

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende tranexamsyre fremlagt af EMA

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af indbringelse af antifibrinolytika Lægemidler, der indeholder tranexamsyre (se bilag I)

Antifibrinolytika (f.eks. aprotinin, aminocaprinsyre og tranexamsyre) er en klasse af hæmostatiske midler til forebyggelse af ekscessivt blodtab. Aprotinin er et naturligt forekommende polypeptid, der er en inhibitor af proteolytiske enzymer. Det virker bredt på proteolytiske enzymer som plasmin, trypsin og kallikrein. Lysinanalogerne epsilon-aminocaprinsyre (EACA, der også benævnes aminocaprinsyre) og tranexamsyre (TXA) hæmmer mere specifikt omdannelsen af plasminogen til plasmin.

I marts 2010 indledte Tyskland en artikel 31-indbringelse med henblik på at vurdere fordele og risici ved de antifibrinolytiske lægemidler aprotinin, EACA og TXA til alle de godkendte indikationer. Markedsføringstilladelserne for aprotinin blev suspenderet, da der blev rejst betænkeligheder vedrørende dets sikkerhed ved en tidligere gennemgang i 2007. De foreløbige resultater af en randomiseret, kontrolleret klinisk undersøgelse "*Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population*" (BART) havde vist, at selvom brug af aprotinin var associeret med mindre alvorlig blødning end med nogen af sammenligningsstofferne, var der observeret højere dødelighed af alle årsager efter 30 dage hos patienter, der fik aprotinin, sammenlignet med patienter der fik andre lægemidler. Disse betænkeligheder var af lignende art som dem, der fremgik af nogle få offentliggjorte observationsundersøgelser. Markedsføringstilladelserne for EACA og TXA blev ikke berørt af den første gennemgang i 2007.

Udvalgets udtalelse er baseret på en række datakilder, herunder foreliggende data fra kliniske undersøgelser, offentliggjort litteratur, spontane indberetninger og andre data, der er indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelserne for lægemidler, der indeholder aprotinin, EACA og TXA. I oktober 2011 afholdtes et møde i en videnskabelig rådgivende gruppe (SAG) nedsat af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP), og CHMP tog gruppens standpunkter i betragtning ved denne gennemgang.

CHMP udgav separate udtalelser og konklusioner for de tre antifibrinolytika (aprotinin, EACA og TXA). Dette dokument fremlægger konklusionerne for tranexamsyre.

Tranexamsyre

Sikkerhedsprofilen for TXA har ændret sig siden lægemidlets godkendelse, og sikkerhedsdataene har akkumuleret sig over årene. Der er rapporteret om tromboemboliske hændelser, inklusive interaktion med østrogener. Akut vene- eller arterietrombose bør udgøre en kontraindikation. Det samme gælder fibrinolytiske tilstande efter dissemineret intravaskulær koagulation, undtagen hos patienter med overvejende aktivering af det fibrinolytiske system med akut alvorlig blødning. Hæmaturi og risikoen for urethral obstruktion bør også inkluderes som advarsler. Derudover er der information om kramper og synsforstyrrelser, inklusive nedsat farvesyn, som kan være alvorlige og er blevet indberettet, men disse risici er ikke medtaget i de aktuelle godkendte produktoplysninger. Tranexamsyre har også været associeret med gastrointestinale bivirkninger såsom kvalme, diarré og opkastning. Allergisk dermatitis, vaskulære forstyrrelser som f.eks. utilpashed med hypotension med eller uden bevidsthedstab og arterie- eller venetrombose samt overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, har været indberettet. Resultaterne af BART-undersøgelsen havde ikke nogen negativ indvirkning på TXA's benefit/risk-profil. Tranexamsyre har ikke tidligere været associeret med en højere dødsrisiko, og dette forblev uændret i den senere publicering af BART-undersøgelsen. CHMP identificerede, at information om dissemineret intravaskulær koagulation, synsforstyrrelser inklusive nedsat farvesyn, tromboemboli, hæmaturi og kramper bør være korrekt reflekteret i advarsler og anbefalinger i produktoplysningerne.

