

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av läkemedel som innehåller tranexamsyra

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av hänskjutningsförfarandet för antifibrinolytiska läkemedel Läkemedel som innehåller tranexamsyra (se bilaga I)

Antifibrinolytiska läkemedel (t.ex. aprotinin, aminokaprinsyra och tranexamsyra) är en hemostatisk klass av läkemedel som används för att förhindra kraftig blodförlust. Aprotinin, som är en naturligt förekommande polypeptid, hämmar proteolytiska enzym. Det har en bred effekt på proteolytiska enzym såsom plasmin, trypsin och kallikrein. Lysinanalogerna epsilon-aminokaprinsyra (EACA, eller aminokaprinsyra) och tranexamsyra (TXA) hämmar mer specifikt omvandlingen av plasminogen till plasmin.

I mars 2010 inledde Tyskland ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 för att bedöma nyttan och riskerna med de antifibrinolytiska läkemedlen aprotinin, EACA och TXA vid alla deras godkända indikationer. Godkännandena för försäljning av aprotinin upphävdes tillfälligt när farhågor uttrycktes över dess säkerhet i en tidigare granskning år 2007. De preliminära resultaten av en randomiserad kontrollerad klinisk prövning, "Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population" (BART-studien), hade visat att användningen av aprotinin visserligen var förknippad med en mindre allvarlig blödning än något av jämförelseläkemedlen, men att en ökning hade setts av 30 dagars totaldödlighet bland patienter som fick aprotinin jämfört med patienter som fick andra läkemedel. Dessa farhågor speglade dem i vissa publicerade observationsstudier. Godkännandena för försäljning av EACA och TXA påverkades inte av den första granskningen från 2007.

Flera uppgiftskällor låg bakom kommitténs yttrande, däribland tillgängliga data från kliniska studier, den publicerade litteraturen, spontana rapporter och andra data som lämnats in av innehavare av godkännanden för försäljning av läkemedel som innehåller aprotinin, EACA eller TXA. CHMP:s vetenskapliga rådgivande grupp (SAG) höll ett möte i oktober 2011 och CHMP tog hänsyn till dess synpunkter inom ramen för denna granskning.

Separata yttranden och slutsatser utfärdades av CHMP för de tre antifibrinolytiska läkemedlen (aprotinin, EACA och TXA). Detta dokument innehåller slutsatserna om tranexamsyra.

Tranexamsyra

Säkerhetsprofilen för TXA har utvecklats sedan godkännandet för försäljning beviljades, och säkerhetsdata har samlats under årens lopp. Tromboemboliska händelser, inklusive interaktion med östrogener, har rapporterats. Akut venös eller arteriell trombos bör utgöra en kontraindikation. Detsamma gäller för fibrinolytiska tillstånd efter konsumtionskoagulopati, förutom i de fall där huvudsakligen aktivering av fibrinolytiska system med akut, allvarlig blödning föreligger. Även hematuri och risken för uretraobstruktion bör inkluderas som varningar. Dessutom är kramper och synstörningar, bland annat nedsatt färgseende, önskade händelser som kan vara allvarliga och har rapporterats, men dessa risker hade inte tagits upp i den gällande godkända produktinformationen. Tranexamsyra har också förknippats med gastrointestinala biverkningar såsom illamående, diarré och kräkningar. Allergisk dermatit, kärlsjukdomar såsom sjukdomskänsla med hypotoni, med eller utan medvetandeförlust och arteriell eller venös trombos samt överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats. Resultaten av BART-prövningen hade ingen negativ inverkan på nytta-riskförhållandet för TXA. Tranexamsyra hade inte tidigare förknippats med någon ökad dödlighetsrisk och denna har förblivit oförändrad efter publiceringen av BART-studien. CHMP ansåg att information om disseminerad intravasal koagulation, synrubbningar inräknat nedsatt färgseende, tromboembolism, hematuri och kramper ska speglas genom varningar och rekommendationer i produktinformationen.

Tranexamsyra är en lysinanalog som har godkänts för flera indikationer sedan 1969. Tillgängliga data från randomiserade kliniska prövningar och observationsstudier, inklusive metaanalyser, har beaktats. Utöver hjärtkirurgi fann CHMP att det finns tillräckliga bevis för TXA:s säkerhet och effekt vid andra indikationer, inräknat hos patienter som genomgår dentala eller kirurgiska ingrepp eller löper risk för blödningskomplikationer. För vissa tillstånd föreslogs ändrade lydelser för att anpassa informationen till aktuell vetenskaplig kunskap om användningen av TXA. Mot bakgrund av de allvarliga begränsningar som identifierats när det gäller effektdata, nya rön som framkommit och ny medicinsk kunskap som blivit tillgänglig om användning av TXA, och med tanke på biverkningsprofilen (med vissa allvarliga biverkningar) för TXA, ansåg CHMP att vissa av indikationerna skulle strykas. En förteckning över de indikationer för vilka CHMP ansåg att nytta-riskförhållandet är positivt presenteras nedan.

Produktinformationen ändrades för att se till att informationen till hälso- och sjukvårdspersonal och till patienter är aktuell. Bland annat uppdaterades behandlingsindikationerna för att spegla aktuell vetenskaplig kunskap om användningen av TXA. Andra ändringar i produktinformationen var att information om disseminerad intravasal koagulation, synstörningar inräknat nedsatt färgseende, tromboembolism, hematuri och kramper infördes i form av varningar och rekommendationer. Hänsyn togs till den senaste kvalitetsgranskningen av dokumentmallar under denna granskning.

Efter att ha beaktat all tillgänglig information om säkerhet och effekt enades kommittén om att ändra godkännandet för försäljning då nytta-riskförhållandet bedömdes vara positivt i följande reviderade indikationer för TXA:

Förebyggande och behandling av blödningar till följd av allmän eller lokal fibrinolys hos vuxna och barn från ett år.

