprofilen (af hvilke nogle bivirkninger er alvorlige) for anvendelse af EACA taget i betragtning, overvejede CHMP, at nogle af disse indikationer burde slettes. Herunder er anført en liste over indikationer, for hvilke CHMP anså, at benefit/risk-forholdet forbliver positivt.

Produktoplysningerne blev ændret for at sikre, at informationen til sundhedspersonale og patienter er opdateret. Især de terapeutiske indikationer blev opdateret for at reflektere den aktuelle, videnskabelige viden om anvendelse af EACA. Andre ændringer til produktoplysningerne var inklusion af information om leukopeni, trombocytopeni, øget urinkvælstof og nyresvigt i form af advarsler og

anbefalinger. Den seneste kvalitetsvurdering af dokumentskabelonerne blev taget i betragtning under dette gennemsyn.

Idet al foreliggende information om sikkerhed og virkning blev taget i betragtning, indvilgede udvalget i ændring af markedsføringstilladelsen med en balance mellem risici og fordele, der blev anset som positiv, i følgende reviderede indikationer for EACA:

Aminocaprønsyre er indiceret til brug hos patienter i alle aldre med blødning, der skyldes lokal eller generel fibrinolyse, inklusive til postoperativ blødning ved:

- urologi (operation i blære og prostata)
 - gynækologi (operation i livmoderhalsen) hos patienter, hvor tranexamsyre ikke er til rådighed eller ikke tåles
 - obstetrik (blødning postpartum og efter abort) efter korrektion af koagulationsdefekten
 - hjerteoperation (med eller uden anlæggelse af bypass)
 - gastroenterologi
 - odontostomatologi (tandekstraktion hos blødere, patienter i antikoagulationsbehandling)
- livstruende blødning induceret af trombolytika (streptokinase osv.)*
blødning associeret med trombocytopeni, trombopenisk purpura, leukæmi
ikke-kirurgisk hæmaturi i de nedre urinveje (sekundært til cystitis osv.)
intens menstruation, menorrhagi og hæmorrhagisk metropati
angioødem.

Begrundelser for ændring af markedsføringstilladelserne til de i bilag I anførte lægemidler, der indeholder aminocaprønsyre

Følgende noteres:

- Udvalget overvejede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for aprotinin, aminocaprønsyre og tranexamsyre (se bilag I).
- Udvalget tog alle skriftlige data fra indehaverne af markedsføringstilladelserne i betragtning, inklusive foreliggende data fra gennemgang af litteraturen.
- Udvalget tog i betragtning, at evidens fra randomiserede, kliniske undersøgelser og observationsundersøgelser understøtter anvendelse af aminocaprønsyre til patienter, der får foretaget dentale eller kirurgiske indgreb eller er i risiko for blødningskomplikationer.
- Udvalget tog foreliggende videnskabelige data, inklusive evidens fra nye undersøgelser, om virkningen af EACA i betragtning. CHMP tog endvidere bivirkningsprofilen i betragtning, inklusive nye bivirkninger (af hvilke nogle er alvorlige) associeret med anvendelse af EACA.
- På baggrund af de identificerede, alvorlige begrænsninger ved dataene om virkningen, foreliggende ny evidens og/eller aktuel medicinsk viden om anvendelse af EACA samt bivirkningsprofilen (af hvilke nogle bivirkninger er alvorlige) associeret med anvendelse af EACA taget i betragtning, overvejede CHMP, at for visse af de terapeutiske indikationer opvejer fordelene ikke længere risiciene, og disse indikationer bør derfor slettes.
- Udvalget tog i betragtning, at produktoplysningerne bør opdateres. Især de terapeutiske indikationer blev opdateret for at reflektere den aktuelle, videnskabelige viden om anvendelse af EACA. Andre ændringer til produktoplysningerne var inklusion af information om leukopeni, trombocytopeni, øget urinkvælstof og nyresvigt i form af advarsler og anbefalinger.

Derfor konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for aminocaprønsyre er positivt under normale betingelser for anvendelse og revidering af indikationerne som følger:

patienter i alle aldre, der får blødning forårsaget af lokal eller generel fibrinolyse, inklusive ved postoperativ blødning ved:

- urologi (operation i blære og prostata)
- gynækologi (operation i livmoderhalsen) hos patienter, hvor tranexamsyre ikke er til rådighed eller ikke tåles
- obstetrik (blødning postpartum og efter abort) efter korrektion af koagulationsdefekten
- hjerteoperation (med eller uden anlæggelse af bypass)

- gastroenterologi
- odontomatologi (tandekstraktion hos blødere, patienter i antikoagulansbehandling)
livstruende blødning induceret af trombolytika (streptokinase osv.)
blødning associeret med trombocytopeni, trombopenisk purpura, leukæmi
ikke-kirurgisk hæmaturi i de nedre urinveje (sekundært til cystitis osv.)
intens menstruation, menorrhagi og hæmorrhagisk metropati
angioødem.

På ovenstående grundlag anbefalede udvalget ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for de i bilag I anførte lægemidler, der indeholder aminocaprønsyre, for hvilke ændringerne af produktoplysningerne fremgår af bilag III til udtalelsen.