

## **II priedas**

**Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aminokaprono rūgštis, rinkodaros teisių sąlygas**

## Mokslinės išvados

### Kreipimosi dėl antifibrinolitinių vaistinių preparatų mokslinio vertinimo bendroji santrauka

**Aminokaprano rūgšties turintys vaistiniai preparatai** (žr. I priedą).

Antifibrinolitiniai vaistai (pvz., aprotininas, aminokaprano rūgštis ir traneksamo rūgštis) – tai hemostatinių medžiagų, kurios vartojamos siekiant išvengti pernelyg gausaus kraujavimo, grupė. Aprotininas, natūralus polipeptidas, yra proteolitinių fermentų inhibitorius. Jo poveikis proteolitiniams fermentams, tokiems kaip plazminas, tripsinas ir kalikreinas, yra plataus spektro. Konkrečiau, lizino analogai – epsilon-aminokaprano rūgštis (dar vadinama aminokaprano rūgštimi, EACA) ir traneksamo rūgštis (TXA) – slopina plazminogeno vartimą plazminu.

2010 m. kovo mėn. Vokietija, vadovaudamasi 31 straipsniu, kreipėsi į Europos vaistų agentūrą, kad būtų įvertintas antifibrinolitinių vaistų aprotinino, EACA ir TXA naudos ir rizikos santykis pagal visas patvirtintas jų indikacijas. Aprotinino rinkodaros teisių galiojimas sustabdytas 2007 m., per ankstesnę peržiūros procedūrą, iškilus abejonų dėl jo saugumo. Preliminarūs atsitiktinės atrankos, kontroliuojamo klinikinio tyrimo „Kraujavimo stabdymas antifibrinolitinių vaistais: pacientų, kuriems atlikta širdies operacija, atsitiktinės atrankos tyrimas“ (angl. *Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population*, BART) rezultatai parodė, kad vartojant aprotinimą, kraujavimas buvo ne toks stiprus, kaip vartojant palyginamuosius vaistus, tačiau 30 dienų mirtingumo dėl įvairių priežasčių rodiklis aprotinimą vartojusių pacientų grupėje buvo didesnis, nei tarp vartojusių kitus vaistus. Panašių nerimą keliančių duomenų gauta ir atliekant kelis kitus paskelbtus stebimuosius tyrimus. Ši pirminė 2007 m. peržiūra neturėjo įtakos EACA ir TXA rinkodaros teisėms.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) nuomonė pagrįsta keliais duomenų šaltiniais, įskaitant turimus klinikinių tyrimų duomenis, paskelbtos literatūros informaciją, spontaninius pranešimus ir kitus duomenis, kuriuos pateikė vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aprotinino, EACA arba TXA, rinkodaros teisės turėtojai. 2011 m. spalio mėn. sušauktas CHMP mokslinių konsultacijų grupės (SAG) posėdis, kuriame CHMP aptarė šios grupės narių nuomones.

CHMP parengė atskiras nuomones ir išvadas dėl kiekvieno iš šių trijų antifibrinolitinių vaistų (aprotinino, EACA ir TXA). Šiame dokumente pateikiamos išvados dėl EACA.

### Aminokaprano rūgštis

Nuo rinkodaros teisės suteikimo EACA saugumo charakteristikos šiek tiek keitėsi; per kelerius metus sukaupta duomenų apie šio vaisto saugumą. Leukopenija, trombocitopenija, padidėjęs šlapalo azoto kiekis kraujyje ir inkstų nepakankamumas – tai nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos pranešta vartojant EACA ir kurie gali būti sunkūs, tačiau ši rizika nebuvo aptarta šiuo metu patvirtintuose preparato informaciniuose dokumentuose. Aminokaprano rūgštis taip pat siejama su hipotenzija, nosies užgulimu ir junginės paraudimu, virškinimo trakto sutrikimais (viduriavimu, pykinimu, vėmimu, pilvo skausmu), galvos svaigimu, ūžesiu ausyse ir ejakuliacijos sutrikimais, taip pat kraujo sutrikimais (agranulocitoze, krešėjimo sutrikimais), raumenų pažeidimu, traukuliais, anafilaksinėmis reakcijomis, inkstų veiklos sutrikimu ir trombozės komplikacijomis. Tyrimo BART rezultatai neturėjo neigiamos įtakos EACA naudos ir rizikos santykiui. EACA anksčiau nebuvo siejama su padidėjusia mirties rizika; paskelbus tyrimą BART, niekas nepasikeitė. CHMP rekomendavo, atsižvelgiant į informaciją apie leukopeniją, trombocitopeniją, padidėjusį šlapalo azoto kiekį kraujyje ir inkstų nepakankamumą, atitinkamai pakoreguoti preparato informacinius dokumentuose nurodytus įspėjimus ir pateikiamas rekomendacijas.

