

Aneks II

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń
na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych
zawierających kwas aminokapronowy przedstawione przez
EMA**

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej procedury arbitrażowej dotyczącej leków przeciwfibrinolitycznych Produkty lecznicze zawierające kwas aminokapronowy (patrz Aneks I)

Leki przeciwfibrinolityczne (np. aprotynina, kwas aminokapronowy i kwas traneksamowy) to grupa leków hemostatycznych stosowanych w zapobieganiu nadmiernej utracie krwi. Aprotynina, naturalnie występujący polipeptyd, jest inhibitorem enzymów proteolitycznych. Ma szeroki zakres działania na enzymy proteolityczne, takie jak plazmina, trypsyna i kalikreina. Analogi lizyny, kwas epsilon-aminokapronowy (EACA, nazywany także kwasem aminokapronowym) i kwas traneksamowy (TXA), działają w bardziej specyficzny sposób, hamując przekształcanie plazminogenu w plazminę.

W marcu 2010 r. Niemcy wszczęły procedurę arbitrażową zgodnie z art. 31 w celu oceny korzyści i ryzyka leków przeciwfibrinolitycznych — aprotyniny, EACA i TXA — we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach do ich stosowania. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla aprotyniny zostały zawieszone po wniesieniu zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa w czasie poprzedniej oceny przeprowadzonej w 2007 r. Wstępne wyniki badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną o tytule: „Utrzymanie krwi za pomocą leków przeciwfibrinolitycznych: badanie z randomizacją u osób po zabiegu kardiochirurgicznym” (ang. „Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population”, badanie BART) wykazały, że chociaż stosowanie aprotyniny ma związek z krwawieniem mniejszego stopnia niż w przypadku leków porównywanych, wśród pacjentów otrzymujących aprotyninę zaobserwowano wzrost umieralności ze wszystkich przyczyn w okresie 30 dni w porównaniu z pacjentami przyjmujących inne leki. Zastrzeżenia te były zgodne z wnioskami z kilku opublikowanych badań obserwacyjnych. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla EACA i TXA pozostały niezmienione po pierwszej ocenie w 2007 r.

Opinia Komitetu opierała się na danych z wielu źródeł, takich jak dostępne dane z badań klinicznych, publikacje w literaturze naukowej, zgłoszenia spontaniczne i inne dane przedstawione przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających aprotyninę, EACA lub TXA. W październiku 2011 r. odbyło się posiedzenie naukowej grupy doradczej CHMP, której opinii zostały uwzględnione przez Komitet w ramach tej oceny.

CHMP wydało opinie i opublikowało wnioski osobno dla trzech leków przeciwfibrinolitycznych (aprotyniny, EACA i TXA). W niniejszym dokumencie zawarto wnioski dotyczące EACA.

Kwas aminokapronowy

Od czasu dopuszczenia EACA do obrotu profil bezpieczeństwa tego leku uległ zmianie. Ponadto udało się przez ten czas zebrać dane dotyczące bezpieczeństwa. Leukopenia, trombocytopenia, podwyższone stężenie azotu mocznika we krwi oraz niewydolność nerek to zdarzenia niepożądane, które mogą mieć poważne skutki i które były odnotowywane, lecz nie zostały uwzględnione w obowiązującej, zatwierdzonej informacji o produkcie. Stwierdzono również, że stosowanie kwasu aminokapronowego wiąże się z ryzykiem wystąpienia niedociśnienia, przekrwienia spojówek i błony śluzowej nosa, zaburzeń ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności, wymiotów, bólu brzucha), zawrotów głowy, bólu głowy, szumów usznych, zaburzeń ejakulacji; zaburzeń krwi (agranulocytozy, zaburzeń krzepnięcia), uszkodzeń mięśni, drgawek, reakcji anafilaktycznych, zaburzeń czynności nerek i powikłań zakrzepowych. Wyniki badania BART nie miały negatywnego wpływu na profil korzyści do ryzyka EACA. Stosowania EACA nie wiązano wcześniej ze zwiększonym ryzykiem umieralności, co pozostało niezmienione po opublikowaniu wyników badania BART. CHMP zalecił odpowiednie odzwierciedlenie informacji dotyczących leukopenii, trombocytopenii, podwyższonego stężenia azotu mocznika we krwi oraz niewydolności nerek w postaci ostrzeżeń i zaleceń w informacji o produkcie.

Kwas aminokapronowy jest analogiem lizyny dopuszczonym do stosowania w kilku wskazaniach od 1963 r. Rozpatrzono dane uzyskane na podstawie badań klinicznych z randomizacją i badań obserwacyjnych, w tym wyniki metaanalizy. CHMP uznał, że dostępna jest wystarczająca dokumentacja potwierdzająca bezpieczeństwo i skuteczność EACA stosowanego w innych wskazaniach poza kardiologicznymi zabiegami chirurgicznymi, takich jak u pacjentów poddawanych zabiegom stomatologicznym lub chirurgicznym oraz u osób z ryzykiem powikłań krwotocznych. W odniesieniu do niektórych wskazań zaproponowano zmiany w brzmieniu, aby uwzględnić obecny stan wiedzy naukowej na temat stosowania EACA. W związku ze stwierdzeniem poważnych braków

w danych dotyczących skuteczności, braku nowych dowodów i/lub niedostatecznego stanu wiedzy medycznej na temat stosowania EACA i mając na uwadze profil działań niepożądanych (z których niektóre są poważne) związanych ze stosowaniem EACA, CHMP uznał, że niektóre z tych wskazań należy usunąć. Wykaz wskazań, dla których CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny, przedstawiono poniżej.

