

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна в условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи транексаминова киселина, представени от ЕМА

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка при сезиране за антифибринолитици Лекарствени продукти, съдържащи транексаминова киселина (вж. Приложение I)

Антифибринолитичите (напр. аprotинин, аминокaproнова и транексаминова киселина) са клас хемостатични средства, използвани за предотвратяване на прекомерна кръвозагуба. Аprotининът, естествено срещащ се полипептид, е инхибитор на протеолитични ензими. Той има широко действие върху протеолитични ензими като плазмин, трипсин и каликреин. Лизиновите аналози епсилон-аминокaproнова киселина (EACA, наричана още аминокaproнова киселина) и транексаминова киселина (TXA) потискат по-специално превръщането на плазминоген в плазмин.

През март 2010 г. Германия започва процедура за сезиране по член 31 за оценка на ползите и рисковете от антифибринолитичните лекарства аprotинин, EACA и TXA при всичките им одобрени показания. Разрешенията за употреба на аprotинин са спрени, когато при предишен преглед през 2007 г. са изразени опасения относно неговата безопасност. Предварителните резултати от рандомизирано контролирано клинично изпитване – „Консервиране на кръв с антифибринолитици: рандомизирано изпитване в популация със сърдечни операции“ (BART) проучване, показват, че макар употребата на аprotинин да се свързва с по-малко сериозно кървене, отколкото при всяко друго от контролните лекарства, се наблюдава повишаване на 30-дневната смъртност поради всякакви причини при пациентите, получаващи аprotинин, в сравнение с пациентите, приемащи други лекарства. Тези опасения потвърждават опасенията, изразени в няколко публикувани обсервационни проучвания. Първоначалният преглед от 2007 г. не засяга разрешенията за употреба на EACA и TXA.

За становището си Комитетът черпи информация от няколко източника на данни, включително налични данни от клинични проучвания, публикувана литература, спонтанни съобщения и други данни, представени от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ) на лекарствени продукти, съдържащи аprotинин, EACA или TXA. Научната консултативна група (НКГ) на CHMP провежда заседание през октомври 2011 г. и нейните становища са разглеждат от CHMP в рамките на настоящия преглед.

Отделни становища и заключения се издават от CHMP за трите антифибринолитика (аprotинин, аминокaproнова и транексаминова киселина). Настоящият документ представя заключенията за транексаминова киселина.

Транексаминова киселина

Профилът на безопасност за TXA се развива след издаването на разрешение за употреба и данните за безопасността се акумулират през годините. Съобщават се тромбоемболични събития, включително взаимодействия с естрогени. Острата венозна и артериална тромбоза трябва да се определят като противопоказания. Същото е приложимо за фибринолитични състояния след консумативна коагулопатия, с изключение на онези с преобладаващо активиране на фибринолитичната система с остро кървене. Хематурия и рискът от обструкция на уретрата трябва да бъдат включени като предупреждения. Освен това информацията за конвулсии и зрителни нарушения, включително намалено цветово възприятие, са нежелани събития, които могат да бъдат сериозни и се съобщават, но тези рискове не се разглеждат в настоящата разрешена информация за продукта. Транексаминова киселина се свързва с нежелани събития от гастроинтестиналната система, например гадене, диария и повръщане. Съобщават се алергичен дерматит, съдови нарушения, например неразположение с хипотония със или без загуба на съзнание и артериална или венозна тромбоза, реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия. Резултатите от изпитването BART нямат отрицателно въздействие върху съотношението полза/риск на TXA. Транексаминовата киселина не се свързва с повишен риск от смъртност преди и това остава непроменено след публикуването на проучването BART. CHMP установява, че информацията за дисеминирана интравазална коагулация, зрителни нарушения, включително намалено цветово възприятие, тромбоемболия, хематурия и конвулсии трябва да бъде подходящо отразена чрез предупреждения и препоръки в информацията за продукта.

Транексаминовата киселина е лизинов аналог, разрешен за употреба за няколко показания от 1969 г. Разглеждат се всички налични данни от рандомизирани клинични изпитвания и обсервационни проучвания, включително метаанализ. В допълнение към сърдечните операции, CHMP счита, че са налични достатъчно данни относно безопасността и ефикасността на TXA при други показания, включително при пациенти, които са подложени на

стоматологични или хирургични процедури или са в риск от усложнения поради кървене. За някои състояния се предлагат промени във формулировката, за да се приведат в съответствие със съвременното научно познание за употребата на ТХА. По отношение на установените сериозни ограничения в данните за ефикасност, наличните нови данни и/или съвременното медицинско познание за употребата на ТХА и като се вземе предвид профилът на нежеланите лекарствени реакции (някои от които сериозни), свързани с употребата на ТХА, СНМР счита, че някои от тези показания трябва да бъдат премахнати. Списъкът с показания, за които СНМР счита, че съотношението полза/риск остава положително, е представен по-долу.

Информацията за продукта се променя, за да се гарантира че информацията за медицинските специалисти и пациентите е актуализирана. Актуализират се по-специално терапевтичните показания, за да се отрази съвременното научно познание за употребата на ТХА; други промени в информацията за продукта са: включване на информация за дисеминирана интравазална коагулация, зрителни нарушения, включително намалено цветово възприятие, тромбоемболия, хематурия и конвулсии чрез предупреждения и препоръки. При този преглед се вземат предвид последните образци за преглед на качеството на документите.