Tranexamsyre er en analog til lysin og har været godkendt til adskillige indikationer siden 1969. Foreliggende data fra randomiserede, kliniske undersøgelser og observationsundersøgelser, inklusive metaanalyser, blev taget i betragtning. Udover hjerteoperation fandt CHMP, at der er tilstrækkelig evidens om sikkerheden og virkningen af TXA til andre indikationer, herunder til patienter, der får foretaget dentale eller kirurgiske indgreb eller er i risiko for blødningskomplikationer. Der blev foreslået ændringer til ordlyden til visse indikationer, så de blev opdateret i forhold til den aktuelle, videnskabelige viden om anvendelse af TXA. På baggrund af de identificerede, alvorlige begrænsninger ved dataene om virkningen, foreliggende ny evidens og/eller aktuel medicinsk viden om anvendelse af TXA samt bivirkningsprofilen (af hvilke nogle bivirkninger er alvorlige) for anvendelse af TXA taget i betragtning, fandt CHMP, at nogle af disse indikationer burde slettes. Herunder er anført en liste over indikationer, for hvilke CHMP anså, at

benefit/risk-forholdet forbliver positiv.

Produktoplysningerne blev ændret for at sikre, at informationen til sundhedspersonale og patienter er opdateret. Især de terapeutiske indikationer blev opdateret for at reflektere den aktuelle, videnskabelige viden om anvendelse af TXA. Andre ændringer til produktoplysningerne var inklusion af information om dissemineret intravaskulær koagulation, synsforstyrrelser inklusive nedsat farvesyn, tromboemboli, hæmaturi og kramper i form af advarsler og anbefalinger. Den seneste kvalitetsvurdering af dokumentetskabelonerne blev taget i betragtning under dette gennemsyn.

Idet al foreliggende information om sikkerhed og virkning blev taget i betragtning, indvilgede udvalget i ændring af markedsføringstilladelsen med et benefit/risk-forhold, der blev anset som positivt, i følgende reviderede indikationer for TXA:

forebyggelse og behandling af blødning på grund af generaliseret eller lokal fibrinolyse hos voksne og børn over et år.

De specifikke indikationer er:

- blødning forårsaget af generaliseret eller lokal fibrinolyse såsom:*
- menoragi og metroragi*
- gastrointestinal blødning*
- hæmorrhagiske urinvejsforstyrrelser efter prostatakirurgi eller andre operative indgreb, der berører urinvejene*
- øre-næse-hals-kirurgi (adenomektomi, tonsillektomi, tandudtrækning)*
- gynækologiske kirurgiske indgreb og sygdomme af obstetrisk oprindelse*
- thorax- og abdominalkirurgi og andre større operative indgreb såsom kardiovaskulær kirurgi*
- behandling af blødning forårsaget af indgift af et fibrinolytisk middel.*

Detaljerede begrundelser for ny undersøgelse indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen

En indehaver af markedsføringstilladelsen til lægemidler, der indeholder tranexamsyre, var uenighed med CHMP's udtalelse og fokuserede sine begrundelser for ny undersøgelse på følgende punkter:

- Indehaveren af markedsføringstilladelsen var ikke overbevist om, at opfyldelsen af et krav, såsom udførelse af en farmakokinetisk undersøgelse af børn, var et essentielt krav i forhold til sikker og effektiv brug af tranexamsyre IV hos voksne. CHMP havde udbedt sig denne farmakokinetiske undersøgelse foretaget i artikel 31-indbringelsen om antifibrinolytika, der indeholder aprotinin, aminocaprinsyre og tranexamsyre.
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen informerede om, at for børn bør visse nyere farmakokinetiske undersøgelser af anvendelse af tranexamsyre til børn og unge kunne give relevante oplysninger.

Efter at have taget de forelagte data i betragtning bemærkede CHMP, at der er igangværende farmakokinetiske undersøgelser af børn, der kan give værdifuld information. De endelige resultater af disse kliniske undersøgelser bør tages i betragtning, inden behovet for at udføre yderligere undersøgelser anbefales. Derfor konkluderede CHMP, at udførelse af en farmakokinetisk undersøgelse ikke bør stilles som betingelse på nuværende tidspunkt.

