

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller aminokapronsyra

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av hänskjutningsförfarandet för antifibrinolytiska läkemedel Läkemedel som innehåller aminokapronsyra (se bilaga I)

Antifibrinolytiska läkemedel (t.ex. aprotinin, aminokapronsyra och tranexamsyra) är en hemostatisk klass av läkemedel som används för att förhindra kraftig blodförlust. Aprotinin, som är en naturligt förekommande polypeptid, hämmar proteolytiska enzym. Det har en bred effekt på proteolytiska enzym såsom plasmin, trypsin och kallikrein. Lysinanaloga epsilon-aminokapronsyra (EACA, eller aminokapronsyra) och tranexamsyra (TXA) hämmar mer specifikt omvandlingen av plasminogen till plasmin.

I mars 2010 inledde Tyskland ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 för att bedöma nyttan och riskerna med de antifibrinolytiska läkemedlen aprotinin, EACA och TXA vid alla deras godkända indikationer. Godkännandena för försäljning av aprotinin upphävdes tillfälligt när farhågor uttrycktes över dess säkerhet i en tidigare granskning år 2007. De preliminära resultaten av en randomiserad kontrollerad klinisk prövning, "Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population" (BART-studien), hade visat att användningen av aprotinin visserligen var förknippad med mindre allvarlig blödning än något av jämförelseläkemedlen, men att en ökning hade setts av 30 dagars totaldödlighet bland patienter som fick aprotinin jämfört med patienter som fick andra läkemedel. Dessa farhågor speglade dem i vissa publicerade observationsstudier. Godkännandena för försäljning av EACA och TXA påverkades inte av den första granskningen från 2007.

Flera uppgiftskällor låg bakom kommitténs yttrande, däribland tillgängliga data från kliniska studier, den publicerade litteraturen, spontana rapporter och andra data som lämnats in av innehavare av godkännanden för försäljning av läkemedel som innehåller aprotinin, EACA eller TXA. CHMP:s vetenskapliga rådgivande grupp (SAG) höll ett möte i oktober 2011 och CHMP tog hänsyn till dess synpunkter inom ramen för denna granskning.

Separata yttranden och slutsatser utfärdades av CHMP för de tre antifibrinolytiska läkemedlen (aprotinin, EACA och TXA). Detta dokument innehåller slutsatserna om EACA.

Aminokapronsyra

Säkerhetsprofilen för EACA har utvecklats sedan godkännandet för försäljning beviljades, och säkerhetsdata har samlats under årens lopp. Leukopeni, trombocytopeni, förhöjd halt av ureakväve i blodet och njursvikt är oönskade händelser som kan vara allvarliga och har rapporterats, men dessa risker hade inte tagits upp i den gällande godkända produktinformationen. Aminokapronsyra har också förknippats med hypotoni, nästäppa och konjunktival kongestion, gastrointestinala rubbningar (diarré, illamående, kräkningar, magsmärtor), yrsel, huvudvärk, tinnitus, ejakulationsrubbningar, blodsjukdomar (agranulocytos, koagulationssjukdomar), muskelskada, kramper, anafylaktiska reaktioner, njurskada och trombotiska komplikationer. Resultaten av BART-prövningen hade ingen negativ inverkan på nytta-riskförhållandet för EACA. EACA hade inte tidigare förknippats med någon ökad dödlighetsrisk och detta har inte förändrats efter publiceringen av BART-studien. CHMP rekommenderade att informationen om leukopeni, trombocytopeni, förhöjd halt av ureakväve i blodet och njursvikt skulle speglas på lämpligt sätt genom varningar och rekommendationer i produktinformationen.

Aminokapronsyra är en lysinanalog som har godkänts vid flera indikationer sedan 1963. Tillgängliga data från randomiserade kliniska prövningar och observationsstudier, inklusive metaanalyser, har beaktats. Förutom vid hjärtkirurgi fann CHMP att det finns tillräckliga bevis för EACA:s säkerhet och effekt vid andra indikationer, inräknat hos patienter som genomgår dentala eller kirurgiska ingrepp eller löper risk för blödningskomplikationer. För vissa indikationer föreslogs ändrade lydelser för att anpassa informationen till aktuell vetenskaplig kunskap om användningen av EACA. Mot bakgrund av de allvarliga begränsningar som identifierats när det gäller effektdata, nya rön som framkommit och ny medicinsk kunskap som blivit tillgänglig om användning av EACA, och med tanke på biverkningsprofilen (med vissa allvarliga biverkningar) för EACA ansåg CHMP att vissa av indikationerna skulle strykas. En förteckning över de indikationer för vilka CHMP ansåg att nytta-riskförhållandet är positivt presenteras nedan.

