

## **II pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums aminokapronskābi saturošu zāļu reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņām Eiropas Zāļu aģentūras skatījumā**

## Zinātniskie secinājumi

### Antifibrinolītisko līdzekļu pārvērtēšanas procedūras zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

#### Aminokaprnskābi saturošas zāles (skatīt I pielikumu)

Antifibrinolītiskie līdzekļi (piemēram, aprotinīns, aminokaprnskābe un traneksamīnskābe) pieder pie hemostatisko līdzekļu grupas, un tos lieto, lai novērstu pārmērīgu asins zudumu. Aprotinīns, dabiskas izcelsmes polipeptīds, ir proteolītisko enzīmu inhibitors. Tam piemīt plaša iedarbība uz proteolītiskajiem enzīmiem, piemēram, plazmīnu, tripsīnu un kalikreīnu. Lizīna analogi epsilonaminokaprnskābe (EAKS, dēvēta arī par aminokaprnskābi) un traneksamīnskābe (TXA) specifiskāk inhibē plazminogēna pārveidošanos par plazmīnu.

2010. gada martā Vācija ierosināja pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar 31. pantu, lai novērtētu antifibrinolītisko līdzekļu aprotinīna, EAKS un TXA ieguvumu un risku attiecībā uz visām to reģistrētajām indikācijām. Aprotinīna reģistrācijas apliecības tika apturētas, kad iepriekšējās pārskatīšanas laikā 2007. gadā radās bažas par tā drošumu. Nejaušināta, kontrolēta klīniskā pētījuma "Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population" (BART) (Asins konservēšana ar antifibrinolītiskiem līdzekļiem: nejaušināts pētījums pacientiem, kam tiek veikta sirds operācija) sākotnējie rezultāti apliecināja, ka, kaut gan aprotinīna lietošana bija saistīta ar mazāk smagu asiņošanu nekā, lietojot salīdzinājuma zāles, pacientiem, kuri saņēma aprotinīnu, novēroja jebkādu cēloņu izraisītas mirstības pieaugumu 30 dienu laikā, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja citas zāles. Šīs bažas bija vērojamas arī dažu publicētu novērošanas pētījumu datos. Sākotnējā pārskatīšana 2007. gadā neietekmēja EAKS un TXA reģistrācijas apliecības.

Komitejas atzinums bija balstīts uz informāciju no vairākiem datu avotiem, tostarp uz pieejamiem klīnisko pētījumu datiem, publicēto literatūru, spontāniem ziņojumiem un citiem aprotinīnu, EAKS vai TXA saturošu zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtiem datiem. CHMP zinātnisko padomdevēju grupas (*scientific advisory group – SAG*) sanāksme notika 2011. gada oktobrī, un viņu viedokļus CHMP ņēma vērā šīs pārskatīšanas ietvaros.

CHMP sniedza atsevišķus atzinumus un secinājumus par trim antifibrinolītiskiem līdzekļiem (aprotinīnu, EAKS un TXA). Šajā dokumentā ir iekļauti secinājumi par EAKS.

#### Aminokaprnskābe

Informācija par EAKS drošuma profilu kopš tās reģistrācijas ir paplašinājusies un gadu gaitā ir uzkrāti dati par drošumu. Leikopēnija, trombocitpēnija, palielināts atlieku slāpekļa līmenis asinīs un nieru mazspēja ir nevēlamas blakusparādības, kas var būt nopietnas un par kurām ir ziņots, bet šo reakciju risks nav minēts spēkā esošajā reģistrētajā zāļu aprakstā. Aminokaprnskābes lietošana ir bijusi saistīta arī ar hipotensiju, aizliktu degunu un injicētām konjunktīvām, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumiem (caureju, sliktu dūšu, vemšanu, sāpēm vēderā), reiboni, galvassāpēm, troksni ausīs un ejakulācijas traucējumiem; asins sastāva pārmaiņām (agranulocitoze, asinsreces traucējumiem), muskuļu bojājumu, krampjiem, anafilaktiskām reakcijām, nieru darbības traucējumiem un trombotiskām komplikācijām. BART pētījuma rezultātiem nebija negatīvas ietekmes uz EAKS ieguvumu un riska attiecību. EAKS iepriekš nebija saistīta ar paaugstinātu mirstības risku, un tas nemainījās pēc BART pētījuma datu publicēšanas. CHMP ieteica informāciju par leikopēniju, trombocitopēniju, paaugstinātu atlieku slāpekļa līmeni asinīs un nieru mazspēju atbilstoši atspoguļot zāļu aprakstā iekļautajos brīdinājumos un ieteikumos.

