

Liite II

Euroopan lääkeviraston esittämät tieteelliset johtopäätökset ja perusteet aminokapronihappoa sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista lausuntopyyntöön perusteella lääkevalmisteista, jotka sisältävät fibrinolyysiä ehkäiseviä aineita

Aminokapronihappoa sisältävät lääkevalmisteet (ks. liite I)

Fibrinolyysiä ehkäisevät aineet (esim. aprotiniini, aminokapronihappo ja traneksaamihappo) muodostavat hemostaattisten aineiden luokan. Näitä aineita käytetään estämään liiallista verenhukkaa. Aprotiniini, luonnossa esiintyvä polypeptidi, on proteolyyttisten entsyymien estäjä. Sillä on laaja vaikutus proteolyyttisiin entsyymeihin, kuten plasmiooni, trypsiini ja kallikreiini. Lysiinianalogit epsilon-aminokapronihappo (EACA, johon viitataan myös nimellä aminokapronihappo) ja traneksaamihappo (TXA) ehkäisevät spesifemmin plasminogeenin muuntumista plasmiiniksi.

Saksa käynnisti maaliskuussa 2010 31 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn fibrinolyysiä ehkäisevien lääkeaineiden aprotiniini, EACA ja TXA hyödyn ja riskien arvioimiseksi kaikissa niiden hyväksytyissä käyttöaiheissa. Aprotiniinin myyntiluvat peruutettiin tilapäisesti, kun sen turvallisuutta koskevia huolenaiheita tuotiin esille aikaisemmassa arvioinnissa vuonna 2007. Alustavat tulokset satunnaistetusta kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta "Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population" (BART) (veren säästäminen antifibrinolyttien avulla: satunnaistettu tutkimus sydänleikkauspotilailla) olivat osoittaneet, että vaikka aprotiniinin käyttöön liittyi vähemmän vakavaa verenvuotoa kuin kummankaan vertailuvalmisteen käyttöön, 30 päivän kohdalla oli havaittu kuolleisuuden nousu mistä tahansa syystä niillä potilailla, jotka saivat aprotiniinia, verrattuna muihin lääkkeitä käyttäviin potilaisiin. Nämä huolenaiheet olivat samantyyppisiä kuin joissakin julkaistuissa havaintotutkimuksissa. Alkuperäinen vuoden 2007 arviointi ei vaikuttanut EACA:n ja TXA:n myyntilupiin.

Useat tietolähteet vaikuttivat komitean lausuntoon. Näitä olivat mm. kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot, julkaistu kirjallisuus, spontaanit ilmoitukset ja muut tiedot, joita aprotiniinia, EACA:ta tai TXA:ta sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijat toimittivat. Lääkevalmistekomitean (CHMP) tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän (SAG) kokous pidettiin lokakuussa 2011, ja CHMP otti huomioon sen näkemykset tätä arviointia laatiessaan.

Lääkevalmistekomitea antoi erilliset lausunnot ja johtopäätökset kolmesta fibrinolyysiä ehkäisevästä aineesta (aprotiniini, EACA ja TXA). Tässä asiakirjassa kuvataan EACA:ta koskevat johtopäätökset.

Aminokapronihappo

EACA:n turvallisuusprofiili on kehittynyt myyntiluvan saamisen jälkeen, ja vuosien kuluessa on kertynyt turvallisuutta koskevaa tietoa. Leukopenia, trombosytopenia, veren ureatypen nousu ja munuaisten vajaatoiminta ovat haittatapahtumia, jotka voivat olla vakavia ja joita on raportoitu, mutta näitä riskejä ei ole otettu huomioon tämänhetkisissä hyväksytyissä tuotetiedoissa. Aminokapronihappoon on yhdistetty myös hypotensiota, nenän ja sidekalvojen turvotusta, ruoansulatuskanavan häiriöitä (ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu), huimausta, päänsärkyä, tinnitusta ja ejakulaatiohäiriöitä; verihäiriöitä (jyvässolukato, hyytymishäiriöt), lihasvaurioita, kouristuksia, anafylaktisia reaktioita, munuaisten vajaatoimintaa ja tromboottisia komplikaatioita. BART-tutkimuksen tuloksilla ei ollut negatiivista vaikutusta EACA:n hyöty-riskiprofiiliin. EACA:han ei ollut aiemmin yhdistetty lisääntyneitä kuolleisuuden riskejä, eikä tämä ole muuttunut BART-tutkimuksen julkaisun jälkeen. CHMP suositteli, että leukopeniaa, trombosytopeniaa, veren ureatypen nousua ja munuaisten vajaatoimintaa koskevien tietojen pitäisi heijastua asianmukaisesti tuotetietojen varoituksissa ja suosituksissa.

