

## **II. melléklet**

**Az EMA által beterjesztett tudományos következtetések és a tranexámsav-tartalmú gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyében foglalt feltételek módosításának indoklása**

## **Tudományos következtetések**

### **Az antifibrinolitikumokra vonatkozó betérjesztés tudományos értékelésének átfogó összefoglalása**

#### **Tranexámsav-tartalmú gyógyszerkészítmények (lásd I. melléklet)**

Az antifibrinolitikumok (pl. aprotinin, aminokapronsav és tranexámsav) a túlzott vérvesztés megelőzésére használt hemosztatikus készítmények egyik csoportja. Az aprotinin, egy természetesen előforduló polipeptid, a fehérjebontó enzimek egyik inhibitora. Átfogó hatást fejt ki az olyan fehérjebontó enzimekre, mint például a plazmin, tripszin vagy kallikrein. A lizin-analógok, az epszilon-aminokapronsav (EACA vagy aminokapronsav) és a tranexámsav (TXA), elsősorban a plazminogén plazminná történő átalakítását gátolják.

2010. márciusában Németország a 31. cikk értelmében betérjesztést nyújtott be az aprotinin, EACA és TXA antifibrinolitikus készítményekkel összefüggő előnyök és kockázatok értékelésére, azok valamennyi jóváhagyott javallatában. Az aprotinin forgalomba hozatali engedélyét a 2007-ben végzett ellenőrzés során a készítmény biztonságossága kapcsán felmerült aggályok miatt felfüggesztették. Egy randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat („Vérkonzerválás antifibrinolitikumokkal: szívűtéten átesett populáción végzett randomizált vizsgálat” (Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population), BART vizsgálat) előzetes eredményei arra utalnak, hogy bár az aprotinin alkalmazása kevésbé súlyos vérzéssel járt együtt, mint az összehasonlító készítmények bármelyike, az aprotininnel kezelt betegeknek a 30 napos, bármilyen oknak tulajdonítható halálozás nagyobb volt, mint az egyéb gyógyszereket szedő betegeknek. Ezek az eredmények megerősítették a néhány közzétett megfigyeléses vizsgálatban jelzett aggályokat. Az EACA és a TXA forgalomba hozatali engedélyét nem befolyásolta az eredeti 2007-es felülvizsgálat.

A Bizottság véleményét számos adatforrásra, többek között a klinikai vizsgálatokból, a közzétett szakirodalomból, spontán jelentésekből származó adatokra, illetve az aprotinin, EACA- vagy TXA-tartalmú gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott egyéb adatokra támaszkodva alakította ki. 2011 októberében sor került a CHMP tudományos tanácsadó csoportjának (TTCS) ülésére, amelynek véleményét a CHMP figyelembe vette a felülvizsgálat során.

A CHMP külön véleményeket és következtetéseket adott ki a három antifibrinolitikummal (aprotinin, EACA és TXA) kapcsolatban. Ez a dokumentum a tranexámsavval kapcsolatos következtetéseket ismerteti.

#### **Tranexámsav**

Az engedélyezése óta megfelelően kialakult a TXA biztonságossági profilja, és az évek során jelentős számú biztonságossági adat gyűlt össze. Tromboembóliás eseményekről, így az ösztrogénekkel való kölcsönhatásról számoltak be. Az akut vénás vagy artériás trombózis ellenjavallatnak tekintendő. Ugyanez vonatkozik a felhasználódásos (consumptiós) koagulopátiát követően kialakult fibrinolitikus állapotokra is, kivéve a fibrinolitikus rendszer elsődleges aktivációjával járó súlyos akut vérzést. A figyelmeztetések között szerepeltetni kell a hematóriát és a húgycső-elzáródás kockázatát. Ezen kívül a görcsökre és látászavarokra, így a színlátás károsodására vonatkozó tudnivalók nem kívánatos események, amelyek súlyosak lehetnek, és amelyek előfordulásáról beszámoltak, de ezek a kockázatok mégsem szerepelnek a jelenlegi engedélyezett terméktájékoztatóban. A tranexámsav emésztőrendszeri nem kívánatos eseményekkel, így hányinger, hasmenés és hányás előfordulásával is összefüggésbe hozható. Beszámoltak allergiás dermatitisz, érrendszeri problémák, így alacsony vérnyomással járó rosszullét eszméletvesztéssel vagy anélkül, valamint artériás vagy vénás trombózis, túlérzékenységi reakciók, így anafilaxia előfordulásáról. A BART vizsgálat eredményei nem befolyásolták kedvezőtlenül a TXA előny-kockázat profilját. A tranexámsavat korábban nem hozták összefüggésbe a halálozás megnövekedett kockázatával, és ez a BART vizsgálat közzététele után sem változott. A CHMP megállapította, hogy a disszeminált intravaszkuláris koagulációra, látászavarokra (ideértve a színlátás károsodását is), tromboembóliára, hematóriára és görcsökre vonatkozó információkat figyelmeztetések és ajánlások formájában megfelelő módon ismertetni kell a terméktájékoztatókban.

