

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek registrace léčivých přípravků obsahujících kyselinu tranexamovou předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA)

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení postupu pro antifibrinolytika Léčivé přípravky obsahující kyselinu tranexamovou (viz příloha I)

Antifibrinolytika (např. aprotinin, kyselina aminokapronová a kyselina tranexamová) jsou skupinou hemostatických léčivých látek užívaných k prevenci nadměrné ztráty krve. Aprotinin, přirozeně se vyskytující polypeptid, je inhibitor proteolytických enzymů. Má široký účinek na proteolytické enzymy jako plasmin, trypsin a kalikrein. Lyzinové analogy kyselina epsilon-aminokapronová (EACA rovněž zvaná kyselina aminokapronová) a kyselina tranexamová (TXA) specificky inhibují konverzi plasminogenu na plasmin.

V březnu 2010 zahájilo Německo podle čl. 31 postup hodnocení přínosů a rizik antifibrinolytických látek aprotinin, EACA a TXA ve všech schválených indikacích. Rozhodnutí o registraci léčivého přípravku aprotinin bylo pozastaveno po vyjádření obav ohledně jeho bezpečnosti během předchozího hodnocení v roce 2007. Předběžné výsledky randomizované, kontrolované klinické studie „Konzervace krve s použitím antifibrinolytik: randomizovaná studie u pacientů po operaci srdce“ (BART) prokázaly, že ačkoliv bylo používání aprotininu ve srovnání se všemi srovnávacími léčivými přípravky spojeno s méně závažným krvácením, byl u pacientů užívajících aprotinin ve srovnání s pacienty, kteří užívali jiné léčivé přípravky, zaznamenán během 30 dnů nárůst úmrtí z jakýchkoliv příčin. Tyto obavy se objevily v několika zveřejněných observačních studiích. Rozhodnutí o registraci přípravků EACA a TXA nebylo ovlivněno prvním hodnocením z roku 2007.

Stanovisko výboru zohledňovalo několik zdrojů dat, včetně dostupných údajů z klinických studií, publikované literatury, spontánních hlášení a jiných údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících aprotinin, EACA nebo TXA. Zasedání vědecké poradní skupiny (SAG) výboru CHMP se konalo v říjnu 2011 a jeho stanoviska v rámci tohoto přezkoumání byla hodnocena výborem CHMP.

Výbor CHMP vydal samostatná stanoviska a závěry pro tři antifibrinolytika (aprotinin, EACA a TXA). Tento dokument předkládá závěry pro kyselinu tranexamovou.

Kyselina tranexamová

Od registrace přípravku TXA se bezpečnostní profil přípravku rozvíjel a během let se nashromáždily údaje o jeho bezpečnosti. Byl hlášen výskyt tromboembolických příhod včetně interakce s estrogeny. Akutní venózní a arteriální trombóza by měly být kontraindikací podávání přípravku. To samé platí pro fibrinolytické poruchy v důsledku konzumpční koagulopatie kromě stavů s převažující aktivací fibrinolytického systému s akutním závažným krvácením. Hematurie a riziko obstrukce močové trubice by rovněž měly být zařazeny do upozornění. Byl hlášen výskyt nežádoucích účinků, a to konvulzí a poruch zraku včetně poruch barevného vidění, které mohou být závažné, ale tato rizika se nepromítla do v současné době schváleného znění informace o přípravku. Užívání kyseliny tranexamové bylo rovněž spojeno s výskytem gastrointestinálních nežádoucích účinků, jako je nevolnost, průjem a zvracení. Byl hlášen výskyt alergické dermatitidy, vaskulárních poruch, jako je malátnost s hypotenzí se ztrátou vědomí nebo bez ní, a arteriální nebo venózní trombózy a reakcí z přecitlivělosti včetně anafylaxe. Výsledky studie BART neměly nepříznivý vliv na poměr přínosů a rizik přípravku TXA. Užívání kyseliny tranexamové nebylo dříve spojeno se zvýšeným rizikem úmrtí a to zůstalo nezměněno po zveřejnění studie BART. Výbor CHMP poznamenal, že informace týkající se diseminované intravaskulární koagulace, poruch zraku včetně poruch barevného vidění, tromboembolismu a konvulzí by měly být náležitě zohledněny v upozornění a doporučení v informaci o přípravku.