Aminokapronihappo on lysiinianalogi, joka on hyväksytty useisiin käyttöaiheisiin vuodesta 1963 alkaen. Huomioon otettiin tiedot satunnaistetuista kontrolloidusta tutkimuksista ja havaintotutkimuksista, mukaan luettuna meta-analyysistä. CHMP katsoi, että EACA:n turvallisuudesta ja tehokkuudesta on riittävästi tietoa sydänleikkauksen lisäksi muista käyttöaiheista, mukaan luettuina potilailla, joille ollaan tekemässä hammaslääketieteellisiä tai kirurgisia toimenpiteitä tai joilla on verenvuodon aiheuttamien komplikaatioiden riski. Joidenkin käyttöaiheiden osalta sanamuotoon esitettiin muutoksia, jotta ne vastaisivat tämänhetkistä tieteellistä tietämystä EACA:n käytöstä. Tehoa koskevien tietojen havaittujen merkittävien rajoitusten, käytettävissä olevan uuden todistusaineiston ja/tai nykyisen EACA:n käyttöä koskevaan lääketieteellisen tietämyksen nojalla ja ottaen huomioon EACA:n käyttöön liittyvän haittavaikutusprofiiliin (joista osa on vakavia), CHMP katsoi, että jotkin käyttöaiheista tulee poistaa. Seuraavassa on luettelo käyttöaiheista, joissa CHMP katsoi hyöty-riskisuhteen olevan edelleen positiivinen.

Tuotetietoja muokattiin, jotta voitaisiin varmistaa, että terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden saatavilla olevat tiedot ovat ajan tasalla. Erityisesti käyttöaiheita muokattiin vastaamaan EACA:n käyttöä koskevaa tämänhetkistä tieteellistä tietämystä; muita tuotetietojen muutoksia olivat leukopeniaa, trombosytopeniaa, veren ureatypen nousua ja munuaisten vajaatoimintaa koskevien tietojen sisällyttäminen varoituksina ja suosituksina. Asiakirjamallien viimeisin laaduntarkastus otettiin huomioon tämän arvioinnin aikana.

Ottaen huomioon kaikki saatavilla olevat turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot komitea oli yhtä mieltä myyntiluvan muuttamisesta, koska riski-hyötysuhdetta pidettiin positiivisena seuraavissa, korjatuissa EACA:n käyttöaiheissa:

Aminokapronihappo on tarkoitettu käytettäväksi kaikenikäisillä potilailla verenvuodossa, jonka aiheuttaja on paikallinen tai yleinen fibrinolyysi, mukaan lukien leikkauksen jälkeiset verenvuodot:

- urologiassa (virtsarakon ja eturauhasen leikkaus)
- gynekologiassa (kohdunkaulan leikkaus) potilailla, joille traneksaamihappoa ei ole saatavilla tai jotka eivät siedä sitä
- obstetriikassa (synnytyksen ja keskenmenon jälkeiset verenvuodot) koagulaatiodefektin korjaamisen jälkeen

- sydänkirurgiassa (ohitussiirteen sijoittamisella tai ilman sitä)

- gastroenterologiassa

- odonto-stomatologiassa (hampaiden poistaminen hemofiliapotilailla, antikoagulanttihoitoa saavat potilaat)

Trombolyyttisten valmisteiden (streptokinaasi jne.) aikaansaamat hengenvaaralliset verenvuodot

Verenvuodot, jotka liittyvät trombosytopeniaan, trombopeeniseen purppuraan, leukemiaan

Leikkaukseen liittymätön alempien virtsateiden hematuria (joka johtuu kystiitistä tms.)

