

Lisa II

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja traneksaamhapet sisaldavate ravimite müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Antifibrinolüütilise toimega ravimite esildise teadusliku hindamise üldkokkuvõte **Traneksaamhapet sisaldavad ravimid (vt I lisa)**

Antifibrinolüütikumid (nt aprotiniin, aminokaproonhape ja traneksaamhape) on hemostaatilise toimega ainete klass, mida kasutatakse liigse verekaotuse vältimiseks. Aprotiniin on looduslik polüpeptiid, mis pärssib proteolüütilisi ensüüme. Sellel on laiaulatuslik toime sellistele proteolüütilistele ensüümidele nagu plasmiin, trüpsiin ja kallikreiin. Plasminogeeni muutmist plasmiiniks pärssivad spetsiifiliselt lüsiini analoogid ϵ -aminokaproonhape (EACA, kasutatakse ka nimetust aminokaproonhape) ja traneksaamhape (TXA).

2010. aasta märtsis algatas Saksamaa artikli 31 kohase esildise antifibrinolüütilise toimega ravimite aprotiniini, aminokaproonhappe ning traneksaamhappe kasulikkuse ja riskide hindamiseks kõikide olemasolevate näidustuste piires. Aprotiniini müügiload peatati, kui varasema, 2007. aasta menetluse käigus tõstatati ravimi ohutuse küsimus. Randomiseeritud ja kontrollitud kliinilise uuringu „Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population“ (Vere konserveerimine antifibrinolüütikumidega: südamekirurgia patsientidel läbi viidud randomiseeritud kliiniline uuring, BART) esmased tulemused näitasid, et kuigi aprotiniini seostati kergema veritsusega kui kummagi võrdlusravimi korral, täheldati aprotiniini tarvitanud patsientidel teisi ravimeid saanud patsientidega võrreldes üldsuse suurenenemist 30 päeva lõikes. Need küsimused olid sarnased mõnes varem avaldatud vaatlusuuringus tõstatatud küsimustega. Algne 2007. aasta menetlus ei mõjutanud siiski aminokaproonhappe ja traneksaamhappe müügilubasid.

Komitee arvamust toetasid mitmed andmeallikad, sh kättesaadavad andmed, mis pärinesid kliinilistest uuringutest, spontaansetest teadetest ja avaldatud kirjandusest, ning muud aprotiniini, aminokaproonhapet või traneksaamhapet sisaldavate ravimite müügilubade hoidjate esitatud asjakohased andmed. Oktoobris 2011 toimus inimravimite komitee teadusnõuanderühma koosolek, kus avaldatud seisukohti võttis inimravimite komitee käesoleva läbivaatamise raames ka arvesse.

Inimravimite komitee esitas kolme antifibrinolüütikumi (aprotiniin, aminokaproonhape ja traneksaamhape) kohta erinevad arvamused ja järeldused. Selles dokumendis esitatakse järeldused traneksaamhappe kohta.

Traneksaamhape

Traneksaamhappe ohutusprofiil on alates müügiloo väljastamisest täienenud ja ohutusalsed andmed on kogunenud aastate jooksul. Ravimi kasutamisel on teatatud trombemboolia juhtudest, sealhulgas koostoimest östrogeenidega. Äge venoosne või arteriaalne tromboos on vastunäidustuseks ravimi kasutamisele. Sama kehtib ka tarbimiskoagulopaatiaast tingitud fibrinolüütiliste seisundite kohta, välja arvatud need juhud, mille korral on tegemist valdavalt fibrinolüütilise süsteemi aktivatsiooniga, millele lisandub äge tugev verejooks. Hoiatustena tuleb ravimiteabes välja tuua hematuuria ja ureetra obstruktsiooni oht. Teatatud võimalikud rasked kõrvalnähud on veel krampid ja nägemishäired, sealhulgas värvinägemise häired, mida ei ole aga praegu heakskiidetud ravimiteabes välja toodud. Traneksaamhapet on seostatud veel seedetrakti kõrvalnähtudega, nagu iiveldus, kõhulahtisus ja oksendamine. Veel on ravimi kasutamisel teatatud allergilisest dermatiidist, vaskulaarsetest häiretest, nagu hüpotensioon koos halva enesetundega ja koos teadvuse kaotusega või ilma, arteriaalne ja venoosne tromboos ning ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia. Kliinilise uuringu BART tulemused ei mõjutanud negatiivselt traneksaamhappe kasulikkuse ja riski profiili. Traneksaamhapet ei olnud varem seostatud suurenenud suremuse riskiga ja see ei ole muutunud ka pärast uuringu BART tulemuste avaldamist. Inimravimite komitee leidis, et teave dissemineerunud intravaskulaarse koagulatsiooni, nägemishäirete, sealhulgas värvinägemise häirete, trombemboolia, hematuuria ja krampide kohta peab olema ravimiteabes hoiatuste ja soovitusena adekvaatselt kajastatud.

