

Priloga II

**Znanstveni zaključki in razlogi za spremembo pogojev
dovoljenj za promet z zdravili z vsebnostjo aminokaprojske
kisline, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila**

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja napotitve za antifibrinolitike Zdravila, ki vsebujejo aminokaprojsko kislino (glejte Prilogo I)

Antifibrinolitiki (npr. aprotinin, aminokaprojska kislina in traneksamična kislina) so skupina hemostatikov, ki se uporabljajo za preprečevanje prekomerne izgube krvi. Aprotinin – polipeptid, ki je naravno prisoten v telesu – je zaviralec proteolitičnih encimov. Ima širok spekter delovanja na proteolitične encime, kot so plazmin, tripsin in kalikrein. Analoga lizina epsilon aminokaprojska kislina (EACA, imenuje se tudi aminokaprojska kislina) in traneksamična kislina (TXA) bolj specifično zavirata pretvorbo plazminogena v plazmin.

Marca 2010 je Nemčija sprožila napotitveni postopek po členu 31 za oceno razmerja med tveganji in koristmi pri uporabi antifibrinolitiki zdravil aprotinina, aminokaprojske kisline in traneksamične kisline za vse odobrene indikacije. Dovoljenja za promet z aprotininom so bila začasno umaknjena, ko so bili med prejšnjim pregledom leta 2007 predstavljeni dvomi o njegovi varnosti. Predhodni rezultati randomiziranega nadzorovanega kliničnega preskušanja, študije „Ohranjanje krvi z uporabo antifibrinolitikov: randomizirano preskušanje pri bolnikih po operaciji srca“ (BART), so pokazali, da so pri bolnikih, zdravljenih z aprotininom, v 30-dnevnem obdobju opazili povečanje smrtnosti zaradi vseh vzrokov v primerjavi z bolniki, ki so jemali druga zdravila, čeprav je bila uporaba aprotinina povezana z manj resnimi krvavitvami kot katero koli od primerjalnih zdravil. Ta odkritja so se ujemale z odkritji objavljenih opazovalnih študij. Prvi pregled v letu 2007 ni vplival na dovoljenja za promet z aminokaprojsko kislino in traneksamično kislino.

Na mnenje Odbora je vplivalo več virov podatkov, vključno z razpoložljivimi podatki iz kliničnih študij, objavljene literature in spontaninih poročil ter z drugimi podatki, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo aprotinin, aminokaprojsko kislino ali traneksamično kislino. Odbor CHMP se je oktobra 2011 sestal z znanstveno svetovalno skupino (SAG) in upošteval njeno mnenje v okviru tega pregleda.

Odbor CHMP je za tri antifibrinolitike (aprotinin, aminokaprojsko kislino in traneksamično kislino) izdal ločena mnenja in sklepe. V tem dokumentu so predstavljeni sklepi o aminokaprojski kislini.

Aminokaprojska kislina

Po odobritvi aminokaprojske kisline se je varnostni profil te učinkovine še povečal in podatkov o varnosti je bilo skozi leta čedalje več. Levkopenija, trombocitopenija, povišana raven sečninskega dušika v krvi in odpoved ledvic so neželeni učinki, ki so lahko resni in o katerih so poročali, toda ta tveganja niso bila upoštevana v podatkih o zdravilih, ki so trenutno odobrena. Aminokaprojska kislina je bila povezana tudi s hipotenzijo, kongestijo nosu in veznice, prebavnimi motnjami (driska, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu), omotico, glavobolom, tinitusom in motnjami ejakulacije, boleznimi krvi (agranulocitoza, motnje koagulacije), poškodbami mišic, konvulzijami, anafilaktičnimi reakcijami, okvaro ledvic in trombotičnimi zapleti. Rezultati preskušanja BART niso negativno vplivali na profil koristi in tveganj za aminokaprojsko kislino. Aminokaprojske kisline prej niso povezovali s povečanim tveganjem za smrtnost in to se tudi po objavi študije BART ni spremenilo. Odbor CHMP je priporočil, da morajo biti informacije o levkopeniji, trombocitopeniji, povišani ravni sečninskega dušika v krvi in okvari ledvic ustrezno predstavljene v informacijah o zdravilih kot opozorila in priporočila.

Aminokaprojska kislina je analog lizina in je že od leta 1963 odobrena za več indikacij. Proučeni so bili razpoložljivi podatki iz randomiziranih kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, vključno z metaanalizo. Po mnenju odbora CHMP je poleg srčnih operacij na voljo dovolj dokazov o varnosti in učinkovitosti aminokaprojske kisline tudi za druge indikacije, vključno s posegi na zobeh in drugimi kirurškimi posegi ter v primeru nevarnosti za zaplete zaradi krvavitve. Za nekatere indikacije so bile predlagane spremembe besedila, da bi jih uskladili s sedanjimi znanstvenimi dognanji o uporabi aminokaprojske kisline. Ob upoštevanju ugotovljenih resnih omejitev podatkov o učinkovitosti, razpoložljivih novih dokazov in/ali sedanjega medicinskega znanja o uporabi aminokaprojske kisline ter profila neželenih učinkov (med katerimi je nekaj resnih), povezanih z uporabo aminokaprojske kisline, je odbor CHMP menil, da je treba nekatere od teh indikacij odstraniti. Seznam indikacij, za katere je CHMP menil, da zanje ostaja razmerje med tveganji in koristmi pozitivno, je na voljo spodaj.

