

## **II pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums traneksamīnskābi saturošu zāļu reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņām Eiropas Zāļu aģentūras skatījumā**

## Zinātniskie secinājumi

### Antifibrinolītisko līdzekļu pārskatīšanas procedūras zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

#### Traneksamīnskābi saturošas zāles (skatīt I pielikumu)

Antifibrinolītiskie līdzekļi (piemēram, aprotinīns, aminokaprnskābe un traneksamīnskābe) pieder pie hemostatisko līdzekļu grupas, un tos lieto, lai novērstu pārmērīgu asins zudumu. Aprotinīns, dabiskas izcelsmes polipeptīds, ir proteolītisko enzīmu inhibitors. Tam piemīt plaša iedarbība uz proteolītiskajiem enzīmiem, piemēram, plazmīnu, tripsīnu un kalikreīnu. Lizīna analogi epsilonaminokaprnskābe (EAKS, dēvēta arī par aminokaprnskābi) un traneksamīnskābe (TXA) specifiskāk inhibē plazminogēna pārveidošanos par plazmīnu.

2010. gada martā Vācija ierosināja pārskatīšanas procedūru saskaņā ar 31. pantu, lai novērtētu antifibrinolītisko līdzekļu aprotinīna, EAKS un TXA ieguvumu un risku attiecībā uz visām to reģistrētajām indikācijām. Aprotinīna reģistrācijas apliecības tika apturētas, kad iepriekšējās pārskatīšanas laikā 2007. gadā radās bažas par tā drošumu. Nejaušināta, kontrolēta klīniskā pētījuma "Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population" (BART) (Asins konservēšana ar antifibrinolītiskiem līdzekļiem: nejaušināts pētījums pacientiem, kam tiek veikta sirds operācija) sākotnējie rezultāti apliecināja, ka, kaut gan aprotinīna lietošana bija saistīta ar mazāk smagu asiņošanu nekā, lietojot salīdzinājuma zāles, pacientiem, kuri saņēma aprotinīnu, novēroja jebkādu cēloņu izraisītas mirstības pieaugumu 30 dienu laikā, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja citas zāles. Šīs bažas bija vērojamas arī dažu publicētu novērošanas pētījumu datos. Sākotnējā pārskatīšana 2007. gadā neietekmēja EAKS un TXA reģistrācijas apliecības.

Komitejas atzinums bija balstīts uz informāciju no vairākiem datu avotiem, tostarp uz pieejamiem klīnisko pētījumu datiem, publicēto literatūru, spontāniem ziņojumiem un citiem aprotinīnu, EAKS vai TXA saturošu zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtiem datiem. CHMP zinātnisko padomdevēju grupas (*scientific advisory group – SAG*) sanāksme notika 2011. gada oktobrī, un viņu viedokļus CHMP ņēma vērā šīs pārskatīšanas ietvaros.

CHMP sniedza atsevišķus atzinumus un secinājumus par trim antifibrinolītiskiem līdzekļiem (aprotinīnu, EAKS un TXA). Šajā dokumentā ir iekļauti secinājumi par traneksamīnskābi.

#### Traneksamīnskābe

Informācija par TXA drošuma profilu kopš tās reģistrācijas ir paplašinājusies un gadu gaitā ir uzkrāti dati par drošumu. Ziņots par trombemboliskiem traucējumiem, tostarp mijiedarbību ar estrogēniem. Kā kontraindikācija jānorāda akūta venoza vai arteriāla tromboze. Tas pats attiecas uz fibrinolītiskiem traucējumiem pēc patēriņa koagulopātijas, izņemot gadījumus, kad vērojama galvenokārt fibrinolītiskās sistēmas aktivizācija ar akūtu smagu asiņošanu. Pie brīdinājumiem jāmin arī hematūrija un urīnizvadkanāla nosprostošanās risks. Turklāt informācija par krampjiem un redzes traucējumiem, tostarp krāsu redzes traucējumiem, ir nevēlamas blakusparādības, kas var būt nopietnas un par kurām ir ziņots, bet šo reakciju risks nav minēts spēkā esošajā reģistrētajā zāļu aprakstā. Traneksamīnskābe ir bijusi saistīta arī ar kuņģa-zarnu trakta nevēlamām blakusparādībām, piemēram, sliktu dūšu, caureju un vemšanu. Ziņots par alerģisku dermatītu, asinsvadu sistēmas traucējumiem, piemēram, par vājumu ar hipotensiju un sāpīgu zudumu vai bez tā, kā arī arteriālu vai venozu trombozi un paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp anafilaksi. BART pētījuma rezultātiem nebija negatīvas ietekmes uz TXA ieguvumu un riska attiecību. Traneksamīnskābe iepriekš nebija saistīta ar paaugstinātu mirstības risku, un tas nemainījās pēc BART pētījuma datu publicēšanas. CHMP noteica, ka informācija par diseminētu intravaskulāro koagulāciju, redzes traucējumiem, tostarp pavājinātu krāsu redzi, trombemboliju, hematūriju un krampjiem atbilstoši jāatspoguļo zāļu aprakstā iekļautajos brīdinājumos un ieteikumos.