Като взема предвид цялата налична информация относно безопасността и ефикасността, Комитетът се съгласява да се промени разрешението за употреба, като счита, че съотношението полза/риск е положително в следните преработени показания за ТХА:

Превенция и лечение на кръвоизливи, причинени от обща или локална фибринолиза при възрастни и деца над едногодишна възраст.

Специфичните показания включват:

- кръвоизливи, причинени от обща или локална фибринолиза като:*
- менорагия и метрорагия,*
- стомашно-чревно кървене,*
- хеморагични нарушения на пикочните пътища след операции на простата или хирургически процедури, засягащи пикочните пътища,*
- операции на уши, нос, гърло (аденоидектомия, тонзилектомия, дентални екстракции),*
- гинекологични операции или нарушения от акушерски произход,*
- гръдни и коремни операции и други големи хирургически интервенции като сърдечно-съдови операции,*
- овладяване на кръвоизливи, причинени от прилагане на фибринолитично средство.*

Подробни основания за повторна оценка, предоставени от притежателя на разрешението за употреба

Един ПРУ на лекарствени продукти, съдържащи транексаминова киселина, изразява несъгласие със становището на СНМР, като фокусира основанията си за повторна оценка в следните аспекти:

- ПРУ не е убеден, че изпълнението на условие, например провеждане на фармакокинетично проучване при деца, е съществено условие за безопасна и ефективна употреба на транексаминова киселина IV при възрастни. Това ФК проучване се изисква от СНМР при процедура за сезиране по член 31 за антифибринолитичите, съдържащи аprotинин, аминокaproнова и транексаминова киселина.
- ПРУ информира по отношение на децата, че някои наскоро проведени фармакокинетични проучвания с транексаминова киселина при педиатричната популация следва да предоставят съответната информация.

Като разгледа представените данни, СНМР посочва, че провежданите ФК проучвания при деца биха предоставили ценна информация. Окончателните резултати от тези клинични изпитвания трябва да бъдат взети предвид преди да се препоръча необходимостта от нови проучвания. Следователно СНМР заключава, че към този момент не трябва да се изисква провеждане на ФК проучване като условие.

На ПРУ се напомня, че всяка нова информация за употребата на ТХА при деца се счита за ценна. Провежданите проучвания може да осигурят някои приложими ФК данни за различни възрастови слоеве и някои фармакодинамични данни, които представляват интерес. ПРУ трябва да представят тази информация на националните компетентни власти, когато окончателните резултати от проучванията са на разположение.

Основания за изменение на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи транексаминова киселина, посочени в Приложение I

Като се има предвид, че

- Комитетът взема предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за аprotинин, аминокaproнова и транексаминова киселина (вж. Приложение I).
- Комитетът взема предвид всички данни, предоставени от ПРУ в писмен вид, включително наличните данни от прегледи в литературата.
- Комитетът счита, че данните от рандомизирани клинични изпитвания и обсервационни проучвания подкрепят употребата на транексаминова киселина при пациенти, които са подложени на стоматологична или хирургична процедура или са в риск от усложнения поради кръвене.
- Комитетът взема предвид наличните научни данни, включително данните от нови проучвания върху ефикасността на ТХА. CHMP взема предвид също така профила на нежеланите лекарствени реакции, включително нови нежелани събития (някои от тях сериозни), свързани с употребата на ТХА.
- По отношение на установените сериозни ограничения в данните за ефикасност, наличните нови данни и/или съвременното медицинско познание за употребата на ТХА и като взема предвид профила на нежеланите лекарствени реакции (някои от които сериозни), свързани с употребата на ТХА, CHMP счита, че за някои от терапевтичните показания ползите не надвишават риска и поради това те трябва да бъдат премахнати.
- Комитетът счита, че информацията за продукта трябва да се актуализира. Актуализират се по-специално терапевтичните показания, за да се отрази съвременното научно познание за употребата на ТХА; други промени в информацията за продукта са: включване на дисеминирана интравазална коагулация, зрителни нарушения, включително намалено цветово възприятие, тромбоемболия, хематурия и конвулсии чрез предупреждения и препоръки.

Поради това CHMP заключава, че съотношението полза/риск за транексаминова киселина е положително при нормални условия на употреба, при условие че показанията се преработят, както следва:

Превенция и лечение на кръвоизливи, причинени от обща или локална фибринолиза при възрастни и деца над едногодишна възраст.

Специфичните показания включват:

- *кръвоизливи, причинени от обща или локална фибринолиза като:*
- *менорагия и метрорагия,*
- *стомашно-чревни кръвене,*
- *хеморагични нарушения на пикочните пътища след операции на простата или хирургически процедури, засягащи пикочните пътища,*
- *операции на уши, нос, гърло (аденоидектомия, тонзилектомия, дентални екстракции),*
- *гинекологични операции или нарушения от акушерски произход,*
- *гърдни и коремни операции и други големи хирургически интервенции като сърдечно-съдови операции,*
- *овладяване на кръвоизливи, причинени от прилагане на фибринолитично средство.*

Въз основа на гореизложеното Комитетът препоръчва промяна на условията на разрешението за употреба на лекарствените продукти, съдържащи транексаминова киселина, посочени в Приложение I, за които измененията към информацията за продуктите са посочени в приложение III към становището.

Като взема предвид подробните писмени основания за повторна оценка, предоставени от ПРУ, CHMP счита, че не са необходими допълнителни условия, за да се осигури безопасна и ефективна употреба на транексаминова киселина.