A tranexámsav egy lizin-analóg, amely 1969 óta több indikációban is engedélyezett. A randomizált klinikai vizsgálatokban és a megfigyeléses vizsgálatokban kapott adatokat (ideértve a metaanalíziseket) figyelembe vették. A CHMP úgy véli, hogy a szívsebészet mellett más javallatokban is elegendő bizonyíték áll rendelkezésre a TXA biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan, beleértve a fogászati vagy sebészeti eljárásokon áteső betegeket, illetve azokat is,

akik a vérzés okozta szövődmények kockázatának vannak kitéve. Egyes állapotok vonatkozásában a megfogalmazás módosítását javasolták, annak érdekében, hogy a szöveg megfeleljen a TXA alkalmazásával kapcsolatos jelenlegi tudományos ismereteknek. A hatásossággal kapcsolatos adatok jelentős korlátait, a TXA alkalmazásával kapcsolatosan rendelkezésre álló új bizonyítékokat és/vagy jelenlegi orvosi ismereteket figyelembe véve, és mérlegelve a TXA alkalmazásával összefüggő mellékhatás profil (amelyek némelyike súlyos), a CHMP úgy vélte, hogy néhány indikáció törölendő. Azokat az indikációkat, amelyek esetében a CHMP úgy vélte, hogy az előny-kockázat profil továbbra is pozitív, az alábbiakban soroljuk fel.

A terméktájékoztatót úgy módosították, hogy az egészségügyi szakemberek és a betegek a legújabb információkat kapják meg. Különösen a terápiás indikációk részt frissítették, a TXA alkalmazásával kapcsolatos jelenlegi tudományos ismertek tükrében. Ezen kívül a terméktájékoztató módosítása között szerepelt a disszeminált intravaszkuláris koagulációra, látászavarokra, tromboembóliára, hematóriára és görcsökre vonatkozó információk ismertetése figyelembevétele és ajánlások formájában. A felülvizsgálat során figyelembe vették a dokumentumsablonok legutóbbi minőségellenőrzését is.

A biztonságossággal és hatásossággal kapcsolatban rendelkezésre álló információkat figyelembe véve, a Bizottság beleegyezését adta a forgalomba hozatali engedély módosításához, mivel a kockázatok és az előnyök arányát kedvezőnek találta a TXA alábbi módosított javallataiban:

*A helyi vagy általános fibrinolízis okozta vérzés megelőzése és kezelése felnőtteknél és gyermekeknél egy éves korral kezdődően.*

*A speciális javallatok közé tartoznak az alábbiak:*

- Helyi vagy általános fibrinolízis okozta vérzés, mint például:*
- Menorrhágia és metrorrhágia,*
- Gyomor-bélrendszeri vérzés,*
- Vérzéses húgyúti betegségek, továbbá a prosztataaműtét vagy a húgyutakat érintő sebészeti eljárások,*
- Fül-, orr- és gégeészeti műtét (adenoidektómia, tonsillektómia, foghúzás),*
- Nőgyógyászati műtét vagy szüléssel összefüggő betegségek,*
- Mellkasi vagy hasi műtét, egyéb jelentős sebészeti beavatkozás, így például kardiovaszkuláris műtét,*
- Fibrinolitikus készítmény alkalmazásának tulajdonítható vérzés kezelése.*

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, az ismételt vizsgálatra vonatkozó részletes indoklás**

Az egyik tranexámsav-tartalmú gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyének jogosultja egyet nem értését fejezte ki a CHMP véleményével kapcsolatban, a következő pontokra vonatkozó ismételt vizsgálat indoklására hivatkozva:

- A forgalomba hozatali engedély jogosultja nincs meggyőződve arról, hogy az olyan feltétel teljesítésének, mint például a farmakokinetikai vizsgálat elvégzése gyermekek körében, valóban alapvető követelménynek kellene lennie az iv. tranexámsav felnőtteknél történő, biztonságos és hatékony alkalmazásához. Ezt a PK vizsgálatot a CHMP kérte az aprotinint, aminokapronsavat és tranexámsavat tartalmazó antifibrinolitikumokkal kapcsolatos 31. cikk szerinti betérjesztés keretében.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultja tájékoztatott arról, hogy a gyermekek vonatkozásában releváns adatokkal szolgálnak a tranexámsav gyermekpopulációban közelmúltban elvégzett farmakokinetikai vizsgálatai.

