

## **Anness II**

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom Aminocaproic acid ippreżentati mill-EMA**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

### Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' riferiment dwar antifibrinolitiki. Prodotti mediċinali li fihom aminocaproic acid (ara Anness I).

Antifibrinolitiki (eż. aprotinin, aminocaproic acid u tranexamic acid), huma klassi ta' aġenti emostatici li jintużaw biex jiġi evitat li jintilef ammont eċċessiv ta' demm. Aprotinin, li huwa polypeptide li jinstab b'mod naturali, huwa inibitur tal-enzimi proteolitiki. Għandu azzjoni wiesgħa fuq l-enzimi proteolitiki bħal plasmin, trypsin u kallikrein. L-analogu ta' lysines epsilon aminocaproic acid (EACA, imsejjaħ ukoll aminocaproic acid) u tranexamic acid (TXA) jinibixxu b'mod iktar speċifiku l-konverżjoni ta' plasminogen f'plasmin.

F'Marzu 2010, il-Ġermanja tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 sabiex jiġu evalwati l-benefiċċji u r-riskji tal-mediċini antifibrinolitiki aprotinin, EACA u TXA fl-indikazzjonijiet approvati kollha tagħhom. L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal aprotinin ġew sospiżi wara li f'reviżjoni preċedenti li saret fl-2007 kien tqajjem tħassib dwar is-sigurtà tiegħu. Ir-riżultati preliminari ta' prova klinika kkontrollata randomizzata, l-istudju dwar il-'Konservazzjoni tad-demm permezz tal-antifibrinolitiki: prova randomizzata f'popolazzjoni ta' kirurgija tal-qalb' (BART), urew li minkejja li l-użu ta' aprotinin kien assoċjat ma' fsadjet inqas serji minn dawk li jirriżultaw mill-mediċini ta' tqabbil, ġiet osservata żieda fir-rata ta' mortalità fuq perjodu ta' 30 jum minħabba kwalunkwe kawża fost il-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu aprotinin meta mqabbel ma' pazjenti li kienu qegħdin jiehdu mediċini oħra. Dan it-tħassib kien qiegħed jirrifletti dak it-tħassib ta' xi studji ta' osservazzjoni oħra li kienu ġew ippubblikati. L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' EACA u TXA ma ġewx affettwati mir-reviżjoni inizjali tal-2007.

L-opinjoni tal-Kumitat ġiet iffurmata permezz ta' diversi sorsi ta' dejta, inkluż dejta disponibbli minn studji kliniċi, dokumentazzjoni ppubblikata, rapporti spontanji u dejta oħra sottomessa mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) ta' prodotti mediċinali li fihom aprotinin, EACA jew TXA. F'Ottubru 2011 ġiet organizzata laqgħa tal-grupp ta' konsulenza xjentifika (SAG) tas-CHMP u l-fehmiet li tqajmu fiha ġew ikkunsidrati mis-CHMP fil-qafas ta' din ir-reviżjoni.

Is-CHMP ħareġ opinjonijiet u konklużjonijiet separati għat-tliet antifibrinolitiki (aprotinin, EACA u TXA). Dan id-dokument jippreżenta l-konklużjonijiet dwar EACA.