Produktinformationen ändrades för att se till att informationen till hälso- och sjukvårdspersonal och till patienter är aktuell. Bland annat uppdaterades behandlingsindikationerna för att spegla aktuell vetenskaplig kunskap om användningen av EACA. Andra ändringar i produktinformationen var att information om leukopeni, trombocytopeni, förhöjd halt av ureakväve i blodet och njursvikt infördes i form av varningar och rekommendationer. Hänsyn togs till den senaste kvalitetsgranskningen av dokumentmallar under denna granskning.

Efter att ha beaktat all tillgänglig information om säkerhet och effekt enades kommittén om att ändra godkännandet för försäljning då nytta-riskförhållandet bedömdes vara positivt i följande reviderade indikationer för EACA:

Aminokapronsyra är indicerad för användning till patienter i alla åldrar vid blödning orsakad av lokal eller allmän fibrinolys, däribland vid

Postoperativ blödning under:

- urologi (operation av blåsan och prostatan)
- gynekologi (cervikal kirurgi), hos patienter som inte tål tranexamsyra eller där denna inte är tillgänglig
- obstetrik (blödningar post partum och efter missfall) efter korrigering av koagulationsdefekten
- hjärtkirurgi (med eller utan inplacering av bypass)
- gastroenterologi
- odonto-stomatologi (tandextraktion hos hemofilpatienter, patienter som genomgår antikoagulationsbehandling).

Livshotande blödningar som framkallats av trombolytiska medel (streptokinas osv.).

Blödningar förknippade med trombocytopeni, trombopeni, purpura, leukemi.

Icke-operativ hematuri i de nedre urinvägarna (sekundärt till cystit osv.).

Intensiva menstruationer, menorragi och hemorragiska metropatier.

Angioneurotiskt ödem.

Skäl till ändring av godkännandena för försäljning av aminokapronsyrainnehållande läkemedel enligt förteckningen i bilaga I

Skälen är följande:

- Kommittén beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för aprotinin, aminokapronsyra och tranexamsyra (se bilaga I).
- Kommittén beaktade alla data som innehavarna av godkännanden för försäljning lämnat in, inklusive data från litteraturgranskningar.
- Kommittén fann att fynden från randomiserade kliniska prövningar och observationsstudier stöder användningen av aminokapronsyra hos patienter som genomgår dentala eller kirurgiska ingrepp eller löper risk för blödningskomplikationer.
- Kommittén beaktade tillgängliga forskningsdata, inklusive rön från nya studier om EACA:s effekt. CHMP beaktade även den biverkningsprofil, inklusive nya biverkningar (varav vissa allvarliga), som är förknippad med EACA.
- Mot bakgrund av de allvarliga begränsningar som identifierats när det gäller effektdata, nya rön som framkommit och ny medicinsk kunskap som blivit tillgänglig om användning av EACA, och med tanke på biverkningsprofilen (med vissa allvarliga biverkningar) för EACA ansåg CHMP att nyttan inte längre uppväger riskerna för vissa av behandlingsindikationerna och att dessa därför bör strykas.
- Kommittén ansåg att produktinformationen borde uppdateras. Bland annat uppdaterades behandlingsindikationerna för att spegla aktuell vetenskaplig kunskap om användningen av EACA. Andra ändringar i produktinformationen var att information om leukopeni, trombocytopeni, förhöjd halt av ureakväve i blodet och njursvikt infördes i form av varningar och rekommendationer.

Därför fann CHMP att nytta-riskförhållandet för aminokapronsyra är positivt under normala användningsbetingelser, under förutsättning att indikationerna ändras som följer:

Patienter i alla åldrar vid blödning orsakad av lokal eller allmän fibrinolys, däribland vid postoperativ blödning under:

- urologi (operation av blåsan och prostatan)*
- gynekologi (cervikal kirurgi), hos patienter som inte tål tranexamsyra eller där denna inte är tillgänglig*
- obstetrik (blödningar post partum och efter missfall) efter korrigerig av koagulationsdefekten*
- hjärtkirurgi (med eller utan inplacering av bypass)*
- gastroenterologi*
- odonto-stomatologi (tandextraktion hos hemofilpatienter, patienter som genomgår antikoagulationsbehandling).*

Livshotande blödningar som framkallats av trombolytiska medel (streptokinas osv.).

Blödningar förknippade med trombocytopeni, trombopen purpura, leukemi.

Icke-operativ hematuri i de nedre urinvägarna (sekundärt till cystit osv.).

Intensiva menstruationer, menorrhagi och hemorragiska metropatier.

Angioneurotiskt ödem.

Mot bakgrund av ovanstående rekommenderade kommittén att villkoren för godkännandet för försäljning ändras för de aminokapronsyrainnehållande läkemedlen i bilaga I, där ändringarna i produktinformationen återfinns i bilaga III till yttrandet.