

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der
EMA für die Änderung der Bedingungen für die
Genehmigungen für das Inverkehrbringen für
Tranexamsäure enthaltende Arzneimittel**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung der Befassung zu Antifibrinolytika Tranexamsäure enthaltende Arzneimittel (siehe Anhang I)

Antifibrinolytika, (z. B. Aprotinin, Aminocaprinsäure und Tranexamsäure) sind eine Klasse hämostatischer Wirkstoffe, die zur Verhinderung übermäßigen Blutverlusts angewendet wird. Aprotinin, ein natürlich vorkommendes Polypeptid, ist ein Inhibitor proteolytischer Enzyme. Es zeigt ein breites Wirkungsspektrum gegenüber proteolytischen Enzymen wie Plasmin, Trypsin und Kallikrein. Die Lysin-Analoga Epsilon-Aminocaprinsäure (EACA, auch als Aminocaprinsäure bezeichnet) und Tranexamsäure (TXA) verhindern spezifisch die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin.

Im März 2010 leitete Deutschland eine Befassung gemäß Artikel 31 zur Bewertung von Nutzen und Risiken der Antifibrinolytika Aprotinin, EACA und TXA in sämtlichen zugelassenen Indikationen ein. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Aprotinin wurden ausgesetzt, nachdem bei einer vorangegangenen Überprüfung im Jahr 2007 Bedenken im Hinblick auf seine Sicherheit erhoben worden waren. Die vorläufigen Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten klinischen Prüfung „Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population“ [„Blutkonservierung mit Hilfe von Antifibrinolytika: eine randomisierte Prüfung bei einer Herzchirurgiepopulation“] (BART-Studie) hatten einen Anstieg der 30-Tage-Gesamtmortalität bei Patienten gezeigt, die Aprotinin erhielten, im Vergleich zu Patienten, denen andere Arzneimittel verabreicht wurden, obwohl bei der Anwendung von Aprotinin weniger schwere Blutungen auftraten als bei sämtlichen Vergleichspräparaten. Bedenken ergaben sich außerdem aus den Resultaten einiger veröffentlichter Beobachtungsstudien. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für EACA und TXA waren vom ersten Überprüfungsverfahren im Jahr 2007 nicht betroffen.

Das Gutachten des Ausschusses stützte sich auf verschiedene Datenquellen, u. a. die aus klinischen Studien vorliegenden Daten, die veröffentlichte Literatur, Spontanmeldungen und sonstige von Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für aprotinin-, EACA- und TXA-haltige Arzneimittel vorgelegte Daten. Im Oktober 2011 fand eine Sitzung einer wissenschaftlichen Beratergruppe (scientific advisory group, SAG) des CHMP statt, deren Empfehlungen vom CHMP im Rahmen dieser Überprüfung berücksichtigt wurden.

Für die drei Antifibrinolytika (Aprotinin, EACA und TXA) wurden vom CHMP gesonderte Gutachten und Schlussfolgerungen abgegeben. Dieses Dokument enthält die Schlussfolgerungen zu Tranexamsäure.

Tranexamsäure

Das Sicherheitsprofil von TXA hat sich seit seiner Zulassung verändert und im Lauf der Jahre haben sich Sicherheitsdaten angesammelt. Es sind thromboembolische Ereignisse, einschließlich Wechselwirkungen mit Östrogenen, gemeldet worden. Akute venöse oder arterielle Thrombose sollte eine Gegenanzeige darstellen. Dasselbe gilt für fibrinolytische Störungen infolge disseminierter intravasaler Koagulation, ausgenommen in Fällen von prädominanter Aktivierung des fibrinolytischen Systems mit akuten schweren Blutungen. Zu Hämaturie und dem Risiko eines Harnröhrenverschlusses sollte ein Warnhinweis aufgenommen werden. Darüber hinaus stellen Krämpfe und Sehstörungen einschließlich Störungen des Farbsehvermögens ebenfalls Nebenwirkungen dar, die schwerwiegend sein können und gemeldet worden sind, in den Produktinformationen in der aktuellen genehmigten Fassung jedoch nicht berücksichtigt wurden. Tranexamsäure wurde weiterhin mit schweren unerwünschten gastrointestinalen Ereignissen wie Übelkeit, Durchfall in Erbrechen in Zusammenhang gebracht. Allergische Dermatitis, Durchblutungsstörungen wie Unwohlsein mit Hypotonie, mit oder ohne Verlust des Bewusstseins und arterielle oder venöse Thrombose, sowie Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie sind gemeldet worden. Die Ergebnisse der BART-Studie hatten keine negativen Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Profil von TXA. Tranexamsäure war zuvor nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko in Zusammenhang gebracht worden, und daran hat sich nach der Veröffentlichung der BART-Studie nichts geändert. Der CHMP stellte fest, dass Informationen im Hinblick auf disseminierte intravasale Koagulation, Sehstörungen einschließlich Störungen des Farbsehvermögens, Thromboembolien, Hämaturie und Krämpfe in geeigneter Form in Warnhinweisen und Empfehlungen in der Produktinformation dargestellt werden sollten.

