

II. melléklet

Az EMA által beterjesztett tudományos következtetések és az aminokapronsav-tartalmú gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyében foglalt feltételek módosításának indoklása

Tudományos következtetések

Az antifibrinolitikumokra vonatkozó betérjesztés tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

Aminokapronsav-tartalmú gyógyszerkészítmények (lásd I. melléklet)

Az antifibrinolitikumok (pl. aprotinin, aminokapronsav és tranexámsav) a túlzott vérvesztés megelőzésére használt hemosztatikus készítmények egyik csoportja. Az aprotinin, egy természetesen előforduló polipeptid, a fehérjebontó enzimek egyik inhibitora. Átfogó hatást fejt ki az olyan fehérjebontó enzimekre, mint például a plazmin, tripszin vagy kallikrein. A lizin-analógok, az epsilon-aminokapronsav (EACA vagy aminokapronsav) és a tranexámsav (TXA), elsősorban a plazminogén plazminná történő átalakítását gátolják.

2010. márciusában Németország a 31. cikk értelmében betérjesztést nyújtott be az aprotinin, EACA és TXA antifibrinolitikus készítményekkel összefüggő előnyök és kockázatok értékelésére, azok valamennyi jóváhagyott javallatában. Az aprotinin forgalomba hozatali engedélyét a 2007-ben végzett ellenőrzés során a készítmény biztonságossága kapcsán felmerült aggályok miatt felfüggesztették. Egy randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat („Vérkonzerválás antifibrinolitikumokkal: szívűtéten átesett populáción végzett randomizált vizsgálat” (Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population), BART vizsgálat) előzetes eredményei arra utalnak, hogy bár az aprotinin alkalmazása kevésbé súlyos vérzéssel járt együtt, mint az összehasonlító készítmények bármelyike, az aprotininnel kezelt betegeknek a 30 napos, bármilyen oknak tulajdonítható halálozás nagyobb volt, mint az egyéb gyógyszereket szedő betegeknek. Ezek az eredmények megerősítették a néhány közzétett megfigyeléses vizsgálatban jelzett aggályokat. Az EACA és a TXA forgalomba hozatali engedélyét nem befolyásolta az eredeti 2007-es felülvizsgálat.

A Bizottság véleményét számos adatforrásra, többek között a klinikai vizsgálatokból, a közzétett szakirodalomból, spontán jelentésekből származó adatokra, illetve aprotinin-, EACA- vagy TXA-tartalmú gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott egyéb adatokra támaszkodva alakította ki. 2011 októberében sor került a CHMP tudományos tanácsadó csoportjának (TTCS) ülésére, amelynek véleményét a CHMP figyelembe vette a felülvizsgálat során.

A CHMP külön véleményeket és következtetéseket adott ki a három antifibrinolitikummal (aprotinin, EACA és TXA) kapcsolatban. Ez a dokumentum az EACA-val kapcsolatos következtetéseket ismerteti.

Aminokapronsav

Az engedélyezése óta megfelelően kialakult az EACA biztonságossági profilja, és az évek során jelentős számú biztonságossági adat gyűlt össze. A leukopénia, trombocitopénia, az emelkedett urea-szint és a veseelégtelenség tartozik azon nemkívánatos események sorába, amelyek előfordulásáról beszámoltak, és amelyek súlyosak lehetnek, de ezeket a kockázatokat a jelenleg engedélyezett terméktájékoztató nem veszi figyelembe. Ezen kívül az aminokapronsavval összefüggésben alacsony vérnyomás, orrdugulás és kötőhártya-gyulladás, emésztőrendszeri zavarok (hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom), szédülés, fejfájás, fülcsengés és ejakulációs problémák; vérképzőszervi rendellenességek (agranulocitózis, alvadási problémák), izomkárosodás, görcsök, anafilaxiás reakciók, vesekárosodás és trombotikus szövődmények előfordulását is megfigyelték. A BART vizsgálat eredményei nem befolyásolták kedvezőtlenül az EACA előny/kockázat profilját. Az EACA-t korábban nem hozták összefüggésbe a halálozás megnövekedett kockázatával, és ez a BART vizsgálat közzététele után sem változott. A CHMP azt javasolta, hogy leukopéniára, trombocitopéniára, a megnövekedett urea-szintre, veseelégtelenségre vonatkozó információkat figyelmeztetések és ajánlások formájában megfelelő módon ismertetni kell a terméktájékoztatókban.

Az aminokapronsav egy lizin-analóg, amely 1963 óta több indikációban is engedélyezett. A randomizált klinikai vizsgálatokban és a megfigyeléses vizsgálatokban kapott adatokat (ideértve a metaanalíziseket) figyelembe vették. A CHMP úgy véli, hogy a szívsebészet mellett más javallatokban is elegendő bizonyíték áll rendelkezésre az EACA biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan, beleértve a fogászati vagy sebészeti eljárásokon áteső betegeket, illetve azokat is, akik a vérzés okozta szövődmények kockázatának vannak kitéve. Egyes állapotok vonatkozásában a megfogalmazás módosítását javasolták, annak érdekében, hogy a szöveg megfeleljen az EACA alkalmazásával kapcsolatos jelenlegi tudományos ismereteknek. A hatásossággal kapcsolatos adatok jelentős korlátait, az EACA alkalmazásával kapcsolatosan rendelkezésre álló új bizonyítékokat és/vagy jelenlegi orvosi ismereteket figyelembe véve, és mérlegelve az EACA alkalmazásával összefüggő mellékhatás profilt (amelyek némelyike súlyos), a CHMP úgy vélte, hogy néhány indikáció törlendő. Azokat az

indikációkat, amelyek esetében a CHMP úgy vélte, hogy az előny-kockázat profil továbbra is pozitív, az alábbiakban soroljuk fel.