Informacije o zdravilih so bile spremenjene, da bi zdravstvenim delavcem in bolnikom zagotovili najnovejšo informacijo. Posodobljene so bile zlasti terapevtske indikacije glede na sedanje znanstveno znanje o uporabi aminokaprojske kisline, druge spremembe informacij o zdravilih pa so vključitev

informacij o levkopeniji, trombocitopeniji, povišani ravni sečninskega dušika v krvi in odpovedi ledvic v obliki opozoril in priporočil. Med tem pregledom je bil upoštevan zadnji pregled kakovosti predloge za dokumente.

Ob upoštevanju vseh razpoložljivih informacij o varnosti in učinkovitosti je Odbor pristal na spremembo dovoljenj za promet z zdravili, ker meni, da je razmerje med tveganji in koristmi pozitivno za naslednje revidirane indikacije za aminokaprojsko kislino:

Aminokaprojska kislina je indicirana za uporabo pri bolnikih vseh starosti za zdravljenje krvavitve, ki jo povzroči lokalna ali splošna fibrinoliza, vključno z:

pooperativnimi krvavitvami

- v urologiji (operacija sečnega mehurja in prostate),*
 - v ginekologiji (operacija materničnega vratu), pri bolnicah, ki ne prenašajo traneksamične kisline ali pa ta ni na voljo,*
 - v porodništvu (krvavitve po porodu in po spontanem splavu) po korekciji koagulacijske napake,*
 - pri srčnih operacijah (z vstavitvijo obkoda ali brez nje),*
 - v gastroenterologiji,*
 - v odontostomatologiji (izdrtje zob pri hemofilikih, bolniki, ki se zdravijo z antikoagulant);*
- smrtno nevarnimi krvavitvami, ki jih povzročijo trombolitiki (streptokinaza itn.);*
krvavitvami, povezanimi s trombocitopenijo, trombopenično purpuro, levkemijo;
nekirurško hematurijo spodnjega dela sečil (zaradi cistitisa itn.);
močnimi menstrualnimi krvavitvami, menoragijo in hemoragično metropatijo;
angionevrotskim edemom.

Podlaga za spremembo dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo aminokaprojsko kislino, naštetimi v Prilogi I

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je upošteval postopek po členu 31 Direktive 2001/83/ES za aprotinin, aminokaprojsko kislino in traneksamično kislino (glejte Prilogo I);
- odbor je obravnaval vse podatke, ki so jih pisno predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili, vključno s podatki iz pregledov strokovne literature;
- odbor meni, da dokazi iz randomiziranih kliničnih preskušanj in opazovalnih študij podpirajo uporabo aminokaprojske kisline pri bolnikih, ki imajo posege na zobeh in druge kirurške posege ter pri bolnikih, ki so v nevarnosti za zaplete zaradi krvavitve;
- odbor CHMP je obravnaval razpoložljive znanstvene podatke o učinkovitosti aminokaprojske kisline, vključno z odkritji iz novih študij. Upošteval je tudi profil neželenih učinkov, vključno z novimi neželenimi učinki (med katerimi je nekaj resnih), povezanih z uporabo aminokaprojske kisline;
- ob upoštevanju ugotovljenih resnih omejitev podatkov o učinkovitosti, razpoložljivih novih dokazov in/ali sedanjega medicinskega znanja o uporabi aminokaprojske kisline ter profila neželenih učinkov (med katerimi je nekaj resnih), povezanih z uporabo aminokaprojske kisline, je odbor CHMP menil, da za nekatere terapevtske indikacije koristi ne odtehtajo več tveganj, zato je te indikacije treba odstraniti;
- odbor je presodil, da je treba posodobiti informacije o zdravilih. Posodobljene so bile zlasti terapevtske indikacije glede na sedanje znanstveno znanje o uporabi aminokaprojske kisline, druge spremembe informacij o zdravilih pa so vključitev informacij o levkopeniji, trombocitopeniji, povišani ravni sečninskega dušika v krvi in odpovedi ledvic v obliki opozoril in priporočil;

je odbor CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi za aminokaprojsko kislino pozitivno pri običajnih pogojih uporabe in z naslednjo revizijo indikacij:

pri bolnikih vseh starosti za zdravljenje krvavitve, ki jo povzroči lokalna ali splošna fibrinoliza, vključno z:

pooperativnimi krvavitvami

- v urologiji (operacija sečnega mehurja in prostate),*
- v ginekologiji (operacija materničnega vratu), pri bolnicah, ki ne prenašajo traneksamične kisline ali pa ta ni na voljo,*

- v porodništvu (krvavitve po porodu in po spontanem splavu) po korekciji koagulacijske napake,
 - pri srčnih operacijah (z vstavitvijo obvoda ali brez nje),
 - v gastroenterologiji,
 - v odontostomatologiji (izdrtje zob pri hemofilikih, bolniki, ki se zdravijo z antikoagulantii);
- smrtno nevarnimi krvavitvami, ki jih povzročijo trombolitiki (streptokinaza itn.);
- krvavitvami, povezanimi s trombocitopenijo, trombopenično purpuro, levkemijo;
- nekirurško hematurijo spodnjega dela sečil (zaradi cistitisa itn.);
- močnimi menstrualnimi krvavitvami, menoragijo in hemoragično metropatijo;
- angionevrotskim edemom.

Na podlagi navedenega je Odbor priporočil spremembo pogojev za dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo aminokaprojsko kislino, naštetimi v Prilogi I. Spremembe informacij o zdravilih so navedene v Prilogi III tega mnenja.