Traneksamīnskābe ir lizīna analogs, kas reģistrēta vairākām indikācijām kopš 1969. gada. Tika izvērtēti pieejami klīnisko pētījumu un novērošanas pētījumu dati, ieskaitot metaanalīzi. CHMP uzskatīja, ka pietiekami pierādījumi par TXA drošumu un iedarbīgumu ir pieejami ne vien attiecībā uz sirds operācijām, bet arī uz citām indikācijām, ieskaitot arī pacientus, kuriem tiek veiktas stomatoloģiskas vai ķirurģiskas procedūras vai ir komplikāciju risks asiņošanas dēļ. Dažiem traucējumiem ierosināja mainīt formulējumu, lai tas atbilstu pašreizējiem zinātniskiem datiem par TXA lietošanu. Ņemot vērā konstatētos nopietnos iedarbīguma datu ierobežojumus, pieejamos jaunus pierādījumus un/vai pašreizējos medicīniskos datus par TXA lietošanu, kā arī zāļu blakusparādību spektru (dažas no kurām ir nopietnas) saistībā ar TXA lietošanu, CHMP uzskatīja, ka dažas no šīm indikācijām ir jāsvītro. Tālāk sarakstā norādītas indikācijas, kuru gadījumā pēc

CHMP domām ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva.

Veica zāļu apraksta izmaiņas, lai nodrošinātu, ka veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem tiek sniegta jaunākā informācija. Īpaši atjaunināja informāciju par terapeitiskajām indikācijām, lai atspoguļotu pašreizējos zinātniskos datus par TXA lietošanu; citas zāļu apraksta izmaiņas ietvēra brīdinājumu un ieteikumu sadajas papildināšanu ar informāciju par diseminēto intravaskulāro koagulāciju, redzes traucējumiem, tostarp krāsu redzes traucējumiem, trombemboliju, hematūriju un krampjiem. Šīs pārskatīšanas laikā ņēma vērā dokumentu standartformu kvalitātes pēdējās pārskatīšanas rezultātus.

Ņemot vērā visu par drošumu un iedarbīgumu pieejamo informāciju, Komiteja vienojās par reģistrācijas apliecības izmaiņām, un ieguvumu un riska attiecība tika uzskatīta par pozitīvu šādu pārskatītu TXA lietošanas indikāciju gadījumā:

*Lokālas vai ģeneralizētas fibrinolīzes izraisītas asiņošanas profilakse un ārstēšana pieaugušajiem un bērniem no viena gada vecuma.*

*Īpašas indikācijas ir:*

- *lokālas vai ģeneralizētas fibrinolīzes izraisīta asiņošana, piemēram:*
- *menorāģija un metrorāģija;*
- *gastrointestināla asiņošana;*
- *hemorāģiski urīnceļu traucējumi, pēc prostatas operācijas vai ķirurģiskām procedūrām, ka skar urīnceļus;*
- *otorinolaringoloģiskas operācijas (adenoidektomija, tonsilektomija, zoba ekstrakcija);*
- *ģinekoloģiskas operācijas vai traucējumi saistībā ar dzemdībām;*
- *krūšu un vēdera dobuma operācijas un citas plašas operācijas, piemēram, kardiovaskulāras operācijas;*
- *fibrinolītiska līdzekļa ievadīšanas izraisītas asiņošanas ārstēšana.*

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegts detalizēts atkārtotas izvērtēšanas pamatojums**

Viens traneksamīnskābi saturošo zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieks izteica neapmierinātību ar CHMP atzinumu, pamatojot atkārtotu izvērtēšanu ar šādiem faktiem:

- Reģistrācijas apliecības īpašnieks nepiekrīta, ka tāda nosacījuma kā farmakokinētikas pētījuma veikšana bērniem ir nozīmīgs nosacījums drošai un efektīvai traneksamīnskābes intravenozai lietošanai pieaugušajiem. Šo farmakokinētikas pētījumu CHMP ieprasīja saskaņā ar 31. pantu veiktās aprotinīnu, aminokapronekābi un traneksamīnskābi saturošu antifibrinolītisko līdzekļu pārskatīšanas procedūras laikā.
- Reģistrācijas apliecības īpašnieks informēja, ka informāciju par bērniem vajadzētu sniegt traneksamīnskābes farmakokinētikas pētījumos, kas nesen veikti bērniem.