Runsas kuukautiset, menorragia ja hemorragiset metropatiat

Angioneuroottinen edeema

Perusteet liitteessä I lueteltujen aminokapronihappoa sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- komitea arvioi direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaista menettelyä aprotiniinin, aminokapronihapon ja traneksaamihapon osalta (katso liite I)
- komitea arvioi kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat kirjalliset tiedot, mukaan lukien saatavissa olevat kirjallisuuskatsausten tiedot
- komitea katsoi, että satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista ja havaintotutkimuksista saatu näyttö tukee aminokapronihapon käyttöä potilailla, joille ollaan tekemässä hammaslääketieteellisiä tai kirurgisia toimenpiteitä tai joilla on verenvuodon aiheuttamien komplikaatioiden riski
- komitea arvioi kaikki saatavissa olevat EACA:n tehokkuutta koskevat tieteelliset tiedot, mukaan lukien uusista tutkimuksista saatu todistusaineisto CHMP otti huomioon EACA:n käyttöön liittyvän haittavaikutusprofiilin, mukaan luettuina uudet haittatapahtumat (joista osa on vakavia)
- Tehoa koskevien tietojen havaittujen merkittävien rajoitusten, käytettävissä olevan uuden todistusaineiston ja/tai nykyisen EACA:n käyttöä koskevaan lääketieteellisen tietämyksen nojalla ja ottaen huomioon EACA:n käyttöön liittyvän haittavaikutusprofiilin (joista osa on vakavia), CHMP katsoi, että joissakin käyttöaiheissa hyödyt eivät ole enää riskejä suuremmat, minkä vuoksi ne tulee poistaa.
- Komitea katsoi, että tuotetiedot tulee päivittää. Erityisesti käyttöaiheita muokattiin vastaamaan EACA:n käyttöä koskevaa tämänhetkistä tieteellistä tietämystä; muita tuotetietojen muutoksia olivat leukopeniaa, trombosytopeniaa, veren ureatypen nousua ja munuaisten vajaatoimintaa koskevien tietojen sisällyttäminen varoituksina ja suosituksina.

Näin ollen CHMP katsoi, että aminokapronihapon riski-hyötysuhde on positiivinen normaaleissa käyttöolosuhteissa, kun käyttöaiheita korjataan seuraavasti:

kaikenikäisillä potilailla verenvuodossa, jonka aiheuttaja on paikallinen tai yleinen fibrinolyysi, mukaan lukien

leikkauksen jälkeiset verenvuodot:

- urologiassa (virtсарakon ja eturauhasen leikkaus)*
- gynekologiassa (kohdunkaulan leikkaus) potilailla, joille traneksaamihappoa ei ole saatavilla tai jotka eivät siedä sitä*
- obstetriikassa (synnytyksen ja keskenmenon jälkeiset verenvuodot) koagulaatiodefektin korjaamisen jälkeen*
- sydänkirurgiassa (ohitussiirteen sijoittamisella tai ilman sitä)*
- gastroenterologiassa*
- odonto-stomatologiassa (hampaiden poistaminen hemofiliapotilailla, antikoagulanttihoitoa saavat potilaat)*

Trombolyyttisten valmisteiden (streptokinaasi jne.) aikaansaamat hengenvaaralliset verenvuodot

Verenvuodot, jotka liittyvät trombosytopeniaan, trombopeeniseen purppuraan, leukemiaan

Leikkaukseen liittymätön alempien virtsateiden hematuria (joka johtuu kystiitistä tms.)

Runsas kuukautiset, menorragia ja hemorragiset metropatiat

Angioneuroottinen edeema

Edellä esitettyjen seikkojen nojalla komitea suositteli liitteessä I esitettyjen aminokapronihappoa sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtojen muuttamista. Tuotetietojen muutokset on esitetty lausunnon liitteessä III.