

Liite II

**Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja
perusteet traneksaamihappoa sisältävien
lääkevalmisteiden myyntilupien ehtojen muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä lausuntomenettelyssä toteutetusta tieteellisestä arvioinnista, joka koskee fibrinolyysia estäviä aineita sisältäviä lääkevalmisteista
Traneksaamihappoa sisältävät lääkevalmisteet (ks. liite I)

Fibrinolyysia estävät aineet (esim. aprotiniini, aminokapronihappo ja traneksaamihappo) muodostavat hemostaattisten aineiden luokan. Näitä aineita käytetään estämään liiallista verenhukkaa. Aprotiniini, luonnossa esiintyvä polypeptidi, on proteolyyttisten entsyymien estäjä. Sillä on laaja vaikutus proteolyyttisiin entsyymeihin, kuten plasmiiniin, trypsiiniin ja kallikreiniiniin. Lysiinianalogit epsilon-aminokapronihappo (EACA, johon viitataan myös nimellä aminokapronihappo) ja traneksaamihappo (TXA) ehkäisevät spesifisemmin plasminogeenin muuntumista plasmiiniksi.

Saksa käynnisti maaliskuussa 2010 31 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn fibrinolyysia estävien lääkeaineiden (aprotiniinin, EACA:n ja TXA:n) hyötyjen ja riskien arvioimiseksi kaikissa niiden hyväksytyissä käyttöaiheissa. Aprotiniinin myyntiluvat peruutettiin tilapäisesti, kun sen turvallisuutta koskevia huolenaiheita tuotiin esille aikaisemmassa arvioinnissa vuonna 2007. Alustavat tulokset satunnaistetusta kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta "Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population" (BART) (veren säästäminen antifibrinolyttien avulla: satunnaistettu tutkimus sydänleikkauspotilailla) olivat osoittaneet, että vaikka aprotiniinin käyttöön liittyi vähemmän vakavaa verenvuotoa kuin kummankaan vertailuvalmisteen käyttöön, 30 päivän kohdalla oli havaittu mistä tahansa syystä aiheutuvan kuolleisuuden lisääntymistä niillä potilailla, jotka saivat aprotiniinia, verrattuna muihin lääkkeitä käyttäviin potilaisiin. Nämä huolenaiheet olivat samantyyppisiä kuin joissakin julkaistuissa havaintotutkimuksissa. Alkuperäinen vuoden 2007 arviointi ei vaikuttanut EACA:n ja TXA:n myyntilupiin.

Useat tietolähteet vaikuttivat komitean lausuntoon. Näitä olivat mm. kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot, julkaistu kirjallisuus, spontaanit ilmoitukset ja muut tiedot, joita aprotiniinia, EACA:ta tai TXA:ta sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijat toimittivat. Lääkevalmistekomitean (CHMP) tieteellisen neuvoo-antavan ryhmän (SAG) kokous pidettiin lokakuussa 2011, ja CHMP otti huomioon sen näkemykset tätä arviointia laatiessaan.

Lääkevalmistekomitea antoi erilliset lausunnot ja johtopäätökset kolmesta fibrinolyysia estävästä aineesta (aprotiniini, EACA ja TXA). Tässä asiakirjassa esitetään traneksaamihappoa koskevat johtopäätökset.

Traneksaamihappo

TXA:n turvallisuusprofiili on kehittynyt myyntiluvan saamisen jälkeen, ja vuosien kuluessa on kertynyt turvallisuutta koskevaa tietoa. Tromboembolisia tapahtumia, mukaan luettuna yhteisvaikutusta estrogeenien kanssa, on raportoitu. Akuutin valtimo- tai laskimotukoksen pitäisi olla vasta-aihe. Sama koskee konsumptiokoagulopatian jälkeisiä fibrinolyttisiä tiloja lukuun ottamatta niitä, joissa on vallitsevana fibrinolyttisen järjestelmän aktivoituminen akuutin vakavan verenvuodon yhteydessä. Myös hematuriaa ja virtsaputken tukoksen riskiä tulee pitää varoituksina. Lisäksi kouristuksia ja näköhäiriöitä, mukaan lukien heikentynyt värinäkö, koskevat tiedot ovat haittatapahtumia, jotka ovat mahdollisesti vakavia ja joihin on raportoitu, mutta näitä riskejä ei ole huomioitu nykyisissä hyväksytyissä valmistetiedoissa. Traneksaamihappoon on yhdistetty myös suolistoon liittyviä haittatapahtumia, kuten pahoinvointia, ripulia ja oksentelua. Allergisia ihoreaktioita, verisuonihäiriöitä, kuten matalaan verenpaineeseen liittyvä pahoinvointi, johon voi liittyä tajunnan menettäminen ja laskimo- tai valtimotukos, ja yliherkkyysoireita, mukaan luettuna anafylaksiaa, on raportoitu. BART-tutkimuksen tulokset eivät vaikuttaneet TXA:n hyöty-riskiprofiiliin kielteisesti. Traneksaamihappoon ei ollut aiemmin yhdistetty lisääntynyttä kuolleisuuden riskiä, eikä tämä ole muuttunut BART-tutkimuksen julkaisun jälkeen. CHMP totesi, että disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota, näköhäiriöitä, mukaan lukien heikentynyt värinäkö, tromboemboliaa, hematuriaa ja kouristuksia koskevien tietojen tulisi näkyä asianmukaisesti valmistetiedoissa olevissa varoituksissa ja suosituksissa.