Till specifika indikationer hör

- *Blödning orsakad av lokal eller allmän fibrinolys såsom:*
- *Menorragi och metrorragi,*
- *Gastrointestinal blödning,*
- *Hemorragiska urinvägsstörningar, efter prostataoperation eller kirurgiska ingrepp som påverkar urinvägarna,*
- *Öron-, näs- och halskirurgi (adenoidektomi, tonsillektomi, tandextraktion),*
- *Gynekologisk operation eller obstetriska störningar,*
- *Thorax- och bukkirurgi och andra större kirurgiska ingrepp såsom hjärt- och kärlkirurgi,*
- *Behandling av blödning till följd av administrering av ett fibrinolytiskt medel.*

Detaljerade skäl till omprövning inlämnad av innehavaren av godkännande för försäljning

En innehavare av godkännande för försäljning av läkemedel innehållande tranexamsyra uttryckte oenighet med CHMP:s yttrande och inriktade sina skäl till omprövning på följande punkter:

- Innehavaren av godkännandet för försäljning var inte övertygad om att en säker och effektiv användning av tranexamsyra intravenöst hos vuxna kräver att ett villkor såsom att utföra en farmakokinetisk studie med barn uppfylls. Den farmakokinetiska studien hade begärts av CHMP under hänskjutningsförfarandet enligt artikel 31 avseende antifibrinolytiska läkemedel som innehåller aprotinin, aminokapronsyra och tranexamsyra.
- Innehavaren av godkännandet för försäljning meddelade att vissa nyligen genomförda farmakokinetiska studier med tranexamsyra på den pediatrika populationen skulle ge relevant information när det gäller barn.

Efter att ha granskat de data som presenterats observerade CHMP att det rörde sig om pågående farmakokinetiska studier med barn som skulle kunna ge värdefull information. Slutresultaten från dessa kliniska prövningar bör beaktas innan behov av ytterligare studier rekommenderas. Därför drog CHMP slutsatsen att ingen farmakokinetisk studie bör begäras som ett villkor vid denna tidpunkt.

Innehavarna av godkännanden för försäljning erinras om att ny information om användning av TXA på barn anses värdefull. De pågående studierna bör ge en del relevanta farmakokinetiska data för olika åldersgrupper och vissa farmakodynamiska data, vilket anses vara av intresse. Innehavarna av godkännanden för försäljning bör presentera denna information för nationella behöriga myndigheter när slutresultaten från studierna blir tillgängliga.

Skäl till ändring av godkännandena för försäljning av tranexamsyrainnehållande läkemedel enligt förteckningen i bilaga I

Skälen är följande:

- Kommittén beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för aprotinin, aminokapronsyra och tranexamsyra (se bilaga I).
- Kommittén beaktade alla data som innehavarna av godkännanden för försäljning lämnat in, inklusive data från litteraturgranskningar.
- Kommittén fann att fynden från randomiserade kliniska prövningar och observationsstudier stöder användningen av tranexamsyra hos patienter som genomgår dentala eller kirurgiska ingrepp eller löper risk för blödningskomplikationer.
- Kommittén beaktade tillgängliga forskningsdata, inklusive rön från nya studier om TXA:s effekt. CHMP beaktade även den biverkningsprofil, inklusive nya biverkningar (varav vissa allvarliga), som är förknippad med TXA.
- Mot bakgrund av de allvarliga begränsningar som identifierats när det gäller effektdata, nya rön som framkommit och ny medicinsk kunskap som blivit tillgänglig om användning av TXA, och med tanke på biverkningsprofilen (med vissa allvarliga biverkningar) för TXA, ansåg CHMP att nyttan inte längre uppväger riskerna för vissa av behandlingsindikationerna och att dessa därför bör strykas.
- Kommittén ansåg att produktinformationen borde uppdateras. Bland annat uppdaterades behandlingsindikationerna för att spegla aktuell vetenskaplig kunskap om användningen av TXA. Andra ändringar av produktinformationen var att information om disseminerad intravasal koagulation, synstörningar inräknat nedsatt färgseende, tromboembolism, hematuri och kramper infördes i form av varningar och rekommendationer.

Därför fann CHMP att nytta-riskförhållandet för tranexamsyra är positivt under normala användningsbetingelser, under förutsättning att indikationen ändras som följer:

förebyggande och behandling av blödningar till följd av allmän eller lokal fibrinolys hos vuxna och barn från ett år.

Till specifika indikationer hör

- Blödning orsakad av lokal eller allmän fibrinolys såsom:

- Menorragi och metrorragi,

- Gastrointestinal blödning,

- Hemorragiska urinvägsstörningar, efter prostataoperation eller kirurgiska ingrepp som påverkar urinvägarna,

- Öron-, näs- och halskirurgi (adenoidektomi, tonsillektomi, tandextraktion),

- Gynekologisk operation eller obstetriska störningar,

- Thorax- och bukkirurgi och andra större kirurgiska ingrepp såsom hjärt- och kärlkirurgi,

- Behandling av blödning till följd av administrering av ett fibrinolytiskt medel.

Mot bakgrund av ovanstående rekommenderade kommittén att villkoren för godkännandet för försäljning ändras för de tranexamsyrainnehållande läkemedlen i bilaga I, där ändringarna i produktinformationen återfinns i bilaga III till yttrandet.

Efter att ha övervägt de detaljerade skäl till omprövning som lämnats in skriftligen av innehavaren av godkännandet för försäljning ansåg CHMP att inga ytterligare villkor behövdes för att säkerställa en säker och effektiv användning av tranexamsyra.