Informacja o produkcie została zmieniona w celu zagwarantowania, że informacje dla pracowników służby zdrowia i pacjentów będą aktualne. W szczególności uaktualniono wskazania do stosowania w celu odzwierciedlenia bieżącego stanu wiedzy naukowej na temat stosowania EACA; inne zmiany, które wprowadzono do informacji o produkcie, dotyczyły uwzględnienia w postaci ostrzeżeń i zaleceń informacji dotyczących leukopenii, trombocytopenii, zwiększenia stężenia azotu mocznika we krwi oraz niewydolności nerek. W czasie niniejszej oceny uwzględniono ostatni przegląd jakości szablonów dokumentów.

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności, Komitet uzgodnił zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, uznając stosunek korzyści do ryzyka za korzystny w następujących poprawionych wskazaniach do stosowania EACA:

Kwas aminokapronowy jest wskazany u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych w przypadku krwotoków związanych z miejscową lub uogólnioną fibrynolizą, takich jak

Krwotoki po zabiegach chirurgicznych w:

- urologii (operacje pęcherza moczowego i gruczołu krokowego);
- ginekologii (operacje szyjki macicy) u pacjentek, które nie tolerują kwasu traneksamowego, lub kiedy lek ten jest niedostępny;
- położnictwie (krwotoki poporodowe i po poronieniach) po skorygowaniu zaburzeń krzepnięcia;
- kardiologii (zabiegi związane z pomostowaniem lub inne);
- gastroenterologii;
- stomatologii (ekstrakcje zębów u pacjentów z hemofilią lub otrzymujących leczenie przeciwpłytkowe).

Zagrażające życiu krwotoki wywołane przez leki fibrynolityczne (streptokinaza itd.).

Krwotoki w przebiegu trombocytopenii, czerwienicy trombocytopenicznej, białaczki.

Niezwiązany z zabiegiem chirurgicznym krwiomocz z dolnego odcinka układu moczowego (wtórny do zapalenia pęcherza itp.).

Obfite krwawienia miesiączkowe, nadmierne krwawienia miesiączkowe i metropatie krwotoczne.

Obrzęk naczyń naczynioruchowy.

Podstawy zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających kwas aminokapronowy wymienionych w Aneksie I

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą aprotyniny, kwasu aminokapronowego i kwasu traneksamowego (patrz Aneks I).
- Komitet rozpatrzył wszystkie dane przedstawione przez podmioty odpowiedzialne na piśmie, w tym dane dostępne z przeglądów literatury.
- Komitet uznał, że dowody z badań klinicznych z randomizacją i badań obserwacyjnych popierają stosowanie kwasu aminokapronowego u pacjentów poddawanych zabiegom stomatologicznym i chirurgicznym lub u osób z ryzykiem powikłań krwotocznych.
- Komitet rozpatrzył dostępne dane naukowe, w tym dowody z nowych badań, dotyczące skuteczności EACA. CHMP uwzględnił również profil związanych ze stosowaniem EACA zdarzeń niepożądanych, w tym nowe zdarzenia niepożądane (z których niektóre są poważne).
- W związku ze stwierdzeniem poważnych braków w danych dotyczących skuteczności, braku nowych dowodów i/lub niedostatecznego stanu wiedzy medycznej na temat stosowania EACA i mając na uwadze profil związanych ze stosowaniem EACA działań niepożądanych (z których niektóre są poważne), CHMP uznał, że w odniesieniu do niektórych wskazań stosunek korzyści do ryzyka nie jest już korzystny i dlatego należy je usunąć.
- Komitet uznał, że należy uaktualnić informację o produkcie. W szczególności uaktualniono wskazania do stosowania w celu odzwierciedlenia bieżącego stanu wiedzy naukowej na temat stosowania EACA; inne zmiany, które wprowadzono do informacji o produkcie, dotyczyły

uwzględnienia w postaci ostrzeżeń i zaleceń informacji o leukopenii, trombocytopenii, zwiększenia stężenia azotu mocznika we krwi oraz niewydolności nerek.

Dlatego CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla kwasu aminokapronowego jest korzystny w normalnych warunkach stosowania pod warunkiem poprawienia wskazań w następujący sposób:

u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych w przypadku krwotoków związanych z miejscową lub uogólnioną fibrynolizą, takich jak

Krwotoki po zabiegach chirurgicznych w:

- urologii (operacje pęcherza moczowego i gruczołu krokowego);
- ginekologii (operacje szyjki macicy) u pacjentek, które nie tolerują kwasu traneksamowego, lub kiedy lek ten jest niedostępny;
- położnictwie (krwotoki poporodowe i po poronieniach) po skorygowaniu zaburzeń krzepnięcia;
- kardiochirurgii (zabiegi związane z pomostowaniem lub inne);
- gastroenterologii;
- odontostomatologii (ekstrakcje zębów u pacjentów z hemofilią lub otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe).

Zagrażające życiu krwotoki wywołane przez leki fibrynolityczne (streptokinaza itd.).

Krwotoki w przebiegu trombocytopenii, czerwienicy trombocytopenicznej, białaczki.

Niezwiązany z zabiegiem chirurgicznym krwiomocz z dolnego odcinka układu moczowego (wtórny do zapalenia pęcherza itp.).

Obfite krwawienia miesiączkowe, nadmierne krwawienia miesiączkowe i metropatie krwotoczne.

Obrzęk naczynioruchowy.

W związku z powyższym Komitet zlecił zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających kwas aminokapronowy wymienionych w Aneksie I, dla których zmiany w informacji o produkcie przedstawiono w Aneksie III do tej opinii.