Traneksaamihappo on lysiinianalogi, joka on hyväksytty useisiin käyttöaiheisiin vuodesta 1969 alkaen. Huomioon otettiin tiedot satunnaistetuista kontrolloiduista tutkimuksista ja havaintotutkimuksista ja meta-analyysistä. CHMP katsoi, että TXA:n turvallisuudesta ja tehokkuudesta on riittävästi tietoa sydänleikkauksen lisäksi muista käyttöaiheista myös potilailla, jotka ovat menossa hammaslääketieteelliseen tai kirurgiseen toimenpiteeseen tai joilla on verenvuodon aiheuttamien komplikaatioiden riski. Joidenkin tilojen osalta sanamuotoon esitettiin

muutoksia, jotta ne vastaisivat tämänhetkistä tieteellistä tietämystä TXA:n käytöstä. Tehoa koskevien tietojen havaittujen merkittävien rajoitusten, käytettävissä olevan uuden todistusaineiston ja/tai nykyisen TXA:n käyttöä koskevaan lääketieteellisen tietämyksen nojalla ja ottaen huomioon TXA:n käyttöön liittyvän haittavaikutusprofiiliin (joista osa on vakavia), CHMP katsoi, että jotkin käyttöaiheista tulee poistaa. Seuraavassa on luettelo käyttöaiheista, joissa CHMP katsoi hyöty-riskisuhteen olevan edelleen suotuisa.

Valmistetietoja muokattiin, jotta voitaisiin varmistaa, että terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden saatavilla olevat tiedot ovat ajan tasalla. Erityisesti käyttöaiheita muokattiin vastaamaan TXA:n käyttöä koskevaa tämänhetkistä tieteellistä tietämystä; muita valmistetietojen muutoksia olivat disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota, näköhäiriöitä, mukaan lukien heikentynyt värinäkö tromboemboliaa, hematuriaa ja kouristuksia koskevien tietojen sisällyttäminen varoituksina ja suosituksina. Asiakirjamallien viimeisin laaduntarkastus otettiin huomioon tämän arvioinnin aikana.

Ottaen huomioon kaikki saatavilla olevat tiedot turvallisuudesta ja tehosta komitea oli yhtä mieltä myyntiluvan muuttamisesta, koska riski-hyötysuhdetta pidettiin suotuisana TXA:n seuraavissa, tarkistetuissa käyttöaiheissa:

Yleisestä tai paikallisesta fibrinolyysistä johtuvien verenvuotojen ehkäisy ja hoito aikuisilla ja vähintään yksivuotiailla lapsilla.

Spesifisiin käyttöaiheisiin kuuluvat:

- yleisestä tai paikallisesta fibrinolyysistä johtuva verenvuoto, kuten:

- menorragia ja metrorragia

- mahan ja suoliston verenvuoto

- hemorragiset virtsateiden häiriöt, jotka liittyvät eturauhasleikkaukseen tai virtsateiden kirurgisiin toimenpiteisiin

- korva/nenä/kuurkkuleikkaus (adenoidektomia, tonsillektomia, hampaan poistot,

- gynekologinen leikkaus tai synnytykseen liittyvät häiriöt

- thorax- ja vatsakirurgia ja muut suuret kirurgiset interventiot, kuten kardiovaskulaarinen leikkaus

- fibrinolyttisen lääkkeen annosta johtuvan verenvuodon hoito.

Myyntiluvan haltijan toimittamat yksityiskohtaiset perusteet uudelleenarvioinnille

Yksi traneksaamihappoa sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltija ilmoitti eriävän mielipiteensä lääkevalmistekomitean lausunnosta ja perusteli uudelleenarvioinnin tarvetta seuraavilla seikoilla:

- Myyntiluvan haltija ei ollut vakuuttunut, että esimerkiksi farmakokineettisen tutkimuksen tekeminen olisi olennainen edellytys laskimonsisäisen traneksaamihapon turvalliselle ja tehokkaalle käytölle aikuisilla. CHMP oli pyytänyt farmakokineettistä tutkimusta 31 artiklan mukaisessa lausuntomenettelyssä lääkevalmisteista, jotka sisältävät seuraavia fibrinolyysia estäviä aineita: aprotiniini, aminokapronihappo ja traneksaamihappo.

