

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie liekov obsahujúcich kyselinu tranexámovú na trh predložené agentúrou EMA

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia konania týkajúceho sa antifibrinolytík Lieky obsahujúce kyselinu tranexámovú (pozri prílohu I)

Antifibrinolytiká (napr. aprotinín, kyselina aminokaprónová a kyselina tranexámová) tvoria skupinu hemostatík, ktoré sa používajú na prevenciu nadmernej straty krvi. Aprotinín, prirodzene sa vyskytujúci polypeptid, je inhibítor proteolytických enzýmov. Má širokospektrálny účinok na proteolytické enzýmy, ako je plazmín, trypsin a kalikreín. Analógy lyzínu, kyselina epsilon-aminokaprónová (EACA, známa tiež ako kyselina aminokaprónová) a kyselina tranexámová (TXA) konkrétnejšie inhibujú premenu plazminogénu na plazmín.

Nemecko začalo v marci 2010 konanie podľa článku 31 na vyhodnotenie prínosov a rizík antifibrinolytík, aprotinínu, kyseliny aminokaprónovej a tranexámovej vo všetkých schválených indikáciách. Povolenia na uvedenie na trh pre aprotinín boli pozastavené, keď boli na základe predchádzajúceho prieskumu z roku 2007 vznesené výhrady týkajúce sa bezpečnosti lieku. Predbežnými výsledkami jednej randomizovanej kontrolovanej klinickej skúšky s názvom Konzervovanie krvi pomocou antifibrinolytík: randomizovaná skúška zahŕňajúca pacientov po operácii srdca (štúdia BART) sa preukázalo, že hoci je použitie aprotinínu spojené s menej závažným krvácaním v porovnaní s porovnávacími liekmi, v prípade pacientov užívajúcich aprotinín sa pozorovalo zvýšenie mortality do 30 dní z akejkoľvek príčiny v porovnaní s pacientmi užívajúcimi iné lieky. Tieto výhrady potvrdilo niekoľko publikovaných výskumných štúdií. Na povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce kyselinu aminokaprónovú a tranexámovú nemal prvý prieskum z roku 2007 žiadny vplyv.

Niektoré zdroje údajov informovali o stanovisku výboru vrátane dostupných údajov z klinických štúdií, publikovanej literatúry, spontánnych hlásení a ďalších údajov, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh (MAH) pre lieky obsahujúce aprotinín, kyselinu aminokaprónovú alebo tranexámovú. V októbri 2011 sa konalo zasadnutie vedeckej poradnej skupiny (SAG) Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP) a výbor CHMP zohľadnil názory tejto skupiny vo svojom hodnotení.

Výbor CHMP vydal osobitné stanoviská a závery pre tri antifibrinolytiká (aprotinín, kyselinu aminokaprónovú a tranexámovú). Tento dokument predstavuje závery o kyseline tranexámovej.

Kyselina tranexámová

Bezpečnostný profil kyseliny tranexámovej sa od jeho schválenia zmenil, a bezpečnostné údaje sa v priebehu rokov nahromadili. Ohlásené boli tromboembolické príhody vrátane interakcie s estrogénmi. Akútna žilová alebo tepnová trombóza by mala predstavovať kontraindikáciu. Týka sa to aj fibrinolytických stavov v dôsledku konzumpčnej koagulopatie okrem stavov s hlavnou aktiváciou fibrinolytického systému prostredníctvom závažného akútneho krvácania. Do upozornení by sa mali zahrnúť aj hematúria a riziko uretrálnej obštrukcie. Navyše, informácie o krčoch a poruche zraku vrátane narušeného vnímania farieb patria medzi nežiaduce udalosti, ktoré môžu byť závažné a ktoré boli ohlásené, ale tieto riziká neboli v súčasnej schválenej informácii o výrobku zohľadnené. Kyselina tranexámová sa takisto spájala s nežiaducimi gastrointestinálnymi účinkami, ako sú závraty, hnačky a vracanie. Boli hlásené prípady alergickej dermatitídy, cievne poruchy, napríklad letargia s hypotenziou so stratou alebo bez straty vedomia, žilová alebo tepnová trombóza, ako aj reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie. Výsledky štúdie BART nemali negatívny vplyv na profil prínosu a rizika kyseliny TXA. Kyselina tranexámová sa v minulosti nespájala so zvýšeným rizikom mortality a to sa nezmenilo ani po publikovaní štúdie BART. Výbor CHMP usúdil, že informácie o roztrúsenej intravaskulárnej koagulácii, poruchách zraku vrátane narušeného vnímania farieb, tromboembólii, hematúrii a krčoch sa musia náležite odzrkadľovať v upozorneniach a odporúčaniach v informácii o lieku.