Aminokaprano rūgštis yra lizino analogas, kurio pagal kelias indikacijas suteikta rinkodaros teisė galioja nuo 1963 m. Buvo aptarti atliktų atsitiktinės atrankos klinikinio tyrimų bei stebimųjų tyrimų, įskaitant metaanalizes, duomenys. CHMP nuomone, yra pakankamai įrodymų, patvirtinančių, kad EACA saugus ir veiksmingas vartojamas ne tik pagal širdies operacijas, bet ir pagal kitas indikacijas, įskaitant pacientus, kuriems atliekamos dantų ar chirurginės procedūros arba dėl kraujavimo gali prasidėti komplikacijos. Buvo pasiūlyta pakoreguoti kai kurių indikacijų formuluotes, kad jos neprieštarautų dabartinėms mokslinėms žinioms apie EACA vartojimą. Atsižvelgdamas į nustatytus svarbius veiksmingumo duomenų trūkumus, turimus naujus įrodymus ir (arba) dabartines medicinos srities žinias apie EACA vartojimą bei su EACA vartojimu susijusias nepageidaujamas reakcijas (kai kurios iš jų sunkios), CHMP laikėsi nuomonės, kad kai kurias iš šių indikacijų reikėtų išbraukti. Indikacijų, kurioms esant, CHMP nuomone, EACA naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, sąrašas pateikiamas toliau.

Siekiant užtikrinti, kad sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai gautų naujausią informaciją, pakoreguoti preparato informaciniai dokumentai. Visų pirma, atsižvelgiant į dabartines mokslines žinias apie EACA vartojimą, atnaujintos terapinės indikacijos, be to, įspėjimai ir rekomendacijos papildyti informacija apie leukopeniją, trombocitopeniją, padidėjusį šlapalo azoto kiekį kraujyje ir inkstų nepakankamumą. Atliekant šią peržiūrą, atsižvelgta į naujausius dokumentų kokybės peržiūros šablonus.

Atsižvelgdamas į visą turimą informaciją apie preparato saugumą ir veiksmingumą, komitetas pritarė EACA rinkodaros teisės sąlygų pakeitimui ir laikėsi nuomonės, kad preparato naudos ir rizikos santykis yra teigiamas esant šioms persvarstytoms EACA indikacijoms:

*Aminokaprano rūgštis skiriama visų amžiaus grupių pacientams esant hemoragijai, kurią sukėlė vietinė arba bendroji fibrinolizė, įskaitant*

*Pooperacinę hemoragiją:*

*- urologijoje (šlapimo pūslės ir prostatos operacija)*

*- ginekologijoje (gimdos kaklelio operacija), pacientėms, kurioms negalima skirti traneksamo rūgšties arba kurios šio vaisto netoleruoja*

*- akušerijoje (pogimdyminis kraujavimas ir kraujavimas po persileidimo), pašalinus krešėjimo defektą*

*- širdies chirurgijoje (atliekant šuntavimą arba ne)*

*- gastroenterologijoje*

*- odontologijoje ir stomatologijoje (danties rovimas hemofilija sergantiems pacientams, pacientams, kuriems taikomas gydymas antikoagulantais)*

*Gyvybei pavojų kelianti hemoragija, kurią sukėlė trombolitikai (streptokinazė ir kt.);*