A terméktájékoztatót úgy módosították, hogy az egészségügyi szakemberek és a betegek a legújabb információkat kapják meg. Különösen a terápiás indikációk részt frissítették, az EACA alkalmazásával kapcsolatos jelenlegi tudományos ismeretek tükrében. Ezen kívül a terméktájékoztató módosítása a leukopéniára, trombocitopéniára, a megnövekedett urea-szintre és a veseelégtelenségre vonatkozó információk ismertetését jelenti figyelmeztetések és ajánlások formájában. A felülvizsgálat során figyelembe vették a dokumentumsablonok legutóbbi minőségellenőrzését is.

A biztonságossággal és hatásossággal kapcsolatban rendelkezésre álló információkat figyelembe véve, a Bizottság beleegyezését adta a forgalomba hozatali engedély módosításához, mivel a kockázatok és az előnyök arányát kedvezőnek találta az EACA alábbi módosított javallataiban:

Az aminokaprónsav bármilyen életkorú betegeknél javallott helyi vagy általános fibrinolízis okozta vérzés esetén, beleértve az alábbiakat:

Posztoperatív vérzés a következő területeken:

- urológia (húgyhólyag- és prosztataműtét)

- nőgyógyászat (méhnyak műtét), olyan betegeknél, akiknél a tranexámsav nem áll rendelkezésre vagy nem tolerált

- szüléset (szülés és vetélés utáni vérzés) a véralvadási problémák megoldása után

- szívsebészet (bypass beültetéssel vagy anélkül)

- gasztroenterológia

- fog- és szájsebészet (foghúzás hemofiliásoknál, véralvadásgátló kezelésben részesülő betegeknél)

A trombolitikumok (sztreptokináz stb.) által okozott életveszélyes vérzés;

A trombocitopéniával, trombopéniás purpurával, leukémiával járó vérzés;

Az alsó húgyutakban jelentkező, (cisztitisz stb. miatt kialakuló) nem sebészeti eredetű hematuria;

Erős menstruáció, menorrhagia és hemorrágiás metropátia;

Angioneurotikus ödéma.

Az I. mellékletben felsorolt, aminokaprónsav-tartalmú gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélye módosításának indoklása

Tekintettel arra, hogy:

- A Bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében az aprotininre, aminokaprónsavra és tranexámsavra vonatkozóan indított eljárást (lásd I. melléklet).
- A Bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott összes adatot, beleértve a szakirodalom áttekintése alapján kapott adatokat is.
- A Bizottság megállapította, hogy a randomizált klinikai vizsgálatokban és a megfigyeléses vizsgálatokban kapott adatok megerősítik az aminokaprónsav használatát fogászati vagy sebészeti eljárásokon áteső betegeknél, illetve azon betegeknél, akik a vérzés okozta szövődmények kockázatának vannak kitéve.
- A Bizottság mérlegelte az EACA hatásosságával kapcsolatban rendelkezésre álló tudományos adatokat, így az új vizsgálatokból származó bizonyítékokat is. A CHMP mérlegelte a mellékhatás profilt is, beleértve az EACA alkalmazásával összefüggő új nemkívánatos eseményeket (amelyek némelyike súlyos).
- A hatásossággal kapcsolatos adatok jelentős korlátait, az EACA alkalmazásával kapcsolatosan rendelkezésre álló új bizonyítékokat és/vagy jelenlegi orvosi ismereteket figyelembe véve és mérlegelve az EACA alkalmazásával összefüggő mellékhatás profilt (amelyek némelyike súlyos), a CHMP úgy vélte, hogy néhány terápiás indikáció esetében az előnyök nem haladják meg a kockázatokat és ezért azok az indikációk törölendők.
- A Bizottság úgy vélte, hogy a terméktájékoztatót aktualizálni kell. Különösen a terápiás indikációk részt frissítették, az EACA alkalmazásával kapcsolatos jelenlegi tudományos ismertek tükrében. Ezen kívül a terméktájékoztató módosítása a leukopéniára, trombocitopéniára, a megnövekedett urea-szintre és a veseelégtelenségre vonatkozó információk ismertetését jelenti figyelmeztetések és ajánlások formájában.

Ezért a CHMP megállapította, hogy az aminokaprónsav előny/kockázat profilja rendes felhasználási feltételek mellett kedvező a javallatok alábbi módosításával:

bármilyen életkorú betegeknél helyi vagy általános fibrinolízis okozta vérzés esetén, beleértve az alábbiakat:

Posztoperatív vérzés a következő területeken:

- urológia (húgyhólyag- és prosztataműtét)

- nőgyógyászat (méhnyak műtét), olyan betegeknél, akik esetében a tranexámsav nem áll rendelkezésre, vagy nem tolerált

- szülészeti (szülés és vetélés utáni vérzés) a véralvadási problémák megoldása után

- szívsebészet (bypass beültetéssel vagy anélkül)

- gasztroenterológia

- fog- és szájsebészet (foghúzás hemofiliásoknál, véralvadásgátló kezelésben részesülő betegeknél)

A trombolitikumok (sztreptokináz stb.) által okozott életveszélyes vérzés;

A trombocitopéniával, trombopéniás purpurával, leukémiával járó vérzés;

Az alsó húgyutakban jelentkező, (cisztitisz stb. miatt kialakuló) nem sebészeti eredetű hematuria;

Erős menstruáció, menorrhágia és hemorrágiás metropátia;

Angioneurotikus ödéma.

A fentiek alapján a Bizottság az I. mellékletben foglalt aminokaprónsav-tartalmú gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyében foglalt feltételek módosítását javasolja a terméktájékoztatóknak a vélemény III. mellékletében foglalt módosításával.