Kyselina tranexámová je analóg lyzínu a od roku 1969 je schválená pre niekoľko indikácií. Údaje dostupné z randomizovaných klinických skúšok a výskumných štúdií vrátane metaanalýzy boli zohľadnené. Odhladiac od operácie srdca, výbor CHMP usúdil, že sú dostupné dostatočné dôkazy o bezpečnosti a účinnosti kyseliny TXA v ďalších indikáciách vrátane pacientov podstupujúcich dentálny alebo chirurgický zákrok alebo pacientov s rizikom komplikácií v dôsledku krvácania. Pre niektoré podmienky bola navrhnutá zmena znenia s cieľom zosúladiť ich so súčasnými vedeckými poznatkami o používaní kyseliny tranexámovej. Výbor CHMP so zreteľom na zistené závažné obmedzenia údajov o účinnosti, nové dostupné dôkazy a/alebo

súčasnú lekársku poznatky o používaní kyseliny tranexámovej a po zvážení profilu nežiaducich účinkov (pričom niektoré z nich sú závažné) spojených s používaním kyseliny tranexámovej usúdil, že niektoré z týchto indikácií by sa mali odstrániť. Zoznam indikácií, v prípade ktorých sa výbor CHMP domnieva, že ich pomer prínosu a rizika je aj naďalej pozitívny, sa nachádza ďalej.

Informácie o lieku boli upravené tak, aby boli informácie o poskytovateľoch zdravotnej starostlivosti a pacientoch aktualizované. Aktualizovali sa najmä terapeutické indikácie, aby odrážali súčasné vedecké poznatky o používaní kyseliny tranexámovej; medzi ďalšie zmeny v informáciách o lieku patrilo zahrnutie informácií o roztrúsenej intravaskulárnej koagulácii, poruchách zraku vrátane narušeného vnímania farieb, tromboembólii, hematórii a kŕčoch, a to vo forme varovaní a odporúčaní. Počas tohto skúmania sa zohľadnili aj najnovšie šablóny posudzovania kvality dokumentov.

Výbor vzal do úvahy všetky dostupné informácie o bezpečnosti a účinnosti a schválil zmenu v povolení na uvedenie lieku na trh a pomer prínosu a rizík považoval za pozitívny v týchto revidovaných indikáciách pre kyselinu TXA:

Prevenca a liečba hemorágií v dôsledku celkovej alebo lokálnej fibrinolýzy v prípade dospelých a detí vo veku od jedného roka.

Konkrétne indikácie zahŕňajú:

- hemorágiu zapríčinenú celkovou alebo lokálnou fibrinolýzou, ako je:*
- menorágia a metrorágia,*
- gastrointestinálne krvácanie,*
- hemoragické poruchy močových ciest, operácia prostaty alebo chirurgické zákroky ovplyvňujúce močové cesty,*
- operácia nosa a hrdla (adenoidektómia, tonzilektómia, extrakcie zubov),*
- gynekologická operácia alebo poruchy pôrodnického pôvodu,*
- operácia hrudníka a brucha a iný rozsiahly chirurgický zákrok, napríklad kardiovaskulárna operácia,*
- kontrola hemorágie v dôsledku podávania fibrinolytického lieku.*

Podrobné odôvodnenie opätovného preskúmania, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh

Jeden držiteľ povolenia na uvedenie lieku obsahujúceho kyselinu tranexamovú na trh vyjadril nesúhlas so stanoviskom výboru CHMP a vo svojom odôvodnení opätovného preskúmania sa zameril na tieto body:

- držiteľ povolenia na uvedenie na trh nebol presvedčený, že splnenie podmienky, akou je vypracovanie farmakokinetickej štúdie u detí, je zásadnou podmienkou pre bezpečné a účinné používanie kyseliny tranexámovej IV u dospelých. Výbor CHMP túto farmakokinetickú štúdiu požaduje v článku 31 o antifibrinolytikách obsahujúcich aprotinín, kyselinu aminokaprónovú a kyselinu tranexamovú,
- držiteľ povolenia na uvedenie na trh informoval, že v prípade detí by nedávno realizované farmakokinetické štúdie na dospelých pomocou kyseliny tranexámovej mohli poskytnúť relevantné informácie.

