

II priedas

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas keisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra traneksamo rūgšties, rinkodaros teisių sąlygas

Mokslinės išvados

Kreipimosi dėl antifibrinolitinių vaistinių preparatų mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra traneksamo rūgšties

Antifibrinolitiniai vaistai (pvz., aprotininas, aminokaprono rūgštis ir traneksamo rūgštis) – tai hemostatinių medžiagų, kurios vartojamos siekiant išvengti pernelyg gausaus kraujavimo, grupė. Aprotininas, natūralus polipeptidas, yra proteolitinių fermentų inhibitorius. Jo poveikis proteolitiniams fermentams, tokiems kaip plazminas, tripsinas ir kalikreinas, yra plataus spektro. Konkrečiau, lizino analogai – epsilon-aminokaprono rūgštis (dar vadinama aminokaprono rūgštimi, EACA) ir traneksamo rūgštis (TXA) – slopina plazminogeno vartimą plazminu.

2010 m. kovo mėn. Vokietija, vadovaudamasi 31 straipsniu, kreipėsi į Europos vaistų agentūrą, kad būtų įvertintas antifibrinolitinių vaistų aprotinino, EACA ir TXA naudos ir rizikos santykis pagal visas patvirtintas jų indikacijas. Aprotinino rinkodaros teisių galiojimas sustabdytas 2007 m., per ankstesnę peržiūros procedūrą, iškilus abejonų dėl jo saugumo. Preliminarūs atsitiktinės atrankos kontroliuojamo klinikinio tyrimo „Kraujavimo stabdymas antifibrinolitinių vaistais: pacientų, kuriems atlikta širdies operacija, atsitiktinės atrankos tyrimas“ (angl. *Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population*, BART) rezultatai parodė, kad vartojant aprotiną, kraujavimas buvo ne toks stiprus kaip vartojant palyginamuosius vaistus, tačiau 30 dienų mirtingumo dėl įvairių priežasčių rodiklis aprotiną vartojusių pacientų grupėje buvo didesnis nei tarp vartojusių kitus vaistus. Panašių nerimą keliančių duomenų gauta ir atliekant kelis kitus paskelbtus stebimuosius tyrimus. Ši pirminė 2007 m. peržiūra neturėjo įtakos EACA ir TXA rinkodaros teisėms.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) nuomonė pagrįsta keliais duomenų šaltiniais, įskaitant turimus klinikinių tyrimų duomenis, paskelbtos literatūros informaciją, spontaniškus pranešimus ir kitus duomenis, kuriuos pateikė vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aprotinino, EACA arba TXA, rinkodaros teisės turėtojai. 2011 m. spalio mėn. sušauktas CHMP mokslinių konsultacijų grupės (SAG) posėdis, kuriame CHMP aptarė šios grupės narių nuomones.

CHMP parengė atskiras nuomones ir išvadas dėl kiekvieno iš šių trijų antifibrinolitinių vaistų (aprotinino, EACA ir TXA). Šiame dokumente pateikiamos išvados dėl traneksamo rūgšties.

Traneksamo rūgštis

Nuo rinkodaros teisės suteikimo TXA saugumo charakteristikos šiek tiek keitėsi; per kelerius metus sukaupta duomenų apie šio vaisto saugumą. Gauta pranešimų apie tromboembolijos reiškinius, įskaitant sąveiką su estrogenais. Ūmių venų arba arterijų trombozę reikėtų įtraukti į kontraindikacijų sąrašą. Prie jų reikėtų priskirti ir fibrinolizės sukeltas būklės, diseminuotą intravaskulinį krešėjimą, išskyrus tuos atvejus, kai dominuoja fibrinolitinės sistemos aktyvinimas ir prasidėjęs ūmus stiprus kraujavimas. Prie įspėjimų taip pat reikėtų nurodyti hematuriją ir šlaplės obstrukcijos pavojų. Be to, informacija apie traukulius ir regos sutrikimus, įskaitant spalvų jutimo sutrikimą – tai nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos pranešta vartojant TXA ir kurie gali būti sunkūs, tačiau ši rizika nebuvo aptarta šiuo metu patvirtintuose preparato informaciniuose dokumentuose. Traneksamo rūgštis taip pat siejama su nepageidaujamais virškinimo trakto reiškiniais, kaip antai pykinimu, viduriavimu ir vėmimu, alerginiu dermatitu, kraujagyslių sutrikimais, pvz., negalavimu su hipotenzija, prarandant sąmonę arba jos neprarandant, arterijų ar venų tromboze ir padidėjusio jautrumo reakcijomis, įskaitant anafilaksines reakcijas. Tyrimo BART rezultatai neturėjo neigiamos įtakos TXA naudos ir rizikos santykiui. Traneksamo rūgštis anksčiau nebuvo siejama su padidėjusia mirties rizika; paskelbus tyrimą BART, niekas nepasikeitė. CHMP nurodė atsižvelgiant į informaciją apie diseminuotą intravaskulinį krešėjimą, regos sutrikimus, įskaitant spalvų jutimo sutrikimą, tromboemboliją, hematuriją ir traukulius, atitinkamai pakoreguoti preparato informaciniuose dokumentuose nurodytus įspėjimus ir pateikiamas rekomendacijas.

