

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der
EMA für die Änderung der Bedingungen für die
Genehmigungen für das Inverkehrbringen für
Aminocaprinsäure enthaltende Arzneimittel**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung der Befassung zu Antifibrinolytika Aminocaprinsäure enthaltende Arzneimittel (siehe Anhang I)

Antifibrinolytika, (z. B. Aprotinin, Aminocaprinsäure und Tranexamsäure) sind eine Klasse hämostatischer Wirkstoffe, die zur Verhinderung übermäßigen Blutverlusts angewendet wird. Aprotinin, ein natürlich vorkommendes Polypeptid, ist ein Inhibitor proteolytischer Enzyme. Es zeigt ein breites Wirkungsspektrum gegenüber proteolytischen Enzymen wie Plasmin, Trypsin und Kallikrein. Die Lysin-Analoga Epsilon-Aminocaprinsäure (EACA, auch als Aminocaprinsäure bezeichnet) und Tranexamsäure (TXA) verhindern speziell die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin.

Im März 2010 leitete Deutschland eine Befassung gemäß Artikel 31 zur Bewertung von Nutzen und Risiken der Antifibrinolytika Aprotinin, EACA und TXA in sämtlichen zugelassenen Indikationen ein. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Aprotinin wurden ausgesetzt, nachdem bei einer vorangegangenen Überprüfung im Jahr 2007 Bedenken im Hinblick auf seine Sicherheit erhoben worden waren. Die vorläufigen Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten klinischen Prüfung „Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population“ [„Blutkonservierung mit Hilfe von Antifibrinolytika: eine randomisierte Prüfung bei einer Herzchirurgiepopulation“] (BART-Studie) hatten einen Anstieg der 30-Tage-Gesamtmortalität bei Patienten gezeigt, die Aprotinin erhielten, im Vergleich zu Patienten, denen andere Arzneimittel verabreicht wurden, obwohl bei der Anwendung von Aprotinin weniger schwere Blutungen auftraten als bei sämtlichen Vergleichspräparaten. Bedenken ergaben sich außerdem aus den Resultaten einiger veröffentlichter Beobachtungsstudien. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für EACA und TXA waren vom ersten Prüfungsverfahren im Jahr 2007 nicht betroffen.

Das Gutachten des Ausschusses stützte sich auf verschiedene Datenquellen, u. a. die aus klinischen Studien vorliegenden Daten, die veröffentlichte Literatur, Spontanmeldungen und sonstige von Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für aprotinin-, EACA- und TXA-haltige Arzneimittel vorgelegte Daten. Im Oktober 2011 fand eine Sitzung einer wissenschaftlichen Beratergruppe (scientific advisory group, SAG) des CHMP statt, deren Empfehlungen vom CHMP im Rahmen dieser Überprüfung berücksichtigt wurden.

Für die drei Antifibrinolytika (Aprotinin, EACA und TXA) wurden vom CHMP gesonderte Gutachten und Schlussfolgerungen abgegeben. Dieses Dokument enthält die Schlussfolgerungen zu EACA.

Aminocaprinsäure

Das Sicherheitsprofil von EACA hat sich seit seiner Zulassung verändert und im Lauf der Jahre haben sich Sicherheitsdaten angesammelt. Leukopenie, Thrombozytopenie, erhöhte BUN-(Blut-Harnstoff-Stickstoff-)Werte und Nierenversagen sind Nebenwirkungen, die schwerwiegend sein können und gemeldet worden sind, in den Produktinformationen in der aktuellen genehmigten Fassung jedoch nicht berücksichtigt wurden. Aminocaprinsäure wurde darüber hinaus mit Hypotonie, nasaler und Bindehautkongestion, gastrointestinalen Störungen (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen), Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Tinnitus, Ejakulationsstörungen, Bluterkrankungen (Agranulozytose, Gerinnungsstörungen), Muskelschäden, Krämpfen, anaphylaktischen Reaktionen, Nierenfunktionsstörungen und thrombotischen Komplikationen in Zusammenhang gebracht. Die Ergebnisse der BART-Studie hatten keine negativen Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Profil von EACA. EACA war zuvor nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko in Zusammenhang gebracht worden, und daran hat sich nach der Veröffentlichung der BART-Studie nichts geändert. Der CHMP empfahl, dass Informationen im Hinblick auf Leukopenie, Thrombozytopenie, erhöhte Harnstoff-Stickstoff-Werte im Blut und Nierenversagen auf geeignete Weise in Warnhinweisen und Empfehlungen in der Produktinformation dargestellt werden sollten.

