

## **Dodatek II**

**Znanstveni zaključki in razlogi za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili z vsebnostjo traneksamične kisline, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila**

## Znanstveni zaključki

### **Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja napotitve za antifibrinolitike Zdravila, ki vsebujejo traneksamično kislino (glejte Prilogo I)**

Antifibrinolitiki (npr. aprotinin, aminokaprojska kislina in traneksamična kislina) so skupina hemostatikov, ki se uporabljajo za preprečevanje prekomerne izgube krvi. Aprotinin – polipeptid, ki je naravno prisoten v telesu – je zaviralec proteolitičnih encimov. Ima širok spekter delovanja na proteolitične encime, kot so plazmin, tripsin in kalikrein. Analoga lizina epsilon aminokaprojska kislina (EACA, imenuje se tudi aminokaprojska kislina) in traneksamična kislina (TXA) bolj specifično zavirata pretvorbo plazminogena v plazmin.

Marca 2010 je Nemčija sprožila napotitveni postopek po členu 31 za oceno razmerja med tveganji in koristmi pri uporabi antifibrinoličnih zdravil aprotinina, aminokaprojske kisline in traneksamične kisline za vse odobrene indikacije. Dovoljenja za promet z aprotininom so bila začasno umaknjena, ko so bili med prejšnjim pregledom leta 2007 predstavljeni dvomi o njegovi varnosti. Predhodni rezultati randomiziranega nadzorovanega kliničnega preskušanja, študije „Ohranjanje krvi z uporabo antifibrinolitikov: randomizirano preskušanje pri bolnikih po operaciji srca“ (BART), so pokazali, da so pri bolnikih, zdravljenih z aprotininom, v 30-dnevnem obdobju opazili povečanje smrtnosti zaradi vseh vzrokov v primerjavi z bolniki, ki so jemali druga zdravila, čeprav je bila uporaba aprotinina povezana z manj resnimi krvavitvami kot katero koli od primerjalnih zdravil. Ta odkritja so se ujemale z odkritji objavljenih opazovalnih študij. Prvi pregled v letu 2007 ni vplival na dovoljenja za promet z aminokaprojsko kislino in traneksamično kislino.

Na mnenje Odbora je vplivalo več virov podatkov, vključno z razpoložljivimi podatki iz kliničnih študij, objavljene literature in spontanah poročil ter z drugimi podatki, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo aprotinin, aminokaprojsko kislino ali traneksamično kislino. Odbor CHMP se je oktobra 2011 sestal z znanstveno svetovalno skupino (SAG) in upošteval njeno mnenje v okviru tega pregleda.

Odbor CHMP je za tri antifibrinolitike (aprotinin, aminokaprojsko kislino in traneksamično kislino) izdal ločena mnenja in sklepe. V tem dokumentu so predstavljeni sklepi o traneksamični kislini.

### **Traneksamična kislina**

Po odobritvi traneksamične kisline se je varnostni profil te učinkovine še povečal in podatkov o varnosti je bilo skozi leta čedalje več. Poročali so o trombemboličnih dogodkih, vključno z medsebojnim delovanjem z estrogeni. Akutna venska ali arterijska tromboza bi morali predstavljati kontraindikacijo. Enako velja za fibrinolitična stanja po porabni koagulopatiji, razen pri bolnikih s prevladujočo aktivacijo fibrinolitičnega sistema z akutno hudo krvavitvijo. Med opozorila je treba vključiti tudi hematurijo in tveganje za obstrukcijo sečnice. Poleg tega so med neželenimi učinki konvulzije in motnje vida, vključno s poslabšanjem barvnega vida, ki so lahko resne in o katerih so poročali, toda ta tveganja niso bila upoštevana v podatkih o zdravilih, ki so trenutno odobrena. Traneksamična kislina je povezana tudi z neželenimi učinki na prebavila, kot so slabost, driska in bruhanje. Poročali so o alergijskem dermatitisu, žilnih motnjah, kot je slabo počutje s hipotenzijo, izgubo zavesti in arterijsko ali vensko trombozo ali brez njih, ter o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Rezultati preskušanja BART niso negativno vplivali na profil koristi in tveganja za traneksamično kislino. Traneksamične kisline prej niso povezovale s povečanim tveganjem za smrtnost in to se niti po objavi študije BART ni spremenilo. Odbor CHMP je ugotovil, da morajo biti informacije o diseminirani intravaskularni koagulaciji, motnjah vida, vključno s poslabšanim barvnim vidom, trombembolizmu, hematuriji in konvulzijah ustrezno predstavljene kot opozorila in priporočila v informacijah o zdravilu.