Tranexamsäure ist ein Lysin-Analog, das seit 1969 für verschiedene Indikationen zugelassen ist. Daten, die aus randomisierten klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien, einschließlich

Metastudien vorliegen, wurden bewertet. Der CHMP kam zu der Auffassung, dass ausreichende Belege für die Unbedenklichkeit von TXA bei Indikationen vorliegen, die über die kardiovaskuläre Chirurgie hinaus gehen, wie z. B. die Anwendung bei Patienten, die sich zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriffen unterziehen oder bei denen ein Risiko für Komplikationen aufgrund von Blutungen besteht. Für einige Bedingungen wurden Änderungen am Wortlaut vorgeschlagen, um sie auf den aktuellen Kenntnisstand zur Anwendung von TXA zu bringen. Angesichts der festgestellten gravierenden Mängel der Wirksamkeitsdaten, der vorliegenden neuen Daten und/oder des aktuellen medizinischen Kenntnisstandes zur Anwendung von TXA und unter Berücksichtigung der mit der Anwendung von TXA verbundenen Nebenwirkungen (einige davon schwerwiegend) vertrat der CHMP die Ansicht, dass einige dieser Indikationen entfernt werden sollten. Indikationen, für die der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin als günstig beurteilt, sind in der nachfolgenden Liste aufgeführt.

Die Produktinformationen wurden geändert, um sicherzustellen, dass die Informationen für medizinische Fachkräfte und Patienten auf dem neuesten Stand sind. Insbesondere wurden die Anwendungsgebiete aktualisiert, so dass sie dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zur Anwendung von TXA entsprechen; weitere Änderungen der Produktinformationen betrafen die Aufnahme von Angaben über disseminierte intravasale Koagulation, Sehstörungen einschließlich Störungen des Farbsehvermögens, Thromboembolien, Hämaturie und Krämpfe als Warnhinweise und Empfehlungen. Bei dieser Überprüfung wurde die letzte Qualitätskontrolle der Dokumentvorlagen berücksichtigt.

Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit befürwortete der Ausschuss die Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für TXA, nachdem das Nutzen-Risiko-Verhältnis in den folgenden geänderten Indikationen als günstig beurteilt wurde:

Prävention und Behandlung von Blutungen aufgrund generalisierter oder lokaler Fibrinolyse bei Erwachsenen und bei Kindern ab dem ersten Lebensjahr.

Die Indikationen umfassen insbesondere:

- *Blutungen aufgrund generalisierter und lokaler Fibrinolyse wie z. B.:*
- *Menorrhagie und Metrorrhagie;*
- *gastrointestinale Blutungen;*
- *Harnwegsblutungen nach Eingriffen die Prostata oder die Harnwege betreffend;*
- *Eingriffe im Hals-Nasen-Ohrenbereich (Adenektomie, Tonsillektomie, Zahnextraktionen);*
- *gynäkologische Eingriffe oder Störungen obstetrischen Ursprungs;*
- *Operationen an Thorax und Abdomen und andere große Eingriffe, wie z. B. kardiovaskuläre Operationen;*
- *Behandlung von Blutungen aufgrund der Verabreichung eines Fibrinolytikums.*

Ausführliche Begründung für die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beantragte Überprüfung

Ein Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) für Tranexamsäure enthaltende Arzneimittel stimmte dem Gutachten des CHMP nicht zu und begründete seinen Antrag auf Überprüfung mit den folgenden Punkten:

- Der MAH war nicht überzeugt, dass die Erfüllung einer Bedingung wie die Durchführung einer pharmakokinetischen Studie bei Kindern eine wesentliche Voraussetzung für die sichere und wirksame Anwendung von i.v. Tranexamsäure bei Erwachsenen ist. Eine solche PK-Studie war vom CHMP in der Befassung gemäß Artikel 31 zu Aprotinin, Aminocaprinsäure und Tranexamsäure enthaltenen Antifibrinolytika gefordert worden.
- Der MAH setzte den CHMP darüber in Kenntnis, dass einige derzeit mit pädiatrischen Patienten durchgeführte pharmakokinetische Studien zu Tranexamsäure relevante Informationen über deren Anwendung bei Kindern liefern sollten.