Traneksaamhape on lüsiini analoog, millel on erinevatel näidustustel müügiluba juba 1969. aastast. Arvesse võeti kõiki randomiseeritud kliiniliste ja vaatlusuuringute kättesaadavaid andmeid, samuti metaanalüüsi tulemusi. Inimravimite komitee leidis, et traneksaamhappe ohutus ja efektiivsus on lisaks südamekirurgiale piisavalt tõendatud ka teiste näidustuste korral, sh patsientidel, kellele tehakse stomatoloogilisi või kirurgilisi protseduure või keda ohustavad verejooksu tüsistused. Mõnede seisundite osas pakuti välja sõnastuse muudatused, et need vastaksid tänapäevastele teaduslikele teadmistele traneksaamhappe kasutamise kohta. Efektiivsusandmetes leitud suurte puuduste, saadaolevate uute tõendite ja/või tänapäevaste meditsiiniliste teadmiste valguses traneksaamhappe kasutamise kohta ning arvestades kõrvaltoimeid (millest mõned on rasked), mida seostati traneksaamhappe kasutamisega, otsustas inimravimite komitee, et mõned neist

näidustustest tuleb tühistada. Allpool on esitatud näidustuste loetelu, mille korral inimravimite komitee leidis, et kasulikkuse ja riski suhe jääb positiivseks.

Ravimiteavet uuendati, et tagada ajakohastatud teabe jõudmine tervishoiutöötajate ja patsientideni. Eelkõige uuendati ravimi näidustusi, et need kajastaksid praeguseid teadusandmeid traneksaamhappe kasutamise kohta; peale selle lisati ravimiteabesse hoiatuste ja soovitude näol andmed dissemineerunud intravaskulaarse koagulatsiooni, nägemishäirete, sealhulgas värvinägemise häirete, trombemboolia, hematuuria ja krampide kohta. Käesoleva ülevaate ajal võeti arvesse ka viimaseid dokumentide kvaliteedi läbivaatamise malle.

Võttes arvesse kogu olemasolevat ohutus- ja efektiivsusteavet, otsustas inimravimite komitee kinnitada müügiloo tingimuste muutmise ja leidis, et traneksaamhappe kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne järgmistel läbivaadatud näidustustel:

Süsteemsest või lokaalsest fibrinolüüsist tingitud verejooksude ennetus ja ravi täiskasvanutel ja vähemalt 1-aastastel lastel.

Spetsiifiliste näidustuste hulka kuuluvad:

- *süsteemsest või lokaalsest fibrinolüüsist tingitud verejooks, nt:*
- *menorraagia ja metrorraagia,*
- *seedetrakti verejooks,*
- *eesnäärmeoperatsiooni või kuseteede kirurgiliste protseduuride tagajärjel tekkinud hemorraagilised kuseteede häired,*
- *kõrva-nina-kurgupiirkonna operatsioonid (adenoidektoomia, tonsillektoomia, hamba ekstraktsioon)*
- *günekoloogilised operatsioonid või sünnitusega seotud häired,*
- *rindkere- ja abdominaalkirurgia ning muud olulisemad kirurgilised protseduurid (nt kardiovaskulaarsed operatsioonid),*
- *fibrinolüütilise ravimi manustamisest tekkinud verejooksude ravi.*

Müügiloo hoidja esitatud üksikasjalikud põhjendused otsuse taasläbivaatamiseks

Üks traneksaamhappe sisaldavate ravimite müügiloo hoidja ei nõustunud inimravimite komitee arvamusega, keskendudes oma otsuse ümbervaatamise taotluses eelkõige kahele asjaolule:

- müügiloo hoidja ei olnud veendunud, et müügiloo tingimuste täitmine, näiteks farmakokineetilise uuringu läbiviimine lastel, teeniks intravenoosselt manustatava traneksaamhappe ohutu ja efektiivse kasutamise huve täiskasvanutel. Nimetatud farmakokineetilist uuringut oli inimravimite komitee nõudnud aprotiniini, aminokaproonhappe ja traneksaamhappe sisaldavate antifibrinolüütikumide artikli 31 esildises;
- müügiloo hoidja teatas inimravimite komiteele, et mõned hiljutised lastel traneksaamhappega läbi viidud uuringud peaksid andma nõutava teabe laste kohta.