Traneksamična kislina je analog lizina in je že od leta 1969 odobrena za več indikacij. Proučeni so bili razpoložljivi podatki iz randomiziranih kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, vključno z metaanalizo. Po mnenju odbora CHMP je poleg srčnih operacij na voljo dovolj dokazov o varnosti in učinkovitosti traneksamične kisline tudi za druge indikacije, vključno s posegi na zobeh in drugimi kirurškimi posegi ter pri bolnikih, ki so v nevarnosti za zapelete zaradi krvavitve. Za nekatere indikacije so bile predlagane spremembe besedila, da bi jih uskladili s sedanjimi znanstvenimi dognanji o uporabi traneksamične kisline. Ob upoštevanju ugotovljenih resnih omejitev podatkov o učinkovitosti, razpoložljivih novih dokazov in/ali sedanjega medicinskega znanja o uporabi traneksamične kisline ter profila neželenih učinkov (med katerimi je nekaj resnih), povezanih z uporabo traneksamične kisline, je odbor CHMP menil, da je treba nekatere od teh indikacij odstraniti. Seznam indikacij, za katere je odbor CHMP menil, da zanje ostaja razmerje med tveganji in koristmi pozitivno, je na voljo spodaj.

Informacije o zdravilih so bile spremenjene, da bi zdravstvenim delavcem in bolnikom zagotovili najnovejše informacije. Posodobljene so bile zlasti terapevtske indikacije glede na sedanje znanstveno znanje o uporabi traneksamične kisline, druge spremembe informacij o zdravilih pa je predstavljala vključitev informacij o diseminirani intravaskularni koagulaciji, motnjah vida, vključno s poslabšanjem barvnega vida, trombembolizmu, hematuriji in konvulzijah v obliki opozoril in priporočil. Med tem pregledom je bil upoštevan zadnji pregled kakovosti predlog za dokumente.

Ob upoštevanju vseh razpoložljivih informacij o varnosti in učinkovitosti je Odbor pristal na spremembo dovoljenj za promet z zdravili, ker meni, da je razmerje med tveganji in koristmi pozitivno za naslednje revidirane indikacije za traneksamično kislino:

*Preprečevanje in zdravljenje krvavitev zaradi splošne ali lokalne fibrinolize pri odraslih in otrocih, starih eno leto ali več.*

*Specifične indikacije vključujejo:*

*- krvavitev, ki jo povzroča splošna ali lokalna fibrinoliza, na primer:*

*- menoragija in metroragija,*

*- krvavitev iz prebavil,*

*- hemoragične bolezni sečil po operaciji prostate ali kirurških posegih na sečilih,*

*- operacija ušes, nosu ali grla (adenoidektomija, tonzilektomija, izdrtje zob),*

*- ginekološka operacija ali bolezni porodniškega izvora,*

*- operacija prsnega koša in trebušne votline ter drugi večji kirurški posegi, na primer na srcu in ožilju,*

*- obravnavanje krvavitve kot posledice uporabe fibrinolitичne učinkovine.*

### **Podrobni razlogi za ponovno presojo, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet**

Eden od imetnikov dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo traneksamično kislino, je izrazil nesoglasje z mnenjem odbora CHMP in osredotočil svoje razloge za ponovno presojo na naslednje točke:

- Imetnik dovoljenja za promet ni bil prepričan, da je izpolnitev pogoja, kot je izvedba farmakokinetične študije pri otrocih, osnovni pogoj za varno in učinkovito uporabo traneksamične kisline IV pri odraslih. To farmakokinetično študijo je zahteval odbor CHMP v napotitvenem postopku po členu 31 za antifibrinolitike, ki vsebujejo aprotinin, aminokaprojsko kislino in traneksamično kislino.
- Imetnik dovoljenja za promet je poročal, da bi nekatere nedavne farmakokinetične študije, opravljene s traneksamično kislino pri pediatrični populaciji, morale dati ustrezne informacije o uporabi pri otrocih.