Traneksamo rūgštis yra lizino analogas, kurio pagal kelias indikacijas suteikta rinkodaros teisė galioja nuo 1969 m. Buvo aptarti atliktų atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų bei stebimųjų tyrimų, įskaitant metaanalizes, duomenys. CHMP nuomone, yra pakankamai įrodymų, kuriais patvirtinama, kad TXA saugus ir veiksmingas vartojant ne tik pagal širdies operacijos, bet ir pagal kitas indikacijas, įskaitant pacientus, kuriems atliekamos dantų ar chirurginės procedūros arba dėl kraujavimo gali prasidėti komplikacijos. Pasiūlyta pakoreguoti kai kurių sąlygų formuluotes, kad jos neprieštarautų dabartinėms mokslinėms žinioms apie TXA vartojimą. Atsižvelgdamas į nustatytus svarbius veiksmingumo duomenų trūkumus, turimus naujus įrodymus ir (arba) dabartines medicinos srities žinias apie TXA vartojimą bei su TXA vartojimu susijusias nepageidaujamas reakcijas (kai kurios iš jų sunkios), CHMP laikėsi nuomonės, kad kai kurias iš šių indikacijų reikėtų

išbraukti. Indikacijų, kurioms esant, CHMP nuomone, TXA naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, sąrašas pateikiamas toliau.

Siekiant užtikrinti, kad sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai gautų naujausią informaciją, pakoreguoti preparato informaciniai dokumentai. Visų pirma, atsižvelgiant į dabartines mokslines žinias apie TXA vartojimą, atnaujintos terapinės indikacijos, be to, įspėjimai ir rekomendacijos papildyti informacija apie diseminuotą intravaskulinį krešėjimą, regos sutrikimus, įskaitant spalvų jutimo sutrikimą, tromboemboliją, hematuriją ir traukulius. Atliekant šią peržiūrą, atsižvelgta į naujausią dokumentų šablonų kokybės peržiūrą.

Atsižvelgdamas į visą turimą informaciją apie preparato saugumą ir veiksmingumą, komitetas pritarė TXA rinkodaros teisės sąlygų pakeitimui ir laikėsi nuomonės, kad preparato naudos ir rizikos santykis yra teigiamas esant šioms peržiūrėtoms TXA indikacijoms:

Vietinės arba bendrosios fibrinolizės sukeltos hemoragijos prevencija ir gydymas suaugusiems ir vaikams nuo vieno metų;

Specialiosios indikacijos:

- *Vietinės arba bendrosios fibrinolizės sukelta hemoragija, pvz.,:*
- *Menoragija ir metroragija;*
- *Kraujavimas iš virškinimo trakto;*
- *Hemoraginiai šlapimo takų sutrikimai, atsiradę dėl prostatos operacijos ar chirurginių procedūrų, kurių metu buvo pažeisti šlapimo takai;*
- *Ausų, nosies ir gerklės chirurgija (adenoidektomija, tonzilektomija, dantų rovimas);*
- *Ginekologinės operacijos arba su gimdymu susiję sutrikimai;*
- *Krūtinės ląstos ir pilvo chirurgija bei kitos pagrindinės chirurginės intervencijos, pvz., širdies ir kraujagyslių chirurgija;*
- *Hemoragijos, atsiradusios vartojant fibrinolitinius preparatus, kontrolė.*

Rinkodaros teisės turėtojo pateiktos išsamios prašymo pakartotinai apsvarstyti priimtą nuomonę priežastys

Vienas iš vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra traneksamo rūgšties, rinkodaros teisės turėtojų išreiškė prieštaravimą dėl CHMP nuomonės ir nurodė šias prašymo pakartotinai apsvarstyti priimtą nuomonę priežastis:

- rinkodaros teisės turėtojas nesutinka, kad įvykdžius nustatytą sąlygą, t. y. atlikus farmakokinetinį tyrimą su vaikais, bus iš esmės užtikrintas saugus ir veiksmingas intraveninio traneksamo rūgšties preparato naudojimas suaugusiųjų populiacijoje. CHMP pareikalavo atlikti šį farmakokinetinį tyrimą 31 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros dėl antifibrinolizinių vaistų, kurių sudėtyje yra aprotinino, aminokaprono rūgšties ir traneksamo rūgšties, metu;
- dėl vaikų populiacijos rinkodaros teisės turėtojas informavo, kad vaikų populiacijoje šiuo metu vykdomi keli farmakokinetiniai tyrimai su traneksamo rūgštimi ir šių tyrimų metu gautų duomenų turėtų pakakti.