Kyselina tranexamová je lyzinový analog registrovaný v několika indikacích od roku 1969. Byly zohledněny údaje z randomizovaných klinických studií a observačních studií včetně meta-analýz. Výbor CHMP má za to, že existuje dostatek důkazů ohledně bezpečnosti a účinnosti přípravku TXA nejen v případech operace srdce, ale rovněž v ostatních indikacích včetně pacientů, kteří podstupují zubní zákroky nebo operace, nebo pacientů ohrožených krvácivými komplikacemi. U některých podmínek používání byly navrženy změny jejich znění, aby byly sladěny se současnými vědeckými poznatky, které se týkají používání přípravku TXA. S ohledem na to, že bylo zjištěno, že údaje o účinnosti jsou značně omezené, s ohledem na dostupné nové důkazy a/nebo současné odborné znalosti o používání přípravku TXA a s ohledem na profil nežádoucích účinků (z nichž některé jsou závažné) v souvislosti s užíváním přípravku TXA, dospěl výbor CHMP k závěru, že některé z těchto

indikací by měly být z registrace odstraněny. Seznam indikací, u kterých výbor CHMP považoval poměr přínosů a rizik i nadále za příznivý, je uveden níže.

Informace o přípravku byla změněna, aby se zajistilo, že informace poskytované zdravotníkům a pacientům budou aktuální. S ohledem na současné vědecké poznatky o používání přípravku TXA byly aktualizovány především terapeutické indikace, přičemž další změny informace o přípravku zahrnovaly uvedení informací o diseminované intravaskulární koagulaci, poruchách zraku včetně poruch barevného vidění, tromboembolismu, hematurii a konvulzích ve formě upozornění a doporučení. Během tohoto přezkumu bylo bráno v úvahu poslední znění vzorových dokumentů QRD.

S ohledem na všechny dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti výbor odsouhlasil změnu rozhodnutí o registraci s příznivým poměrem přínosů a rizik přípravku TXA v následujících revidovaných indikacích:

Prevence a léčba krvácení v důsledku generalizované nebo lokální fibrinolýzy u dospělých a dětí od jednoho roku věku.

Mezi specifické indikace patří:

- *krvácení způsobené generalizovanou nebo lokální fibrinolýzou jako:*
- *menoragie a metroragie,*
- *krvácení z gastrointestinálního traktu,*
- *hemoragické onemocnění močového traktu po operaci prostaty nebo chirurgické výkony na močovém traktu,*
- *operace nosu nebo hrdla (adenektomie, tonsilektomie, extrakce zubů),*
- *gynekologické operace nebo poruchy zapříčiněné porodem,*
- *hrudní a břišní operace a jiné rozsáhlé operační výkony jako kardiovaskulární operace,*
- *léčba krvácení v důsledku podání fibrinolytické látky.*

Podrobné důvody pro přezkoumání předložené držitelem rozhodnutí o registraci

Jeden z držitelů rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících kyselinu tranexamovou vyjádřil nesouhlas se stanoviskem výboru CHMP a jako důvody pro přezkoumání uvedl především následující argumenty:

- Držitel rozhodnutí o registraci nebyl přesvědčen o tom, že splnění podmínek, jako je provedení farmakokinetické studie u dětí, je nezbytnou podmínkou bezpečného a účinného používání kyseliny tranexamové IV u dospělých. Tuto farmakokinetickou studii si vyžádal výbor CHMP v rámci postupu pro antifibrinolytika obsahující aprotinin, kyselinu aminokapronovou a kyselinu tranexamovou podle čl. 31.
- Držitel rozhodnutí o registraci informoval, že pro pediatrickou populaci by měly odpovídající informace poskytnout nedávné farmakokinetické studie kyseliny tranexamové u dětí.

