

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na
uviedenie liekov obsahujúcich kyselinu aminokaprónovú na
trh predložené agentúrou EMA**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia konania týkajúceho sa antifibrinolytík Lieky obsahujúce kyselinu aminokaprónovú (pozri prílohu I)

Antifibrinolytiká (napr. aprotinín, kyselina aminokaprónová a kyselina tranexámová) tvoria skupinu hemostatík, ktoré sa používajú na prevenciu nadmernej straty krvi. Aprotinín, prirodzene sa vyskytujúci polypeptid, je inhibítor proteolytických enzýmov. Má širokospektrálny účinok na proteolytické enzýmy, ako je plazmín, trypsín a kalikreín. Analógy lyzínu, kyselina epsilon-aminokaprónová (EACA, známa tiež ako kyselina aminokaprónová) a kyselina tranexámová (TXA) konkrétnejšie inhibujú premenu plazminogénu na plazmín.

Nemecko začalo v marci 2010 konanie podľa článku 31 na vyhodnotenie prínosov a rizík antifibrinolytík, aprotinínu, kyseliny aminokaprónovej a tranexámovej vo všetkých schválených indikáciách. Povolenia na uvedenie na trh pre aprotinín boli pozastavené, keď boli na základe predchádzajúceho prieskumu z roku 2007 vznesené výhrady týkajúce sa bezpečnosti lieku. Predbežnými výsledkami jednej randomizovanej kontrolovanej klinickej skúšky s názvom Konzervovanie krvi pomocou antifibrinolytík: randomizovaná skúška zahŕňajúca pacientov po operácii srdca (štúdia BART) sa preukázalo, že hoci je použitie aprotinínu spojené s menej závažným krvácaním v porovnaní s porovnávacími liekmi, v prípade pacientov užívajúcich aprotinín sa pozorovalo zvýšenie mortality do 30 dní z akejkoľvek príčiny v porovnaní s pacientmi užívajúcimi iné lieky. Tieto výhrady sa potvrdili niekoľkými publikovanými výskumnými štúdiami. Na povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce kyselinu aminokaprónovú a tranexámovú nemal prvý prieskum z roku 2007 žiadny vplyv.

Niektoré zdroje údajov informovali o stanovisku výboru vrátane dostupných údajov z klinických štúdií, publikovanej literatúry, spontánnych hlásení a ďalších údajov, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh (MAH) pre lieky obsahujúce aprotinín, kyselinu aminokaprónovú alebo tranexámovú. V októbri 2011 sa konalo zasadnutie vedeckej poradnej skupiny (SAG) Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP) a výbor CHMP zohľadnil názory tejto skupiny vo svojom hodnotení.

Výbor CHMP vydal osobitné stanoviská a závery pre tri antifibrinolytiká (aprotinín, kyselinu aminokaprónovú a tranexámovú). Tento dokument predstavuje závery o kyseline aminokaprónovej.

Kyselina aminokaprónová

Bezpečnostný profil kyseliny aminokaprónovej sa od jeho schválenia zmenil, a bezpečnostné údaje sa v priebehu rokov nahromadili. Leukopénia, trombocytopénia, BUN (zvýšená koncentrácia dusíka vo forme močoviny v krvi) a zlyhanie obličiek sú nežiaduce udalosti, ktoré môžu byť závažné a ktoré boli ohlásené, ale tieto riziká neboli v súčasnej schválenej informácii o výrobku zohľadnené. Kyselina aminokaprónová sa spájala aj s hypotenziou, upchatím nosa a spojiviek, poruchami gastrointestinálneho traktu (hnačka, nauzea, vracanie, abdominálna bolesť), závratmi, bolesťami hlavy, tinitusom a poruchami ejakulácie, poruchami krvi (agranulocytózou, poruchami koagulácie), poškodením svalov, kŕčmi, anafylaktickými reakciami, poruchou obličkových funkcií a trombotickými komplikáciami. Výsledky štúdie BART nemali negatívny vplyv na profil prínosu a rizika kyseliny aminokaprónovej. Kyselina aminokaprónová sa v minulosti nespájala so zvýšeným rizikom mortality a to sa nezmenilo ani po publikovaní štúdie BART. Výbor CHMP odporučil, aby sa informácie o leukopénii, trombocytopénii, zvýšenej krvnej hladine dusíka z močoviny a zlyhávaní obličiek primerane zohľadnili v upozorneniach a odporúčaní v informácii o lieku.

Kyselina aminokaprónová je analóg lyzínu a od roku 1963 je schválená pre niekoľko indikácií. Údaje dostupné z randomizovaných klinických skúšaní a výskumných štúdií vrátane metaanalýzy boli zohľadnené. Odhladiť od operácie srdca, výbor CHMP usúdil, že sú dostupné dostatočné dôkazy o bezpečnosti a účinnosti kyseliny aminokaprónovej v ďalších indikáciách vrátane pacientov podstupujúcich dentálny alebo chirurgický zákrok alebo pacientov s rizikom komplikácií v dôsledku krvácania. Pre niektoré indikácie bola navrhnutá zmena znenia s cieľom zosúladiť ich so súčasnými vedeckými poznatkami o používaní kyseliny aminokaprónovej. Výbor CHMP so zreteľom na zistené závažné obmedzenia údajov o účinnosti, nové dostupné dôkazy a/alebo súčasné lekárske poznatky o používaní kyseliny aminokaprónovej a po zvážení profilu nežiaducich účinkov (pričom niektoré z nich sú závažné) spojených s používaním kyseliny aminokaprónovej usúdil, že niektoré z týchto indikácií by sa mali odstrániť. Zoznam indikácií, v prípade ktorých sa výbor CHMP domnieva, že ich pomer prínosu a rizika je aj naďalej pozitívny, sa nachádza ďalej.