Pärast tutvumist esitatud andmetega märkis inimravimite komitee, et traneksaamhappega on käimas farmakokineetilised uuringud lastel, mis võivad anda väärtuslikku teavet. Enne lisauuringute läbiviimise soovitamist tuleb tutvuda nimetatud uuringute tulemustega. Seetõttu otsustas inimravimite komitee, et farmakokineetilise uuringu läbiviimine ei ole antud ajahetkel vajalik.

Inimravimite komitee tuletab müügiloo hoidjatele meelde, et mis tahes uus teave traneksaamhappe kasutamise kohta lastel on väärtuslik. Käimasolevad uuringud võivad anda huvipakkuvaid ja asjakohaseid farmakokineetilisi andmeid laste erinevates vanuserühmades, aga ka mõningaid farmakodünaamilisi andmeid. Müügiloo hoidjad peavad nende uuringute andmed edastama riiklikele pädevatele asutustele pärast uuringute lõpptulemuste teatavaks saamist.

I lisas loetletud traneksaamhapet sisaldavate ravimite müügilubade muutmise alused

Arvestades, et:

- inimravimite komitee vaatas läbi direktiivi nr 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise aprotiniini, aminokaproonhappe ja traneksaamhappe kohta (vt I lisa);
- inimravimite komitee võttis arvesse kõiki müügilubade hoidjate esitatud kirjalikke andmeid, sealhulgas avaldatud kirjandusest pärit andmeid;
- inimravimite komitee leidis, et randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja vaatlusuuringutest pärit tõendusmaterjal toetab traneksaamhappe kasutamist patsientidel, kellele tehakse stomatoloogilisi või kirurgilisi protseduure või keda ohustavad verejooksu tüsistused;
- inimravimite komitee võttis arvesse olemasolevaid teadusandmeid, sealhulgas uutest uuringutest pärinevaid tõendeid traneksaamhappe efektiivsuse kohta. Inimravimite komitee arvestas ka traneksaamhappe kõrvaltoimete profiili, sealhulgas uusi kõrvalnähte (millest mõned on rasked), mida seostati traneksaamhappe kasutamisega;
- efektiivsusandmetes leitud tõsiste puuduste, saadaolevate uute tõendite ja/või praeguste meditsiiniliste teadmiste valguses traneksaamhappe kasutamise kohta ning arvestades kõrvaltoimeid (millest mõned olid tõsised), mida seostati traneksaamhappe kasutamisega, leidis inimravimite komitee, et mõnedel nendest terapeutilistest näidustustest ei kaalu kasulikud toimed enam riske üles ja seetõttu tuleb need kõrvale jätta;
- inimravimite komitee leidis, et ravimiteavet tuleb uuendada. Eelkõige uuendati terapeutilisi näidustusi, et need kajastaksid ajakohaseid teadusandmeid traneksaamhappe kasutamise kohta; teised muutused ravimiteabes kujutasid endast hoiatuste ja soovitude näol andmete lisamist dissemineerunud intravaskulaarse koagulatsiooni, nägemishäirete, sealhulgas värvinägemise häirete, trombemboolia, hematuuria ja krampide kohta.

Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et traneksaamhappe riski ja kasulikkuse tasakaal on normaalsete kasutustingimuste korral positiivne järgmistel läbivaadatud näidustustel:

Süsteemsest või lokaalsest fibrinolüüsist tingitud verejooksude ennetus ja ravi täiskasvanutel ja vähemalt 1-aastastel lastel.

Spetsiifiliste näidustuste hulka kuuluvad:

- süsteemsest või lokaalsest fibrinolüüsist tingitud verejooks, nt:
 - menorraagia ja metrorraagia,
 - seedetrakti verejooks,
 - eesnäärmeoperatsiooni või kuseteede kirurgiliste protseduuride tagajärjel tekkinud hemorraagilised kuseteede häired,
 - kõrva-nina-kurgupiirkonna operatsioonid (adenoidektoomia, tonsillektoomia, hamba ekstraktsioon)
 - ginekoloogilised operatsioonid või sünnitusega seotud häired,
 - rindkere- ja abdominaalkirurgia ning muud olulisemad kirurgilised protseduurid (nt kardiovaskulaarsed operatsioonid),
 - fibrinolüütilise ravimi manustamisest tekkinud verejooksude ravi.

Eeltoodu alusel soovib komitee muuta I lisas nimetatud traneksaamhapet sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi. Ravimiteabe muudatused on esitatud komitee arvamuse III lisas.

Pärast tutvumist müügiloa hoidja kirjalikult esitatud üksikasjalike põhjendustega otsuse taasläbivaatamiseks otsustas inimravimite komitee, et lisatingimuste seadmine traneksaamhappe ohutu ja efektiivse kasutamise tagamiseks ei ole vajalik.