A benyújtott adatokat mérlegelve a CHMP megjegyezte, hogy jelenleg folynak PK vizsgálatok gyermekek körében, amelyek értékes információkkal szolgálhatnak. Ezen klinikai vizsgálatok végeredményeit figyelembe kell venni a további vizsgálatok szükségességének ajánlása előtt. Ezért a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy jelenleg nem írja elő feltételként a PK vizsgálat elvégzését.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjait emlékeztették arra, hogy a TXA gyermekeknél történő alkalmazására vonatkozóan minden új információ értékes. A folyamatban lévő vizsgálatok releváns PK adatokkal szolgálhatnak a különböző korcsoportokban, valamint olyan farmakodinámiás adatokkal is, amelyek érdekesek lehetnek. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak be kell nyújtaniuk ezeket az információkat az országos illetékes hatóságokhoz, amikor a vizsgálatok végleges eredményei megszületnek.

## **Az I. mellékletben felsorolt, tranexámsav-tartalmú gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélye módosításának indoklása**

Tekintettel arra, hogy:

- A Bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében az aprotininre, aminokapronsavra és tranexámsavra vonatkozóan indított eljárást (lásd I. melléklet).
- A Bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott összes adatot, beleértve a szakirodalom áttekintése alapján kapott adatokat is.
- A Bizottság megállapította, hogy a randomizált klinikai vizsgálatokban és a megfigyeléses vizsgálatokban kapott adatok megerősítik a tranexámsav használatát fogászati vagy sebészeti eljárásokon áteső betegeknél, illetve azon betegeknél, akik a vérzés okozta szövődmények kockázatának vannak kitéve.
- A Bizottság mérlegelte a TXA hatásosságával kapcsolatban rendelkezésre álló tudományos adatokat, így az új vizsgálatokból származó bizonyítékokat is. A CHMP mérlegelte a mellékhatás profilját is, beleértve a TXA alkalmazásával összefüggő új nem kívánatos eseményeket (amelyek némelyike súlyos).
- A hatásossággal kapcsolatos adatok jelentős korlátait, a TXA alkalmazásával kapcsolatosan rendelkezésre álló új bizonyítékokat és/vagy jelenlegi orvosi tudást figyelembe véve és mérlegelve a TXA alkalmazásával összefüggő mellékhatás profilját (amelyek némelyike súlyos), a CHMP úgy vélte, hogy néhány terápiás indikáció esetében az előnyök nem haladják meg a kockázatokat és ezért azok törölendők.
- A Bizottság úgy vélte, hogy a terméktájékoztatót aktualizálni kell. Különösen a terápiás indikációk részt frissítették, a TXA alkalmazásával kapcsolatos jelenlegi tudományos ismertek tükrében. Ezen kívül a terméktájékoztató módosítása között szerepelt a disszeminált intravaszkuláris koagulációra, látászavarokra, tromboembóliára, hematuriára és görcsökre vonatkozó információk ismertetése figyelmeztetések és ajánlások formájában.

Ezért a CHMP megállapította, hogy a tranexámsav előny-kockázat profilja rendes felhasználási feltételek mellett kedvező a javallatok alábbi módosítása mellett:

*a helyi vagy általános fibrinolízis okozta vérzés megelőzése és kezelése felnőtteknél és gyermekeknél egy éves korral kezdődően.*

*A speciális javallatok közé tartoznak az alábbiak:*

*- Helyi vagy általános fibrinolízis okozta vérzés, mint például:*

*- Menorrhágia és metrorrhágia,*

*- Gyomor-bélrendszeri vérzés,*

*- Vérzéses húgyúti betegségek, továbbá a prosztataaműtét vagy a húgyutakat érintő sebészeti eljárások,*

*- Fül-, orr- és gégeszeti műtét (adenoidektómia, tonsillektómia, foghúzás),*

*- Nőgyógyászati műtét vagy szüléssel összefüggő betegségek,*

*- Mellkasi vagy hasi műtét, egyéb jelentős sebészeti beavatkozás, így például kardiovaszkuláris műtét,*

*- Fibrinolitikus készítmény alkalmazásának tulajdonítható vérzés kezelése.*

A fentiek alapján a Bizottság az I. mellékletben foglalt tranexámsav-tartalmú gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedélyében foglalt feltételek módosítását javasolja a terméktájékoztatóknak a vélemény III. mellékletében foglalt módosítása mellett.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által írásban benyújtott, ismételt vizsgálatra vonatkozó részletes indoklás mérlegelése után a CHMP úgy vélte, hogy a tranexámsav biztonságos és hatékony alkalmazásának biztosításához további feltételek előírása nem szükséges.