Izvērtējot iesniegtos datus, CHMP ņēma vērā, ka notiek farmakokinētikas pētījumi, kas varētu sniegt vērtīgu informāciju. Jāņem vērā šo klīnisko pētījumu galīgie rezultāti un tikai tad jālemj par papildu pētījumu nepieciešamību. Tādēļ CHMP secināja, ka šobrīd par nosacījumu nav jāizvirza farmakokinētikas pētījuma veikšana.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir atgādināts, ka jebkāda jauna informācija par TXA lietošanu bērniem ir uzskatāma par vērtīgu. Notiekošie pētījumi varētu sniegt nozīmīgus farmakokinētikas datus dažādām vecuma grupām un dažus farmakodinamikas datus, ko uzskata par nepieciešamiem. Kad kļūst pieejami pētījumu galīgie rezultāti, reģistrācijas apliecības īpašniekiem šī informācija jāiesniedz valstu kompetentajām iestādēm.

## **Pamatojums I pielikumā uzskaitīto traneksamīnskābi saturošu zāļu reģistrācijas apliecību grozījumiem**

Tā kā

- Komiteja izvērtēja procedūru atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 31. pantam par aprotinānu, aminokapronekābi un traneksamīnskābi (skatīt I pielikumu);
- Komiteja izvērtēja visus reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos datus, rakstveida un mutvārdu skaidrojumus, ieskaitot literatūras pārskatīšanas datus;
- Komiteja secināja, ka nejausinātos klīniskos pētījumos un novērošanas pētījumos iegūtie pierādījumi apstiprina traneksamīnskābes lietošanu pacientiem, kuriem tiek veiktas stomatoloģiskas vai ķirurģiskas procedūras vai ir komplikāciju risks asiņošanas dēļ;
- Komiteja izvērtēja pieejamos zinātniskos datus par TXA iedarbīgumu, tostarp jaunos pētījumos iegūtos pierādījumus. CHMP izvērtēja arī zāļu nevēlamu blakusparādību spektru, tostarp jaunās nevēlamas blakusparādības (dažas no kurām var būt nopietnas), kas radušās saistībā ar TXA lietošanu;
- ņemot vērā konstatētos nopietnos iedarbīguma datu ierobežojumus, pieejamos jaunos pierādījumus un/vai pašreizējos medicīniskos datus par TXA lietošanu, kā arī zāļu blakusparādību spektru (dažas no kurām ir nopietnas) saistībā ar TXA lietošanu, CHMP uzskatīja, ka dažu terapeitisko indikāciju gadījumā ieguvumi vairs neattaisno zāļu radīto risku un tādēļ šīs indikācijas būtu jāsvītro;
- Komiteja uzskatīja, ka zāļu apraksts ir jāatjaunina. Īpaši atjaunināja informāciju par terapeitiskajām indikācijām, lai atspoguļotu pašreizējos zinātniskos datus par TXA lietošanu; citas zāļu apraksta izmaiņas ietvēra brīdinājumu un ieteikumu sadaļas papildināšanu ar informāciju par diseminēto intravaskulāro koagulāciju, redzes traucējumiem, tostarp krāsu redzes traucējumiem, trombemboliju, hematūriju un krampjiem.

Tādēļ CHMP nolēma, ka traneksamīnskābes ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva parastas lietošanas apstākļos ar šādām pārskatītām lietošanas indikācijām:

*Lokālas vai ģeneralizētas fibrinolīzes izraisītas asiņošanas profilakse un ārstēšana pieaugušajiem un bērniem no viena gada vecuma.*

*Īpašas indikācijas ir:*

*- lokālas vai ģeneralizētas fibrinolīzes izraisīta asiņošana, piemēram:*

*- menorāģija un metrorāģija;*

*- gastrointestināla asiņošana;*

*- hemorāģiski urīnceļu traucējumi, pēc prostatas operācijas vai ķirurģiskām procedūrām, ka skar urīnceļus;*

*- otorinolaringoloģiskas operācijas (adenoīdektomija, tonsilektomija, zoba ekstrakcija);*

*- ginekoloģiskas operācijas vai traucējumi saistībā ar dzemdībām;*

*- krūšu un vēdera dobuma operācijas un citas plašas operācijas, piemēram, kardiovaskulāras operācijas;*

*- fibrinolītiska līdzekļa ievadīšanas izraisītas asiņošanas ārstēšana.*

Pamatojoties uz iepriekš minēto, Komiteja ieteica I pielikumā minēto traneksamīnskābi saturošu zāļu reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas un zāļu apraksta grozījumus, kas izklāstīti atzinuma III pielikumā.

Ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstveidā iesniegto atkārtotas izvērtēšanas detalizēto pamatojumu, CHMP uzskatīja, ka, lai nodrošinātu drošu un efektīvu traneksamīnskābes lietošanu, papildu nosacījumi nav nepieciešami.