Ob upoštevanju predstavljenih podatkov je odbor CHMP ugotovil, da že potekajo farmakokinetične študije pri otrocih, ki bi lahko prinesle koristne informacije. Pred priporočanjem, da so potrebne dodatne študije, je treba upoštevati končne rezultate teh kliničnih preskušanj. Zato je odbor CHMP zaključil, da se farmakokinetična študija trenutno ne sme zahtevati kot pogoj.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravili naj imajo v mislih, da vsakršne nove informacije o uporabi traneksamične kisline pri otrocih veljajo za koristne. Potekajoče študije bi lahko prinesle nekatere pomembne farmakokinetične podatke za različne starostne skupine in nekaj farmakodinamičnih podatkov, ki bi lahko bili zanimivi. Ko bodo na voljo dokončni rezultati študij, morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravili te podatke predstaviti nacionalnim pristojnim organom.

## **Podlaga za spremembo dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo traneksamično kislino, naštetimi v Prilogi I**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je upošteval postopek po členu 31 Direktive 2001/83/ES za aprotinin, aminokaprojsko kislino in traneksamično kislino (glejte Prilogo I);
- odbor je obravnaval vse podatke, ki so jih pisno predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili, vključno s podatki iz pregledov strokovne literature;
- odbor meni, da dokazi iz randomiziranih kliničnih preskušanj in opazovalnih študij podpirajo uporabo traneksamične kisline pri bolnikih, ki imajo posege na zobeh in druge kirurške posege ter pri bolnikih, ki so v nevarnosti za zaplete zaradi krvavitve;
- odbor CHMP je obravnaval razpoložljive znanstvene podatke o učinkovitosti traneksamične kisline, vključno z odkritji iz novih študij. Upošteval je tudi profil neželenih učinkov, vključno z novimi neželenimi učinki (med katerimi je nekaj resnih), povezanih z uporabo traneksamične kisline;
- ob upoštevanju ugotovljenih resnih omejitev podatkov o učinkovitosti, razpoložljivih novih dokazov in/ali sedanjega medicinskega znanja o uporabi traneksamične kisline ter profila neželenih učinkov (med katerimi je nekaj resnih), povezanih z uporabo traneksamične kisline, je odbor CHMP menil, da za nekatere terapevtske indikacije koristi ne odtehtajo več tveganj, zato je te indikacije treba odstraniti;
- odbor je presodil, da je treba posodobiti informacije o zdravilih. Posodobljene so bile zlasti terapevtske indikacije glede na sedanje znanstveno znanje o uporabi traneksamične kisline, druge spremembe informacij o zdravilih pa je predstavljala vključitev informacij o diseminirani intravaskularni koagulaciji, motnjah vida, vključno s poslabšanjem barvnega vida, trombembolizmu, hematuriji in konvulzijah v obliki opozoril in priporočil;

je odbor CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi za traneksamično kislino pozitivno pri običajnih pogojih uporabe in z naslednjo revizijo indikacij:

*preprečevanje in zdravljenje krvavitev zaradi splošne ali lokalne fibrinolize pri odraslih in otrocih, starih eno leto ali več.*

*Specifične indikacije vključujejo:*

- *krvavitev, ki jo povzroča splošna ali lokalna fibrinoliza, na primer:*
- *menoragija in metroragija,*
- *krvavitev iz prebavil,*
- *hemoragične bolezni sečil po operaciji prostate ali kirurških posegih na sečilih,*
- *operacija ušes, nosu ali grla (adenoidektomija, tonsilektomija, izdrtje zob),*
- *ginekološka operacija ali bolezni porodniškega izvora,*
- *operacija prsnega koša in trebušne votline ter drugi večji kirurški posegi, na primer na srcu in ožilju,*
- *obravnavanje krvavitve kot posledice uporabe fibrinolitичne učinkovine.*

Na podlagi navedenega je Odbor priporočil spremembo pogojev za dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo traneksamično kislino, naštetimi v Prilogi I. Spremembe informacij o zdravilih so navedene v Prilogi III tega mnenja.

Po proučitvi podrobnih razlogov za ponovno presojo, ki jih je imetnik dovoljenja za promet pisno predložil, je odbor CHMP sklenil, da za zagotovitev varne in učinkovite uporabe traneksamične kisline niso potrebni nobeni dodatni pogoji.