

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek registrace léčivých přípravků obsahujících kyselinu aminokapronovou předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA)

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení postupu pro antifibrinolytika Léčivé přípravky obsahující kyselinu aminokapronovou (viz příloha I)

Antifibrinolytika (např. aprotinin, kyselina aminokapronová a kyselina tranexamová) jsou skupinou hemostatických léčivých látek užívaných k prevenci nadměrné ztráty krve. Aprotinin, přirozeně se vyskytující polypeptid, je inhibitor proteolytických enzymů. Má široký účinek na proteolytické enzymy jako plasmin, trypsin a kalikrein. Lyzinové analogy kyseliny epsilon-aminokapronové (EACA rovněž zvaná kyselina aminokapronová) a kyselina tranexamová (TXA) specificky inhibují konverzi plasminogenu na plasmin.

V březnu 2010 zahájilo Německo podle čl. 31 postup hodnocení přínosů a rizik antifibrinolytických látek aprotinin, EACA a TXA ve všech schválených indikacích. Rozhodnutí o registraci léčivého přípravku aprotinin bylo pozastaveno po vyjádření obav ohledně jeho bezpečnosti během předchozího hodnocení v roce 2007. Předběžné výsledky randomizované, kontrolované klinické studie „Konzervace krve s použitím antifibrinolytik: randomizovaná studie u pacientů po operaci srdce (BART)“ prokázaly, že ačkoliv bylo používání aprotininu ve srovnání se všemi srovnávacími léčivými přípravky spojeno s méně závažným krvácením, byl u pacientů užívajících aprotinin ve srovnání s pacienty, kteří užívali jiné léčivé přípravky, zaznamenán během 30 dnů nárůst úmrtí z jakýchkoliv příčin. Tyto obavy se objevily v několika zveřejněných observačních studiích. Rozhodnutí o registraci přípravků EACA a TXA nebylo ovlivněno prvním hodnocením z roku 2007.

Stanovisko výboru zohledňovalo několik zdrojů dat, včetně dostupných údajů z klinických studií, publikované literatury, spontánních hlášení a jiných údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících aprotinin, EACA nebo TXA. Zasedání vědecké poradní skupiny (SAG) výboru CHMP se konalo v říjnu 2011 a jeho stanoviska v rámci tohoto přezkoumání byla hodnocena výborem CHMP.

Výbor CHMP vydal samostatná stanoviska a závěry pro tři antifibrinolytika (aprotinin, EACA a TXA). Tento dokument předkládá závěry pro přípravek EACA.

Kyselina aminokapronová

Od registrace přípravku EACA se bezpečnostní profil přípravku vyvíjel a během let se údaje o jeho bezpečnosti postupně nashromáždily. Leukopenie, trombocytopenie, zvýšení BUN (dusíku močoviny v krvi) a selhání ledvin jsou nežádoucí účinky, které mohou být závažné a jejichž výskyt byl hlášen, ale tato rizika nebyla zohledněna v současné informaci o přípravku. Užívání kyseliny aminokapronové bylo rovněž spojeno s výskytem hypotenze, překrvení nosní sliznice a spojivky, gastrointestinálních poruch (průjem, nevolnost, zvracení, bolest břicha), závratí, bolesti hlavy, tinitu, poruch ejakulace, poruch krve (agranulocytóza, koagulační poruchy), poruch svalů, konvulzí, anafylaktických reakcí, poruch ledvin a trombotických komplikací. Výsledky studie BART neměly nepříznivý vliv na poměr přínosů a rizik přípravku EACA. Užívání přípravku EACA nebylo dříve spojeno se zvýšeným rizikem úmrtí a to zůstalo nezměněno po zveřejnění studie BART. Výbor CHMP doporučil, aby byly informace týkající se leukopenie, trombocytopenie, zvýšení BUN a selhání ledvin adekvátně zohledněny v informaci o přípravku prostřednictvím upozornění a doporučení.

Kyselina aminokapronová je lyzinový analog registrovaný v několika indikacích od roku 1963. Byly zohledněny údaje z randomizovaných klinických studií a observačních studií včetně meta-analýz. Výbor CHMP usoudil, že ve věci bezpečnosti a účinnosti přípravku EACA, bez ohledu na operace srdce, je pro indikace včetně pacientů, kteří podstupují zubní zákroky nebo operace, nebo pacientů ohrožených krvácivými komplikacemi, k dispozici dostatek důkazů. U některých indikací byly navrženy změny jejich znění, aby byly sladěny se současnými vědeckými poznatky, které se týkají používání přípravku EACA. S ohledem na identifikovaná závažná omezení údajů týkajících se účinnosti, dostupných nových důkazů a/nebo současných odborných znalostí o používání přípravku EACA a s ohledem na profil nežádoucích účinků (z nichž některé jsou závažné) v souvislosti s užíváním přípravku EACA dospěl výbor CHMP k závěru, že některé z těchto indikací by měly být z registrace odstraněny. Seznam indikací, u kterých výbor CHMP považoval poměr přínosů a rizik i nadále za příznivý, je uveden níže.