Apsvarstęs pateiktus duomenis, CHMP atkreipė dėmesį, kad šiuo metu vykdomi keli farmakokinetiniai tyrimai su vaikais, kurie turėtų suteikti vertingos informacijos. Prieš rekomenduojant atlikti papildomus tyrimus, pirma reikėtų apsvarstyti galutinius šių klinikinių tyrimų rezultatus. Todėl CHMP priėjo prie išvados, kad šiuo metu nereikėtų reikalauti, kad rinkodaros teisės turėtojas atliktų farmakokinetinį tyrimą.

Rinkodaros teisės turėtojams primenama, kad bet kokia informacija apie TXA vartojimą vaikų populiacijoje yra vertinga. Užbaigus šiuo metu atliekamus tyrimus, gali pavykti surinkti svarbių su skirtingais amžiaus grupės sluoksniais susijusių farmakokinetinių duomenų ir farmakodinaminių duomenų, o tai turėtų būti įdomu. Gavę galutinius šių tyrimų rezultatus, rinkodaros teisės turėtojai turėtų pateikti šią informaciją nacionalinėms kompetentingoms institucijoms.

Pagrindas iš dalies pakeisti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra traneksamo rūgšties, rinkodaros teises

Kadangi

- komitetas išnagrinėjo kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl aprotinino, aminokaprono rūgšties ir traneksamo rūgšties (žr. I priedą);
- komitetas apsvarstė visus rinkodaros teisių turėtojų raštu pateiktus duomenis, įskaitant atlikus literatūros apžvalgą gautus duomenis;
- komiteto nuomone, atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų ir stebimųjų tyrimų metu gautais įrodymais patvirtinama, kad traneksamo rūgštį galima vartoti pacientams, kuriems atliekamos dantų ar chirurginės procedūros arba dėl kraujavimo gali prasidėti komplikacijos;
- komitetas apsvarstė turimus mokslinius duomenis, įskaitant atlikus naujus tyrimus surinktus įrodymus apie TXA veiksmingumą. CHMP taip pat apsvarstė nepageidaujamas reakcijas į TXA, įskaitant su jos vartojimu susijusius naujus nepageidaujamus reiškinius (kai kurie iš jų sunkūs);
- atsižvelgdamas į nustatytus svarbius veiksmingumo duomenų trūkumus, turimus naujus įrodymus ir (arba) dabartines medicinos srities žinias apie TXA vartojimą bei su TXA vartojimu susijusias nepageidaujamas reakcijas (kai kurios iš jų sunkios), CHMP laikėsi nuomonės, kad pagal kai kurias indikacijas vartojamos TXA teikiama nauda nebėra didesnė už keliamą riziką, todėl jas reikėtų išbraukti;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad reikėtų atnaujinti preparato informacinius dokumentus. Visų pirma atsižvelgiant į dabartines mokslines žinias apie TXA vartojimą, atnaujintos terapinės indikacijos, be to, įspėjimai ir rekomendacijos papildyti informacija apie diseminuotą intravaskulinį krešėjimą, regos sutrikimus, įskaitant spalvų jutimo sutrikimą, tromboemboliją, hematuriją ir traukulius;

Todėl CHMP priėjo prie išvados, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamos traneksamo rūgšties rizikos ir naudos santykis yra teigiamas, tačiau reikia pakoreguoti indikacijas taip, kaip nurodyta toliau:

Vietinės arba bendrosios fibrinolizės sukeltos hemoragijos prevencija ir gydymas suaugusiems ir vaikams nuo vieno metų.

Specialiosios indikacijos:

- *Vietinės arba bendrosios fibrinolizės sukelta hemoragija, pvz.,:*
- *Menoragija ir metroragija;*
- *Kraujavimas iš virškinimo trakto;*
- *Hemoraginiai šlapimo takų sutrikimai, atsiradę dėl prostatos operacijos ar chirurginių procedūrų, kurių metu buvo pažeisti šlapimo takai;*
- *Ausų, nosies ir gerklės chirurgija (adenoidektomija, tonzilektomija, dantų rovimas);*
- *Ginekologinės operacijos arba su gimdymu susiję sutrikimai;*
- *Krūtinės ląstos ir pilvo chirurgija bei kitos pagrindinės chirurginės intervencijos, pvz., širdies ir kraujagyslių chirurgija;*
- *Hemoragijos, atsiradusios vartojant fibrinolitinius preparatus, kontrolė.*

Atsižvelgdamas į pirmiau pateiktą informaciją, komitetas rekomendavo pakeisti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra traneksamo rūgšties ir kurių preparato informacinių dokumentų pakeitimai pateikti šios nuomonės III priede, rinkodaros teisės sąlygas.

Apsvarstęs rinkodaros teisės turėtojo raštu pateiktas išsamias prašymo pakartotinai apsvarstyti priimtą nuomonę priežastis, CHMP nusprendė, kad siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą traneksamo rūgšties vartojimą papildomos sąlygos nebūtinos.