- Myyntiluvan haltija ilmoitti, että lasten osalta oleellisia tietoja on määrä saada joistakin pediatriassa potilaspopulaatiossa suoritetuista viimeaikaisista farmakokineettisistä tutkimuksista.

Esitettyjen tietojen arvioinnin jälkeen CHMP totesi, että meneillään on lapsiin kohdistuvia farmakokineettisiä tutkimuksia, joista voidaan saada arvokasta tietoa. Näiden kliinisten tutkimusten lopulliset tutkimustulokset on otettava huomioon ennen lisätutkimusten tarpeen suositamista. Näin ollen CHMP päätti, ettei farmakokineettistä tutkimusta pyydetä myyntiluvan ehtona tässä vaiheessa.

Myyntiluvan haltijoita muistutetaan siitä, että kaikkia uusia tietoja TXA:n käytöstä lapsilla pidetään arvokkaina. Meneillään olevista tutkimuksista voidaan saada olennaisia farmakokineettisiä tietoja eri ikäluokassa sekä hyödyllisiä farmakodynaamisia tietoja. Myyntiluvan haltijoiden tulee esittää nämä tiedot kansallisille toimivaltaisille viranomaisille, kun tutkimusten lopulliset tulokset ovat saatavilla.

Perusteet liitteessä I lueteltujen traneksaamihappoa sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- komitea toteutti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn aprotiniinin, aminokapronihapon ja traneksaamihapon osalta (katso liite I)
- komitea arvioi kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat kirjalliset tiedot, mukaan lukien saatavissa olevat kirjallisuuskatsausten tiedot
- komitea katsoi, että satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista ja havaintotutkimuksista saatu näyttö tukee traneksaamihapon käyttöä potilailla, jotka ovat menossa hammaslääketieteelliseen tai kirurgiseen toimenpiteeseen tai joilla on verenvuodon aiheuttamien komplikaatioiden riski
- komitea arvioi kaikki saatavissa olevat TXA:n tehokkuutta koskevat tieteelliset tiedot, mukaan lukien uusista tutkimuksista saatu todistusaineisto, ja otti huomioon TXA:n käyttöön liittyvän haittavaikutusprofiilin ja uudet haittatapahtumat (joista osa on vakavia)
- Tehoa koskevien tietojen havaittujen merkittävien rajoitusten, käytettävissä olevan uuden todistusaineiston ja/tai nykyisen TXA:n käyttöä koskevaan lääketieteellisen tietämyksen nojalla ja ottaen huomioon TXA:n käyttöön liittyvän haittavaikutusprofiilin (joista osa on vakavia), CHMP katsoi, että joissakin käyttöaiheissa hyödyt eivät ole enää riskejä suuremmat, minkä vuoksi ne tulee poistaa.
- komitea katsoi, että valmistetiedot tulee päivittää; erityisesti käyttöaiheita muokattiin vastaamaan TXA:n käyttöä koskevaa tämänhetkistä tieteellistä tietämystä; muita tuotetietojen muutoksia olivat disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota, näköhäiriöitä, heikentynyttä värinäköä, tromboemboliaa, sekä hematuriaa ja kouristuksia koskevien tietojen sisällyttäminen niihin varoituksina ja suosituksina.

Näin ollen CHMP katsoi, että traneksaamihapon riski-hyötysuhde on suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa, kun käyttöaiheita tarkistetaan seuraavasti:

yleisestä tai paikallisesta fibrinolyysistä johtuvien verenvuotojen ehkäisy ja hoito aikuisilla ja vähintään yksivuotiailla lapsilla.

Spesifisiin käyttöaiheisiin kuuluvat:

- yleisestä tai paikallisesta fibrinolyysistä johtuva verenvuoto, kuten:

- menorragia ja metrorragia

- mahan ja suoliston verenvuoto

- hemorragiset virtsateiden häiriöt, jotka liittyvät eturauhasleikkaukseen tai virtsateiden kirurgisiin toimenpiteisiin

- korva/nenä/kurkkuleikkaus (adenoidektomia, tonsillektomia, hampaan poistot)

- gynekologinen leikkaus tai synnytykseen liittyvät häiriöt

- thorax- ja vatsakirurgia ja muut suuret kirurgiset interventiot, kuten kardiovaskulaarinen leikkaus

- fibrinolyttisen aineen annosta johtuvan verenvuodon hoito.

Edellä esitettyjen seikkojen nojalla komitea suosittelee liitteessä I esitettyjen traneksaamihappoa sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtojen muuttamista. Valmistetietojen muutokset on esitetty lausunnon liitteessä III.

Käsiteltyään myyntiluvan haltijan kirjallisesti toimittamat uudelleenarvioinnin yksityiskohtaiset perusteet CHMP katsoi, ettei traneksaamihapon turvallisen ja tehokkaan käytön varmistaminen edellytä lisäehtoja.