Nach Prüfung der vorgelegten Daten stellte der CHMP fest, dass derzeit einige PK-Studien an Kindern durchgeführt werden, die wertvolle Informationen liefern könnten. Die abschließenden Ergebnisse dieser klinischen Prüfungen sollten abgewartet werden, bevor neue Studien empfohlen werden sollten. Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass eine PK-Studie als Auflage zu diesem Zeitpunkt nicht gefordert werden sollte.

Die MAH werden darauf hingewiesen, dass sämtliche neuen Daten zur Anwendung von TXA bei Kindern als wertvoll erachtet werden. Die laufenden Studien könnten einige relevante PK-Daten in verschiedenen Altersgruppen sowie pharmakokinetische Daten liefern, die von Interesse sein

könnten. Die MAH sollten diese Informationen den zuständigen nationalen Behörden vorlegen, sobald die abschließenden Ergebnisse der Studien verfügbar sind.

Begründung für die Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die in Anhang I aufgeführten Tranexamsäure enthaltenden Arzneimittel

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss hat ein Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Aprotinin, Aminocaprinsäure und Tranexamsäure durchgeführt (siehe Anhang 1);
- Der Ausschuss hat alle von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen schriftlich vorgelegten Daten, einschließlich in Übersichtsartikeln enthaltener Daten, berücksichtigt;
- Der Ausschuss kam zu der Auffassung, dass die Daten aus randomisierten klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien für einen Einsatz von Tranexamsäure bei Patienten sprechen, die sich zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriffen unterziehen oder bei denen ein Risiko für Komplikationen aufgrund von Blutungen besteht;
- Der Ausschuss hat die verfügbaren wissenschaftlichen Daten geprüft, einschließlich der Belege für die Wirksamkeit von TXA aus neuen Studien; der CHMP hat auch das Profil von Nebenwirkungen berücksichtigt, einschließlich mit der Anwendung von TXA verbundener neuer Nebenwirkungen (einige davon schwerwiegend);
- Der CHMP vertrat angesichts der festgestellten gravierenden Mängel der Wirksamkeitsdaten, der vorliegenden neuen Daten und/oder des aktuellen medizinischen Kenntnisstandes zur Anwendung von TXA und unter Berücksichtigung der mit der Anwendung von TXA verbundenen Nebenwirkungen (einige davon schwerwiegend) die Ansicht, dass bei einigen dieser Indikationen der Nutzen gegenüber den Risiken nicht mehr überwiegt und dass diese Indikationen folglich entfernt werden sollten;
- Der Ausschuss kam zu der Auffassung, dass die Produktinformationen aktualisiert werden sollten; insbesondere wurden die Anwendungsgebiete aktualisiert, so dass sie dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zur Anwendung von TXA entsprechen, und weitere Änderungen der Produktinformationen betrafen die Aufnahme von Angaben über disseminierte intravasale Koagulation, Sehstörungen einschließlich Störungen des Farbsehvermögens, Thromboembolien, Hämaturie und Krämpfe als Warnhinweise und Empfehlungen;

gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass unter normalen Umständen das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Tranexamsäure günstig ist, eine Anwendung in den folgenden geänderten Indikationen vorausgesetzt:

Prävention und Behandlung von Blutungen aufgrund generalisierter oder lokaler Fibrinolyse bei Erwachsenen und bei Kindern ab dem ersten Lebensjahr.

Die Indikationen umfassen insbesondere:

- *Blutungen aufgrund generalisierter und lokaler Fibrinolyse wie z. B.:*
- *Menorrhagie und Metrorrhagie;*
- *gastrointestinale Blutungen;*
- *Harnwegsblutungen nach Eingriffen die Prostata oder die Harnwege betreffend;*
- *Eingriffe im Hals-Nasen-Ohrenbereich (Adenektomie, Tonsillektomie, Zahnextraktionen);*
- *gynäkologische Eingriffe oder Störungen obstetrischen Ursprungs;*
- *Operationen an Thorax und Abdomen und andere große Eingriffe, wie z. B. kardiovaskuläre Operationen;*
- *Behandlung von Blutungen aufgrund der Verabreichung eines Fibrinolytikums.*

Demzufolge empfahl der Ausschuss die Änderung der Zulassungsbedingungen für die in Anhang I aufgelisteten Tranexamsäure enthaltenden Arzneimittel und die Änderung der Produktinformation, wie in Anhang III des Gutachtens ausgeführt.

Nach Prüfung der schriftlich vorgelegten ausführlichen Begründung für die vom MAH beantragte Überprüfung gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass keine zusätzlichen Auflagen erforderlich sind, um die sichere und wirksame Anwendung von Tranexamsäure zu gewährleisten.