Aminocaprinsäure ist ein Lysin-Analog, das seit 1963 für verschiedene Indikationen zugelassen ist. Daten, die aus randomisierten klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien, einschließlich Metastudien vorliegen, wurden bewertet. Der CHMP kam zu der Auffassung, dass ausreichende Belege für die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von EACA bei Indikationen vorliegen, die über die kardiovaskuläre Chirurgie hinaus gehen, wie z. B. die Anwendung bei Patienten, die sich zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriffen unterziehen oder bei denen ein Risiko für Komplikationen aufgrund von Blutungen besteht. Für einige Indikationen wurden Änderungen am Wortlaut vorgeschlagen, um sie auf den aktuellen Kenntnisstand zur Anwendung von EACA zu bringen. Angesichts der festgestellten gravierenden Mängel der Wirksamkeitsdaten, der vorliegenden neuen Daten und/oder des aktuellen medizinischen Kenntnisstandes zur Anwendung von EACA und unter Berücksichtigung der mit der Anwendung von EACA verbundenen

Nebenwirkungen (einige davon schwerwiegend) vertrat der CHMP die Ansicht, dass einige dieser Indikationen entfernt werden sollten. Indikationen, für die der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin als günstig beurteilt, sind in der nachfolgenden Liste aufgeführt.

Die Produktinformationen wurden geändert, um sicherzustellen, dass die Informationen für medizinische Fachkräfte und Patienten auf dem neuesten Stand sind. Insbesondere wurden die Anwendungsgebiete aktualisiert, so dass sie dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zur Anwendung von EACA entsprechen; weitere Änderungen der Produktinformationen betrafen die Aufnahme von Informationen über Leukopenie, Thrombozytopenie, erhöhte Blut-Harnstoff-Stickstoff-Werte und Nierenversagen als Warnhinweise und Empfehlungen. Bei dieser Überprüfung wurde die letzte Qualitätskontrolle der Dokumentvorlagen berücksichtigt.

Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit befürwortete der Ausschuss die Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für EACA, nachdem das Nutzen-Risiko-Verhältnis in den folgenden geänderten Indikationen als günstig beurteilt wurde:

Aminocaprinsäure ist indiziert für Patienten aller Altersgruppen bei Blutungen infolge lokaler oder generalisierter Fibrinolyse, u. a. bei postoperativen Blutungen in der:

- *Urologie (Eingriffe an Blase und Prostata);*
 - *Gynäkologie (Eingriffe am Gebärmutterhals), wenn Tranexamsäure nicht verfügbar ist oder nicht vertragen wird;*
 - *Geburtshilfe (Blutungen nach Geburt oder Fehlgeburt) nach Behandlung der Blutgerinnungsstörung;*
 - *Herzchirurgie (mit oder ohne Bypassoperation);*
 - *Gastroenterologie;*
 - *Odontostomatologie (Zahnextraktionen bei Bluterkranken, Patienten unter Antikoagulationstherapie);*
- durch Thrombolytika (Streptokinase usw.) ausgelösten lebensbedrohlichen Blutungen; Blutungen infolge von Thrombozytopenie, thrombozytopenischer Purpura, Leukämie; nichtoperativer Hämaturie der unteren Harnwege (nach Blasenentzündung usw.); starker Regelblutung, Menorrhagie und hämorrhagischen Metropathien; angioneurotischem Ödem.*