Výbor CHMP po zvážení predložených údajov poznamenal, že v súčasnosti prebiehajú farmakokinetické štúdie na deťoch, ktoré by mohli poskytnúť cenné informácie. Výsledky týchto klinických skúšok uverejnené v záverečnej štúdii by sa mali zväžiť pred odporúčením potreby vypracovania ďalších štúdií. Výbor CHMP preto usúdil, že farmakokinetická štúdia by sa v tomto časovom bode nemala vyžadovať.

Držiteľom povolenia na uvedenie na trh sa pripomína, že akékoľvek nové informácie o používaní kyseliny tranexámovej u detí sa považujú za cenné. Prebiehajúce štúdie by mohli priniesť isté relevantné farmakokinetické údaje o rôznych vekových skupinách a niektoré farmakodynamické údaje, ktoré sa považujú za potrebné. Držiteľia povolení na uvedenie na trh by mali tieto informácie predložiť príslušným vnútroštátnym orgánom po sprístupnení konečných výsledkov týchto štúdií.

Odôvodnenie zmien a doplnení v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce kyselinu tranexámovú uvedené v prílohe I

Kedže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre aprotinín, kyselinu aminokaprónovú a kyselinu tranexámovú (pozri prílohu I),
- výbor vzal do úvahy všetky údaje, ktoré písomne predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh vrátane údajov dostupných z prehľadov literatúry,
- výbor vzal do úvahy, že dôkazy z randomizovaných klinických štúdií a výskumných štúdií podporujú použitie kyseliny tranexámovej v prípade pacientov podstupujúcich dentálny alebo chirurgický zákrok alebo v prípade pacientov s rizikom komplikácií v dôsledku krvácania,
- výbor vzal do úvahy dostupné vedecké údaje o účinnosti kyseliny tranexámovej vrátane dôkazov z nových štúdií; výbor CHMP vzal do úvahy aj profil nežiaducich účinkov vrátane nových nežiaducich udalostí (pričom niektoré z nich sú závažné) spojených s používaním kyseliny tranexámovej,
- výbor CHMP so zreteľom na zistené závažné obmedzenia údajov o účinnosti, nové dostupné dôkazy a/alebo súčasné lekárske poznatky o používaní kyseliny tranexámovej a po zvážení profilu nežiaducich účinkov (pričom niektoré z nich sú závažné) spojených s používaním kyseliny tranexámovej usúdil, že v prípade niektorých terapeutických indikácií už prínos neprevyšuje ich riziká, a preto by sa mali tieto indikácie odstrániť,
- výbor usúdil, že informácie o lieku by sa mali aktualizovať; Aktualizovali sa najmä terapeutické indikácie, aby odrážali súčasné vedecké poznatky o používaní kyseliny tranexámovej; medzi ďalšie zmeny v informáciách o lieku patrilo zahrnutie informácií o roztrúsenej intravaskulárnej koagulácii, poruchách zraku vrátane narušeného vnímania farieb, tromboembólii, hematúrii a kŕčoch, a to vo forme varovaní a odporúčaní.

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizík kyseliny tranexámovej je pozitívny za normálnych podmienok používania, ak sa indikácie zmenia takto:

prevencia a liečba hemorágií v dôsledku celkovej alebo lokálnej fibrinolýzy v prípade dospelých a detí vo veku od jedného roka.

Konkrétne indikácie zahŕňajú:

- *hemorágiu zapríčinenú celkovou alebo lokálnou fibrinolýzou, ako je:*
- *menorágia a metrorágia,*
- *gastrointestinálne krvácanie,*
- *hemoragické poruchy močových ciest, operácia prostaty alebo chirurgické zákroky ovplyvňujúce močové cesty,*
- *operácia nosa a hrdla (adenoidektómia, tonzilektómia, extrakcie zubov),*
- *gynekologická operácia alebo poruchy pôrodnického pôvodu,*
- *operácia hrudníka a brucha a iný rozsiahly chirurgický zákrok, napríklad kardiovaskulárna operácia,*
- *kontrola hemorágie v dôsledku podávania fibrinolytického lieku.*

Na základe uvedených skutočností výbor odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce kyselinu tranexámovú uvedené v prílohe I, pričom zmeny a doplnenia v informácii o lieku sa uvádzajú v prílohe III k tomuto stanovisku.

Výbor CHMP po zvážení podrobných dôvodov na preskúmanie, ktoré písomne predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh usúdil, že na zaistenie bezpečného a účinného používania kyseliny tranexámovej nie sú potrebné žiadne ďalšie podmienky.