Indehaverne af markedsføringstilladelsen mindes om, at al ny information om anvendelse af TXA til børn anses som værdifuld. De igangværende undersøgelser kan muligvis give relevante farmakokinetiske data for forskellige alderstrin samt visse farmakodynamiske data, der anses som værende af interesse. Indehaverne af markedsføringstilladelsen skal fremlægge sådanne oplysninger for de nationale kompetente myndigheder, når de endelige resultater af undersøgelserne foreligger.

Begrundelser for ændring af markedsføringstilladelserne til de i bilag I anførte lægemidler indeholdende tranexamsyre

Følgende noteres:

- Udvalget overvejede proceduren under artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for aprotinin, aminocaprinsyre og tranexamsyre (se bilag I).
- Udvalget tog alle skriftlige data fra indehaverne af markedsføringstilladelserne i betragtning, inklusive foreliggende data fra gennemgang af litteraturen.
- Udvalget tog i betragtning, at evidens fra randomiserede, kliniske undersøgelser og observationsundersøgelser understøtter anvendelse af tranexamsyre til patienter, der får foretaget dentale eller kirurgiske indgreb eller er i risiko for blødningskomplikationer.
- Udvalget tog foreliggende videnskabelige data, inklusive evidens fra nye undersøgelser, om virkningen af TXA i betragtning. CHMP tog også bivirkningsprofilen i betragtning, herunder nye bivirkninger (af hvilke nogle er alvorlige) associeret med anvendelse af TXA.
- På baggrund af de identificerede, alvorlige begrænsninger ved dataene om virkningen, foreliggende ny evidens og/eller aktuel medicinsk viden om anvendelse af TXA samt bivirkningsprofilen (af hvilke nogle bivirkninger er alvorlige) associeret med anvendelse af TXA taget i betragtning, fandt CHMP, at for visse af de terapeutiske indikationer opvejer fordelene ikke længere risiciene, og disse indikationer bør derfor slettes.
- Udvalget fandt, at produktoplysningerne bør opdateres. Især de terapeutiske indikationer blev opdateret for at reflektere den aktuelle, videnskabelige viden om anvendelse af TXA. Andre ændringer til produktoplysningerne var inklusion af information om dissemineret intravaskulær koagulation, synsforstyrrelser inklusive nedsat farvesyn, tromboemboli, hæmaturi og kramper i form af advarsler og anbefalinger.

Derfor konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for tranexamsyre er positivt under normale betingelser for anvendelse, under forudsætning af en revision af indikationerne som følger:

forebyggelse og behandling af blødning på grund af generaliseret eller lokal fibrinolyse hos voksne og børn over et år.

De specifikke indikationer er:

- *blødning forårsaget af generaliseret eller lokal fibrinolyse såsom:*
- *menoragi og metroragi*
- *gastrointestinal blødning*
- *hæmoragiske urinvejsforstyrrelser efter prostatakirurgi eller andre operative indgreb, der berører urinvejene*
- *øre-næse-hals-kirurgi (adenodektomi, tonsillektomi, tandudtrækning)*
- *gynækologiske kirurgiske indgreb og sygdomme af obstetrisk oprindelse*
- *thorax- og abdominalkirurgi og andre større operative indgreb såsom kardiovaskulær kirurgi*
- *behandling af blødning forårsaget af indgift af et fibrinolytisk middel.*

På ovenstående grundlag anbefalede udvalget ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for de i bilag 1 anførte lægemidler indeholdende tranexamsyre, for hvilke ændringerne af produktoplysningerne fremgår af bilag III til udtalelsen.

Efter at have taget de detaljerede begrundelser for ny undersøgelse indsendt skriftligt af indehaveren af markedsføringstilladelsen i betragtning, fandt CHMP, at der ikke var behov for yderligere betingelser for at garantere en sikker og effektiv anvendelse af tranexamsyre.