S ohledem na předložené údaje výbor CHMP oznámil, že probíhají farmakokinetické studie u dětí, které by mohly poskytnout hodnotné informace. Než bude doporučeno provedení dalších studií, měly by být zváženy konečné výsledky těchto klinických studií. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že by v tuto chvíli nemělo být provedení farmakokinetické studie považováno za podmínku registrace.

Držitelé rozhodnutí o registraci byli upozorněni na to, že jakékoliv nové informace týkající se použití TXA u dětí jsou považovány za hodnotné. Probíhající studie by měly poskytnout některé relevantní farmakokinetické údaje pro různé věkové skupiny a některé farmakodynamické údaje, které mohou být přínosné. Držitelé rozhodnutí o registraci by měli po zveřejnění konečných výsledků studií předložit tyto údaje příslušným vnitrostátním orgánům.

Zdůvodnění potřebných úprav rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících kyselinu tranexamovou uvedených v příloze I

Vzhledem k tomu, že

- výbor v případě léčivých přípravků aprotinin, kyselina aminokapronová a kyselina tranexamová (příloha I) zohlednil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES;
- výbor zohlednil všechny údaje předložené písemně držitelem rozhodnutí o registraci včetně dat dostupných z přehledů literatury;
- výbor dospěl k závěru, že důkazy z randomizovaných klinických studií a observačních studií podporují používání kyseliny tranexamové u pacientů, kteří podstupují zubní zákroky nebo operace, nebo u pacientů ohrožených krváčovými komplikacemi;
- výbor zohlednil dostupné vědecké údaje, včetně důkazů z nových studií, týkající se účinnosti TXA. Výbor CHMP rovněž hodnotil profil nežádoucích účinků včetně nových nežádoucích účinků (z nichž některé jsou závažné) v souvislosti s užíváním přípravku TXA;
- s ohledem na to, že bylo zjištěno, že údaje o účinnosti jsou značně omezené, s ohledem na dostupné nové důkazy a/nebo současné odborné znalosti o používání přípravku TXA a s ohledem na profil nežádoucích účinků (z nichž některé jsou závažné) v souvislosti s užíváním přípravku TXA, dospěl výbor CHMP k závěru, že u některých terapeutických indikací přínosy přípravku nadále nepřevyšují jeho rizika, a proto by měly být odstraněny;
- výbor zastával názor, že informace o přípravku je nutné aktualizovat. S ohledem na současné vědecké poznatky o používání přípravku TXA byly aktualizovány především terapeutické indikace, přičemž ostatní změny informace o přípravku zahrnovaly informace o diseminované intravaskulární koagulaci, poruchách zraku včetně poruch barevného vidění, tromboembolismu, hematurii a konvulzích ve formě upozornění a doporučení.

výbor CHMP proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik kyseliny tranexamové je příznivý za běžných podmínek použití za předpokladu, že budou provedeny následující změny indikací:

prevence a léčba krvácení v důsledku generalizované nebo lokální fibrinolýzy u dospělých a dětí od jednoho roku věku.

Mezi specifické indikace patří:

- *krvácení způsobené generalizovanou nebo lokální fibrinolýzou jako:*
- *menoragie a metroragie,*
- *krvácení z gastrointestinálního traktu,*
- *hemoragické onemocnění močového traktu po operaci prostaty nebo chirurgické výkony na močovém traktu,*
- *operace nosu nebo hrdla (adenektomie, tonsilektomie, extrakce zubů),*
- *gynekologické operace nebo poruchy zapříčiněné porodem,*
- *hrudní a břišní operace a jiné rozsáhlé operační výkony jako kardiovaskulární operace,*
- *léčba krvácení v důsledku podání fibrinolytické látky.*

Na základě výše uvedených informací doporučil výbor změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující kyselinu tranexamovou (uvedené v příloze I), pro které jsou změny informace o přípravku uvedeny v příloze III tohoto stanoviska.

Po vyhodnocení podrobných důvodů pro přezkoumání, které písemně předložil držitel rozhodnutí o registraci, dospěl výbor CHMP k závěru, že k zajištění bezpečného a účinného používání kyseliny tranexamové nejsou nutné žádné další podmínky.