*Hemoragija, susijusi su trombocitopenija, trombocitopenine purpura, leukemija;*

*Apatinių šlapimo takų nechirurginė hematurija (sukelta cistito ir kt.);*

*Gausios menstruacijos, menoragija ir hemoraginė gimdos liga;*

*Angioneurozinė edema.*

### **Pagrindas iš dalies pakeisti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aminokaprano rūgšties, rinkodaros teises**

Kadangi

- komitetas išnagrinėjo kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl aprotinino, aminokaprano rūgšties ir traneksamo rūgšties (žr. I priedą);
- komitetas apsvarstė visus rinkodaros teisių turėtojų raštu pateiktus duomenis, įskaitant literatūros apžvalgoje pateiktus duomenis;
- komiteto nuomone, atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų ir stebimųjų tyrimų metu gauti įrodymai patvirtina, kad aminokaprano rūgštį galima vartoti pacientams, kuriems atliekamos dantų ar chirurginės procedūros arba dėl kraujavimo gali prasidėti komplikacijos;
- komitetas apsvarstė turimus mokslinius duomenis, įskaitant atlikus naujus tyrimus surinktus įrodymus apie EACA veiksmingumą. CHMP taip pat apsvarstė nepageidaujamas reakcijas į EACA, įskaitant su jos vartojimu susijusius naujus nepageidaujamus reiškinius (kai kurie iš jų sunkūs);
- atsižvelgdamas į nustatytus svarbius veiksmingumo duomenų trūkumus, turimus naujus įrodymus ir (arba) dabartines medicinos srities žinias apie EACA vartojimą bei su EACA vartojimu susijusias nepageidaujamas reakcijas (kai kurios iš jų sunkios), CHMP laikėsi nuomonės, kad pagal kai kurias indikacijas vartojamos EACA teikiama nauda nebėra didesnė už keliamą riziką, todėl reikėtų jas išbraukti;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad reikėtų atnaujinti preparato informacinius dokumentus. Visų pirma, atsižvelgiant į dabartines mokslines žinias apie EACA vartojimą, atnaujintos terapinės indikacijos, be to, įspėjimai ir rekomendacijos papildyti informacija apie leukopeniją, trombocitopeniją, padidėjusį šlapalo azoto kiekį kraujyje ir inkstų nepakankamumą;

Todėl CHMP priėjo prie išvados, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamos aminokaprano rūgšties rizikos ir naudos santykis yra teigiamas, tačiau reikia pakoreguoti indikacijas taip, kaip nurodyta toliau:

*Aminokaprano rūgštis skiriama visų amžiaus grupių pacientams esant hemoragijai, kurią sukėlė vietinė arba bendroji fibrinolizė, įskaitant*

*Pooperacinę hemoragiją:*

*- urologijoje (šlapimo pūslės ir prostatos operacija)*

*- ginekologijoje (gimdos kaklelio operacija) pacientėms, kurioms negalima skirti traneksamo rūgšties arba kurios šio vaisto netoleruoja*

*- akušerijoje (pogimdyminis kraujavimas ir kraujavimas po persileidimo), pašalinus krešėjimo defektą*

*- širdies chirurgijoje (atliekant šuntavimą arba ne)*

*- gastroenterologijoje*

*- odontologijoje ir stomatologijoje (danties rovimas hemofilija sergantiems pacientams, pacientams, kuriems taikomas gydymas antikoagulantais)*

*Gyvybei pavojų kelianti hemoragija, kurią sukėlė trombolitikai (streptokinazė ir kt.);*

*Hemoragija, atsiradusi dėl trombocitopenijos, trombocitopeninės purpuros, leukemijos;*

*Apatinių šlapimo takų nechirurginė hematurija (sukelta cistito ir kt.);*

*Gausios menstruacijos, menoragija ir hemoraginė gimdos liga;*

*Angioneurozinė edema.*

Atsižvelgdamas į pirmiau pateiktą informaciją, komitetas rekomendavo keisti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aminokaprano rūgšties ir kurių preparato informacinių dokumentų pakeitimai pateikti šios nuomonės III priede, rinkodaros teisės sąlygas.