Aminokaprnskābe ir lizīna analogs, kas reģistrēta vairākām indikācijām kopš 1963. gada. Tika izvērtēti pieejamie klīnisko pētījumu un novērošanas pētījumu dati, ieskaitot metaanalīzi. CHMP uzskatīja, ka pietiekami pierādījumi par EAKS drošumu un efektivitāti ir pieejami ne vien attiecībā uz sirds operācijām, bet arī uz citām indikācijām, ieskaitot arī pacientus, kuriem tiek veiktas stomatoloģiskas vai ķirurģiskas procedūras vai ir komplikāciju risks asiņošanas dēļ. Dažām indikācijām ierosināja mainīt formulējumu, lai tas atbilstu pašreizējiem zinātniskiem datiem par EAKS lietošanu. Ņemot vērā konstatētos nopietnos efektivitātes datu ierobežojumus, pieejamos jaunus pierādījumus un/vai pašreizējos medicīniskos datus par EAKS lietošanu, kā arī zāļu blakusparādību spektru (dažas no kurām ir nopietnas) saistībā ar EAKS lietošanu, CHMP uzskatīja, ka dažas no šīm indikācijām ir jāsvītro. Tālāk sarakstā norādītas indikācijas, kuru gadījumā pēc CHMP domām ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva.

Veica zāļu apraksta izmaiņas, lai nodrošinātu, ka veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem tiek sniegta jaunākā informācija. Īpaši atjaunināja informāciju par terapeitiskajām indikācijām, lai

atspoguļotu pašreizējos zinātniskos datus par EAKS lietošanu; citas zāļu apraksta izmaiņas ietvēra brīdinājumu un ieteikumu sadaļas papildināšanu ar informāciju par leukopēniju, trombocitopēniju, paaugstinātu atlieku slāpekļa līmeni asinīs un nieru mazspēju. Šīs pārskatīšanas laikā ņēma vērā dokumentu standartformu kvalitātes pēdējās pārskatīšanas rezultātus.

Ņemot vērā visu par drošumu un efektivitāti pieejamo informāciju, Komiteja vienojās par reģistrācijas apliecības izmaiņām, un ieguvumu un riska attiecība tika uzskatīta par pozitīvu šādu pārskatītu EAKS lietošanas indikāciju gadījumā:

*Aminokapronskābe ir indicēta lietošanai jebkura vecuma pacientiem lokālas vai ģeneralizētas fibrinolīzes izraisītas asiņošanas gadījumā, kas ietver:*  
*asiņošanu pēc operācijām šādos gadījumos:*  
*- uroloģija (urīnpūšļa un prostatas operācijas);*  
*- ginekoloģija (dzemdes kakla operācijas), ja traneksamīnskābe nav pieejama vai pacientes to nepanes;*  
*- dzemdniecība (asiņošana pēc dzemdībām vai pēc spontāna aborta) pēc koagulācijas traucējumu korekcijas;*  
*- sirds ķirurģija (ar šunta ievietošanu vai bez tās);*  
*- gastroenteroloģija;*  
*- odontostomatoloģija (zoba ekstrakcija hemofilijas slimniekiem, pacientiem, kuri saņem antikoagulantu terapiju);*  
*dzīvībai bīstamu asiņošanu, ko izraisījuši trombolītiski līdzekļi (streptokinaāze u. c.);*  
*ar trombocitopēniju, trombocitopēnisko purpuru, leikozi saistītu asiņošanu;*  
*ar ķirurģiju nesaistītu hematūriju no urīnceļu apakšējās daļas (sekundāra pēc cistīta u. c.);*  
*intensīvas menstruācijas, menorāģiju un metropātijas ar asiņošanu;*  
*angioneirotisko tūsku.*