Begründung für die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I aufgeführten Aminocaprinsäure enthaltenden Arzneimittel

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss hat ein Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Aprotinin, Aminocaprinsäure und Tranexamsäure durchgeführt (siehe Anhang 1);
- Der Ausschuss hat alle von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen schriftlich vorgelegten Daten, einschließlich in Übersichtsartikeln enthaltener Daten, berücksichtigt;
- Der Ausschuss gelangte zu der Auffassung, dass die Daten aus randomisierten klinischen Studien und Beobachtungsstudien für einen Einsatz von Aminocaprinsäure bei Patienten sprechen, die sich zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriffen unterziehen oder bei denen ein Risiko für Komplikationen aufgrund von Blutungen besteht;
- Der Ausschuss hat die verfügbaren wissenschaftlichen Daten geprüft, einschließlich der Belege für die Wirksamkeit von EACA aus neuen Studien; der CHMP hat auch das Profil von Nebenwirkungen berücksichtigt, einschließlich mit der Anwendung von EACA verbundener neuer Nebenwirkungen (einige davon schwerwiegend);
- Der CHMP vertrat angesichts der festgestellten gravierenden Mängel der Wirksamkeitsdaten, der vorliegenden neuen Daten und/oder des aktuellen medizinischen Kenntnisstandes zur Anwendung von EACA und unter Berücksichtigung der mit der Anwendung von EACA verbundenen Nebenwirkungen (einige davon schwerwiegend) die Ansicht, dass bei einigen dieser Indikationen der Nutzen gegenüber den Risiken nicht mehr überwiegt und dass diese Indikationen folglich entfernt werden sollten;
- Der Ausschuss kam zu der Auffassung, dass die Produktinformationen aktualisiert werden sollten. Insbesondere wurden die Anwendungsgebiete aktualisiert, so dass sie dem aktuellen

wissenschaftlichen Kenntnisstand zur Anwendung von EACA entsprechen, und weitere Änderungen der Produktinformationen betrafen die Aufnahme von Angaben über Leukopenie, Thrombozytopenie, erhöhte Blut-Harnstoff-Stickstoff-Werte und Nierenversagen als Warnhinweise und Empfehlungen;

gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass unter normalen Umständen das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Aminocapronsäure günstig ist, eine Anwendung in den folgenden geänderten Indikationen vorausgesetzt:

Patienten aller Altersgruppen bei Blutungen infolge lokaler oder generalisierter Fibrinolyse, u. a. bei postoperativen Blutungen in der:

- *Urologie (Eingriffe an Blase und Prostata);*
 - *Gynäkologie (Eingriffe am Gebärmutterhals), wenn Tranexamsäure nicht verfügbar ist oder nicht vertragen wird;*
 - *Geburtshilfe (Blutungen nach Geburt oder Fehlgeburt) nach Behandlung der Blutgerinnungsstörung;*
 - *Herzchirurgie (mit oder ohne Bypassoperation);*
 - *Gastroenterologie;*
 - *Odontostomatologie (Zahnextraktionen bei Bluterkranken, Patienten unter Antikoagulationstherapie);*
- durch Thrombolytika (Streptokinase usw.) ausgelösten lebensbedrohlichen Blutungen; Blutungen infolge von Thrombozytopenie, thrombozytopenischer Purpura, Leukämie; nichtoperativer Hämaturie der unteren Harnwege (nach Blasenentzündung usw.); starker Regelblutung, Menorrhagie und hämorrhagischen Metropathien; angioneurotischem Ödem.*

Demzufolge empfahl der Ausschuss die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen für die in Anhang I aufgelisteten Aminocapronsäure enthaltenden Arzneimittel, für die die Änderungen der Produktinformationen in Anhang III der Stellungnahme aufgeführt sind.