### Aminocaproic acid

Il-profil tas-sigurtà ta' EACA evolva mill-awtorizzazzjoni tiegħu, u d-dejta ta' sigurtà akkumulata matul is-snin. Il-lewkopenja, it-tromboċitopenija, iż-*żieda fin-nitroġenu* urejku fid-demm (BUN blood urea nitrogen) u l-insuffiċjenza renali huma avvenimenti avversi li jistgħu jkunu serji u li ġew irrapportati, iżda dawn ir-riskji ma ġewx ikkunsidrati fl-informazzjoni attwali awtorizzata dwar il-prodott. Aminocaproic acid ġie assoċjat ukoll ma' pressjoni baxxa, kongestjoni nażali u konguntivali, disturbi gastro-intestinali (dijarea, dardir, rimettar, uġiġħ addominali), sturdament, uġiġħ ta' ras, tinnitus u disturbi fl-eġakulazzjoni; disturbi fid-demm (agranuloċitosi, disturbi fil-koagulazzjoni), ħsara muskolarji, konvulżjonijiet, reazzjonijiet anafilattiki, indeboliment renali, u komplikazzjonijiet trombotiċi. Ir-riżultati tal-prova BART ma kellhomx impatt negattiv fuq il-profil tal-benefiċċju-riskju ta' EACA. EACA ma kienx ġie assoċjat qabel ma' riskju akbar ta' mortalità u dan baqa' ma nbidilx wara l-pubblikazzjoni tal-istudju BART. Is-CHMP irrakkomanda li l-informazzjoni dwar il-lewkopenja, it-tromboċitopenija, iż-*żieda fil-BUN* u l-insuffiċjenza renali għandha tiġi riflessa b'mod xieraq permezz ta' twissijiet u rakkomandazzjonijiet fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Aminocaproic acid huwa analogu ta' lysine awtorizzat għal diversi indikazzjonijiet sa mill-1963. Ġiet ikkunsidrata d-dejta disponibbli minn provi kliniċi randomizzati u minn studji ta' osservazzjoni, inkluż meta-analiżi. Minbarra l-kirurgija tal-qalb, is-CHMP ikkunsidra li hemm biżżejjed evidenza disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' EACA f'indikazzjonijiet oħra, inkluż f'pazjenti li għaddejjin minn proċeduri dentali jew kirurġiċi jew li qegħdin f'riskju ta' kumplikazzjonijiet minn fsada. Għal xi indikazzjonijiet ġew proposti modifiki għat-test, sabiex jingieb f'konformità mal-għarfien xjentifiku attwali dwar l-użu ta' EACA. Fid-dawl tal-limitazzjonijiet serji identifikati tad-dejta dwar l-effikaċja, l-evidenza l-ġdida disponibbli u/jew l-għarfien mediku attwali dwar l-użu ta' EACA, u meta jiġi kkunsidrat il-profil ta' reazzjonijiet avversi (xi wħud minnhom serji) assoċjati mal-użu ta' EACA, is-CHMP hass li xi wħud minn dawn l-indikazzjonijiet għandhom jitneħħew. Il-lista ta' indikazzjonijiet li għalihom is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju jibqa' pożittiv hija ppreżentata hawn taħt.

L-informazzjoni dwar il-prodott giet modifikata biex jiġi żgurat li l-informazzjoni għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa u għall-pazjenti tkun aġġornata. B'mod partikolari l-indikazzjonijiet terapewtiċi ġew aġġornati biex jirriflettu l-għarfien xjentifiku attwali dwar l-użu ta' EACA; tibdil ieħor fl-informazzjoni dwar il-prodott kien l-inkluzjoni ta' informazzjoni dwar il-lewkopenja, it-tromboċitopenja, żieda fin-nitroġenu urejku fid-demm u l-insuffiċjenza renali bħala twissijiet u rakkomandazzjonijiet. L-aħħar reviżjoni tal-kwalità tal-mudelli tad-dokumenti ttiehdet f'kunsiderazzjoni matul din ir-reviżjoni.

Filwaqt li kkunsidra l-informazzjoni kollha disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja, il-Kumitat qabel dwar il-varjazzjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bil-bilanċ tar-riskji u l-benefiċċji jitqies pożittiv fl-indikazzjonijiet riveduti li ġejjin għal EACA:

*Aminocaproic acid huwa indikat għall-użu f'pazjenti ta' kull età f'emorraġiji kkawżati minn fibrinolizi ġenerali jew lokali, inkluż f'*

*Emorraġiji wara l-kirurgija fl-:*

*- uroloġija (kirurgija tal-bużżieqa tal-awrina u tal-prostata)*

*- ġinekoloġija (kirurgija ċervikali), f'pazjenti fejn tranexamic acid ma jkunx disponibbli jew mhux ittollerat*

*- ostetriċja (emorraġiji wara t-twelid u wara korriment) wara korrezzjoni tad-difett ta' koagulazzjoni*

*- kirurgija tal-qalb (bit-tqegħid ta' bypass jew mingħajru)*

*- gastroenteroloġija*

*- odonto-stomatoloġija (estraxxonijiet dentali f'pazjenti emofiljaċi, pazjenti li qegħdin jieħdu terapija antikoagulanti)*

*Emorraġiji ta' periklu għall-ħajja kkawżati minn trombolitiċi (streptokinażi, eċċ.).*