Informace o přípravku byla změněna ve smyslu zařazení aktualizovaných informací pro zdravotníky a pacienty. S ohledem na současné vědecké poznatky o používání přípravku EACA byly aktualizovány především terapeutické indikace, přičemž ostatní změny informace o přípravku zahrnovaly informace o leukopenii, trombocytopenii, zvýšení dusíku močoviny v krvi a selhání

ledvin ve formě upozornění a doporučení. Během tohoto postupu bylo bráno v úvahu poslední znění vzorových dokumentů QRD.

S ohledem na všechny dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti výbor odsouhlasil změnu rozhodnutí o registraci s příznivým poměrem přínosů a rizik přípravku EACA v následujících revidovaných indikacích:

Kyselina aminokapronová je indikována k použití u pacientů jakéhokoliv věku s krvácením vyvolaným lokální nebo generalizovanou fibrinolýzou včetně postoperačních hemoragií v/při:

- urologii (operace močového měchýře a prostaty)
- gynekologii (operace děložního čípku) u pacientek, u kterých není kyselina tranexamová k dispozici nebo není snášena
- porodnictví (krvácení po porodu a potratu) po korekci koagulační poruchy
- operaci srdce (s nebo bez implantace bypassu)
- gastroenterologii
- odonto-stomatologii (extrakce zubů u hemofiliků, pacienti na antikoagulační terapii)

Život ohrožující krvácení vyvolané trombolitiky (streptokináza, atd.).

Krvácení spojené s trombocytopenií, trombocytopenickou purpurou, leukémií.

Nechirurgická hematurie dolního močového traktu (sekundární cystitida, atd.);

Intenzivní menstruace, menoragie a hemoragické metropatie.

Angioneurotický edém.

Zdůvodnění potřebných úprav rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících kyselinu aminokapronovou uvedených v příloze I

Vzhledem k tomu že,

- výbor v případě léčivých přípravků aprotinin, kyselina aminokapronová a kyselina tranexamová (příloha I) zohlednil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES;
- výbor zohlednil všechny údaje předložené písemně držitelem rozhodnutí o registraci včetně dat dostupných z přehledů literatury;
- výbor dospěl k závěru, že důkazy z randomizovaných klinických studií a observačních studií podporují používání kyseliny aminokapronové u pacientů, kteří podstupují zubní zákroky nebo operace, nebo u pacientů ohrožených krváčovými komplikacemi;
- výbor zohlednil dostupné vědecké údaje, včetně důkazů z nových studií, týkající se účinnosti EACA. Výbor CHMP rovněž hodnotil profil nežádoucích účinků včetně nových nežádoucích účinků (z nichž některé jsou závažné) v souvislosti s užíváním přípravku EACA;
- s ohledem na identifikovaná závažná omezení údajů týkající se účinnosti, dostupné nové důkazy a/nebo současné odborné znalosti o používání přípravku EACA a s ohledem na profil nežádoucích účinků (z nichž některé jsou závažné) v souvislosti s užíváním přípravku EACA, dospěl výbor CHMP k závěru, že u některých terapeutických indikací přínosy přípravku nadále nepřevyšují jeho rizika, a proto by měly být odstraněny;
- výbor zastával názor, že je nutné aktualizovat informace o přípravku. S ohledem na současné vědecké poznatky o používání přípravku EACA byly aktualizovány především terapeutické indikace, přičemž ostatní změny informace o přípravku zahrnovaly informace o leukopenii, trombocytopenii, zvýšení dusíku močoviny v krvi a selhání ledvin ve formě upozornění a doporučení;

výbor CHMP proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik kyseliny aminokapronové je příznivý za běžných podmínek použití, a to při zohlednění následujících změn indikací:

pacienti jakéhokoliv věku s krvácením vyvolaným lokální nebo generalizovanou fibrinolýzou včetně postoperačních hemoragií v/při:

- urologii (operace močového měchýře a prostaty)
- gynekologii (operace děložního čípku) u pacientek, u kterých není kyselina tranexamová k dispozici nebo není snášena
- porodnictví (krvácení po porodu a potratu) po korekci koagulační poruchy
- operaci srdce (s nebo bez implantace bypassu)
- gastroenterologii

- odonto-stomatologii (extrakce zubů u hemofiliků, pacienti na antikoagulační terapii)
Život ohrožující krvácení vyvolané trombolitiky (streptokináza, atd.).
Krvácení spojené s trombocytopenií, trombocytopenickou purpurou, leukémií.
Nechirurgická hematurie dolního močového traktu (sekundární cystitida, atd.);
Intenzivní menstruace, menoragie a hemoragické metropatie.
Angioneurotický edém.

Na základě výše uvedených informací doporučil výbor změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující kyselinu aminokapronovou (uvedené v příloze I), pro které jsou změny informace o přípravku uvedeny v příloze III tohoto stanoviska.