## **Pamatojums I pielikumā uzskaitīto aminokapronskābi saturošu zāļu reģistrācijas apliecību grozījumiem**

Tā kā

- Komiteja izvērtēja procedūru atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam par aprotinīnu, aminokapronskābi un traneksamīnskābi (skatīt I pielikumu);
- Komiteja izvērtēja visus reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos datus, rakstveida un mutvārdu skaidrojumus, ieskaitot literatūras pārskatīšanas datus;
- Komiteja secināja, ka nejausinātos klīniskos pētījumos un novērošanas pētījumos iegūtie pierādījumi apstiprina aminokapronskābes lietošanu pacientiem, kuriem tiek veiktas stomatoloģiskas vai ķirurģiskas procedūras vai ir komplikāciju risks asiņošanas dēļ;
- Komiteja izvērtēja pieejamos zinātniskos datus par EAKS iedarbīgumu, tostarp jaunos pētījumos iegūtos pierādījumus. CHMP izvērtēja arī zāļu blakusparādību spektru, tostarp jaunās nevēlamas blakusparādības (dažas no kurām var būt nopietnas), kas radušās saistībā ar EAKS lietošanu;
- ņemot vērā konstatētos nopietnos iedarbīguma datu ierobežojumus, pieejamos jaunos pierādījumus un/vai pašreizējos medicīniskos datus par EAKS lietošanu, kā arī zāļu blakusparādību spektru (dažas no kurām ir nopietnas) saistībā ar EAKS lietošanu, CHMP uzskatīja, ka dažu terapeitisko indikāciju gadījumā ieguvumi vairs neattaisno zāļu radīto risku un tādēļ šīs indikācijas būtu jāsvītro;
- Komiteja uzskatīja, ka zāļu apraksts ir jāatjaunina. Īpaši atjaunināja informāciju par terapeitiskajām indikācijām, lai atspoguļotu pašreizējos zinātniskos datus par EAKS lietošanu; citas zāļu apraksta izmaiņas ietvēra brīdinājumu un ieteikumu sadaļas papildināšanu ar informāciju par leukopēniju, trombocitopēniju, paaugstinātu atlieku slāpekļa līmeni asinīs un nieru mazspēju.

Tādēļ CHMP nolēma, ka aminokapronskābes ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva parastas lietošanas apstākļos ar šādām pārskatītām lietošanas indikācijām:

*Jebkura vecuma pacientiem lokālas vai ģeneralizētas fibrinolīzes izraisītas asiņošanas gadījumā, kas ietver:*  
*asiņošanu pēc operācijām šādos gadījumos:*

- uroloģija (urīnpūšļa un prostatas operācijas);  
- ginekoloģija (dzemdes kakla operācijas), ja traneksamīnskābe nav pieejama vai pacientes to nepanes;  
- dzemdniecība (asiņošana pēc dzemdībām vai pēc spontāna aborta) pēc koagulācijas traucējumu korekcijas;  
- sirds ķirurģija (ar šunta ievietošanu vai bez tās);  
- gastroenteroloģija;  
- odontostomatoloģija (zoba ekstrakcija hemofilijas slimniekiem, pacientiem, kuri saņem antikoagulantu terapiju);  
dzīvībai bīstamu asiņošanu, ko izraisījuši trombolītiski līdzekļi (streptokinaāze u. c.);  
ar trombocitopēniju, trombocitopēnisko purpuru, leikozī saistītu asiņošanu;  
ar ķirurģiju nesaistītu hematūriju no urīnceļu apakšējās daļas (sekundāra pēc cistīta u. c.);  
intensīvas menstruācijas, menorāģiju un metropātijas ar asiņošanu;  
angioneirotisko tūsku.

Pamatojoties uz iepriekš minēto, Komiteja ieteica I pielikumā minēto aminokapronskābi saturošu zāļu reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas un zāļu apraksta grozījumus, kas izklāstīti atzinuma III pielikumā.