Informácie o lieku boli upravené tak, aby boli informácie o poskytovateľoch zdravotnej starostlivosti a pacientoch aktualizované. Aktualizovali sa najmä terapeutické indikácie, aby odrážali súčasné vedecké poznatky o používaní kyseliny aminokaprónovej; medzi ostatné zmeny v informáciách o lieku patrilo zahrnutie informácií o leukopénii, trombocytopénii, zvýšenej koncentrácii dusíka vo forme močoviny v krvi a o zlyhaní obličiek, a to vo forme varovaní a odporúčaní. Počas tohto skúmania sa zohľadnili aj najnovšie šablóny posudzovania kvality dokumentov.

Výbor zohľadnil všetky dostupné informácie o bezpečnosti a účinnosti a schválil zmenu v povolení na uvedenie na trh a pomer prínosu a rizík považoval za pozitívny v týchto revidovaných indikáciách pre kyselinu aminokaprónovú:

Kyselina aminokaprónová je indikovaná na použitie v prípade pacientov každého veku pri hemorágii zapríčinennej lokálnou alebo celkovou fibrinolýzou vrátane pooperačných hemorágií v:

- urológii (operácia močového mechúra a prostaty),*
- gynekológii (operácia krčku maternice), v prípade pacientok, pre ktoré nie je kyselina tranexámová dostupná alebo ju netolerujú,*
- pôrodníctve (hemorágia po pôrode a potrate) po náprave poruchy koagulácie,*
- operácii srdca (so zavedením by-passu alebo bez zavedenia by-passu),*
- gastroenterológii,*
- odonto-stomatológii (extrakcie zubov v prípade pacientov trpiacich hemofiliou, pacienti podstupujúci antikoagulačnú liečbu),*
- hemorágií ohrozujúcich život vyvolaných trombolitikami (streptokináza atď.).*
- hemorágií spojených s trombocytopéniou, trombopenickou purpurou, leukémiou.*
- nechirurgickej hematórie dolných močových ciest (po cystitíde atď.);*
- silnej menštruácie, menorágie a hemoragickej metropatie,*
- angioneurotického edému.*

Odôvodnenie zmien a doplnení v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce kyselinu aminokaprónovú uvedené v prílohe I

Kedže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre aprotinín, kyselinu aminokaprónovú a kyselinu tranexámovú (pozri prílohu I),
- výbor vzal do úvahy všetky údaje, ktoré písomne predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh vrátane údajov dostupných z prehľadov literatúry,
- výbor vzal do úvahy, že dôkazy z randomizovaných klinických skúšaní a výskumných štúdií podporujú použitie kyseliny aminokaprónovej v prípade pacientov podstupujúcich dentálny alebo chirurgický zákrok alebo v prípade pacientov s rizikom komplikácií v dôsledku krvácania,
- výbor vzal do úvahy dostupné vedecké údaje o účinnosti kyseliny aminokaprónovej vrátane dôkazov z nových štúdií; výbor CHMP vzal do úvahy aj profil nežiaducich účinkov vrátane nových nežiaducich udalostí (pričom niektoré z nich sú závažné) spojených s používaním kyseliny aminokaprónovej,
- výbor CHMP so zreteľom na zistené závažné obmedzenia údajov o účinnosti, nové dostupné dôkazy a/alebo súčasné lekárske poznatky o používaní kyseliny aminokaprónovej a po zvážení profilu nežiaducich účinkov (pričom niektoré z nich sú závažné) spojených s používaním kyseliny aminokaprónovej usúdil, že v prípade niektorých terapeutických indikácií už prínos neprevyšuje ich riziká, a preto by sa mali tieto indikácie odstrániť,
- výbor usúdil, že informácie o lieku by sa mali aktualizovať; aktualizovali sa najmä terapeutické indikácie, aby odrážali súčasné vedecké poznatky o používaní kyseliny aminokaprónovej; medzi ďalšie zmeny v informáciách o lieku patrilo zahrnutie informácií o leukopénii, trombocytopénii, zvýšenej koncentrácii dusíka vo forme močoviny v krvi a o zlyhaní obličiek, a to vo forme varovaní a odporúčaní.

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizík kyseliny aminokaprónovej je pozitívny za normálnych podmienok používania, ak sa indikácie zmenia takto:

pacienti každého veku pri hemorágii zapríčinennej lokálnou alebo celkovou fibrinolýzou vrátane

pooperačných hemorágií v:

- *urológii (operácia močového mechúra a prostaty),*
- *gynekológii (operácia krčku maternice), v prípade pacientok, pre ktoré nie je kyselina tranexámová dostupná alebo ju netolerujú,*
- *pôrodníctve (hemorágia po pôrode a potrate) po náprave poruchy koagulácie,*
- *operácii srdca (so zavedením by-passu alebo bez zavedenia by-passu),*
- *gastroenterológii,*
- *odonto-stomatológii (extrakcie zubov v prípade pacientov trpiacich hemofiliou, pacienti podstupujúci antikoagulačnú liečbu),*

hemorágií ohrozujúcich život vyvolaných trombolitikami (streptokináza atď.).

hemorágií spojených s trombocytopéniou, trombopenickou purpurou, leukémiou.

nechirurgickej hematúrie dolných močových ciest (po cystitíde atď.);

silnej menštruácie, menorágie a hemoragickej metropatie;

angioneurotického edému.

Na základe uvedených skutočností výbor odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce kyselinu aminokaprónovú uvedené v prílohe I, pričom zmeny a doplnenia v informácii o lieku sa uvádzajú v prílohe III k tomuto stanovisku.