*Emorraġiji assoċjati ma' tromboċitopenija, purpura trombopenika, lewkimja.*

*Ematurja mhux kirurgika tal-parti t'isfel tal-apparat urinarju (sekondarja għal ċistite, eċċ.);*

*Menstruazzjonijiet, menorraġija u metropatiji emorraġiċi intensi;*

*Edema anġjonewrotika.*

## **Raġunijiet għall-emenda tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom aminocaproic acid elenkati fl-Anness I**

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, għal aprotinin, aminocaproic acid u tranexamic acid (ara Anness I).
- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta kollha pprovduta bil-miktub mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, inkluż dejta disponibbli mir-reviżjonijiet tad-dokumentazzjoni.
- Il-Kumitat ikkunsidra li l-evidenza minn provi kliniċi randomizzati u mill-istudji ta' osservazzjoni tappoġġa l-użu ta' aprotinin f'pazjenti li għaddejjin minn proċeduri dentali jew kirurgici jew li qegħdin f'riskju ta' komplikazzjonijiet minn fsada.
- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta xjentifika disponibbli, inkluż evidenza minn studji ġodda, dwar l-effikaċja ta' EACA. Is-CHMP ikkunsidra wkoll il-profil ta' reazzjonijiet avversi, inkluż avvenimenti avversi ġodda (xi wħud minnhom serji) assoċjati mal-użu ta' EACA.
- Fid-dawl tal-limitazzjonijiet serji identifikati tad-dejta dwar l-effikaċja, l-evidenza l-ġdida disponibbli u/jew l-għarfien mediku attwali dwar l-użu ta' EACA, u meta jitqies il-profil ta' reazzjonijiet avversi (xi wħud minnhom serji) assoċjati mal-użu ta' EACA, is-CHMP hass li għal xi wħud mill-indikazzjonijiet terapewtiċi l-benefiċċji ma għadhomx jегħlbu r-riskji u għalhekk għandhom jitneħew.
- Il-Kumitat ikkunsidra li l-informazzjoni dwar il-prodott għandha tiġi aġġornata. B'mod partikolari, l-indikazzjonijiet terapewtiċi ġew aġġornati biex jirriflettu l-għarfien xjentifiku attwali dwar l-użu ta' EACA; tibdil ieħor fl-informazzjoni dwar il-prodott kien l-inkluzjoni ta' informazzjoni dwar il-lewkopenja, it-tromboċitopenja, iż-żieda fin-nitroġenu urejku fid-demm u l-insuffiċjenza renali bħala twissijiet u rakkomandazzjonijiet.

Għalhekk is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ tar-riskji u tal-benefiċċji għal aminocaproic acid huwa pożittiv taht kundizzjonijiet normali ta' użu soġġett għar-reviżjoni tal-indikazzjonijiet kif ġej:

*pazjenti ta' kull età f'emorraġija kkawżata minn fibrinolizi lokali jew ġenerali, inkluż f'emorraġiji wara l-kirurgija fil-:*

*- uroloġija (kirurgija tal-bużżieqa tal-awrina u tal-prostata)*

*- ġinekoloġija (kirurgija ċervikali), f'pazjenti fejn tranexamic acid ma jkunx disponibbli jew mhux ittollerat*

*- ostetriċja (emorraġiji wara t-twelid u wara korriment) wara korrezzjoni tad-difett ta' koagulazzjoni*

*- kirurgija tal-qalb (bit-tqegħid ta' bypass jew mingħajru)*

*- ġastroenteroloġija*

*- odonto-stomatoloġija (estrazzjonijiet dentali f'pazjenti emofiljaċi, pazjenti li qegħdin jiehdu terapija antikoagulanti)*

*Emorraġiji ta' periklu għall-ħajja kkawżati minn trombolitiċi (streptokinażi, eċċ.).*

*Emorraġiji assoċjati ma' tromboċitopenija, purpura trombopenika, lewkimja.*

*Ematurja mhux kirurgika tal-parti t'isfel tal-apparat urinarju (sekondarju għal ċistite, eċċ.);*

*Menstruazzjonijiet, menorraġija u metropatiji emorraġiċi intensi;*

*Edema anġjonewrotika.*

Abbażi ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat irrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom aminocaproic acid imsemmija fl-Anness I li għalihom l-emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott huma stabbiliti fl-Anness III għall-opinjoni.