

Παράρτημα Ι Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τρανεξαμικό οξύ, που παρουσιάστηκαν από τον ΕΜΑ

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της παραπομπής για αντιινωδολυτικά Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τρανεξαμικό οξύ (βλ. παράρτημα Ι)

Τα αντιινωδολυτικά (π.χ. απροτινίνη, αμινοκαπροϊκό οξύ και τρανεξαμικό οξύ) είναι μια κατηγορία αιμοστατικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται για την αποτροπή της υπερβολικής απώλειας αίματος. Η απροτινίνη, ένα φυσικό πολυπεπτιδίο, είναι αναστολέας των πρωτεολυτικών ενζύμων. Έχει ευρεία δράση κατά πρωτεολυτικών ενζύμων όπως η πλασμίνη, η θρυψίνη και η καλλικρεΐνη. Τα ανάλογα της λυσίνης ε-αμινοκαπροϊκό οξύ (EACA, γνωστό και ως αμινοκαπροϊκό οξύ) και τρανεξαμικό οξύ (TXA) αναστέλλουν ειδικότερα τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη.

Τον Μάρτιο του 2010 η Γερμανία κίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 31 με σκοπό την αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων των αντιινωδολυτικών φαρμάκων απροτινίνη, EACA και TXA σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους. Οι άδειες κυκλοφορίας για την απροτινίνη είχαν ανασταλεί όταν είχαν εκφραστεί ανησυχίες για την ασφάλειά της σε προηγούμενη εξέταση το 2007. Από τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της τυχαioποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής με τίτλο «Διατήρηση του αίματος με χρήση αντιινωδολυτικών: τυχαioποιημένη δοκιμή σε πληθυσμό καρδιοχειρουργικής επέμβασης» (μελέτη BART) είχε προκύψει ότι, αν και η χρήση της απροτινίνης σχετιζόταν με λιγότερο σοβαρή αιμορραγία σε σύγκριση με οποιονδήποτε εκ των συγκριτών, στους ασθενείς που λάμβαναν απροτινίνη παρατηρήθηκε αύξηση της θνησιμότητας από κάθε αιτιολογία εντός διαστήματος 30 ημερών σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν άλλα φάρμακα. Παρόμοιες ανησυχίες είχαν εκφραστεί και σε κάποιες δημοσιευμένες μελέτες παρατήρησης. Οι άδειες κυκλοφορίας του EACA και του TXA δεν είχαν επηρεαστεί από την αρχική εξέταση του 2007.

Η γνώμη της επιτροπής βασίστηκε σε αρκετές πηγές δεδομένων, περιλαμβανομένων των διαθέσιμων δεδομένων από κλινικές μελέτες, της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας, των αυθόρμητων αναφορών και άλλων δεδομένων που υποβλήθηκαν από κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν απροτινίνη, EACA ή TXA. Τον Οκτώβριο του 2011 συνήλθε η επιστημονική συμβουλευτική ομάδα (SAG) της CHMP και η γνώμη της ελήφθη υπόψη από τη CHMP στο πλαίσιο της παρούσας εξέτασης.

Διαφορετικές γνώμες και πορίσματα εκδόθηκαν από τη CHMP για τα τρία αντιινωδολυτικά (απροτινίνη, EACA και TXA). Το παρόν έγγραφο παρουσιάζει τα πορίσματα για το τρανεξαμικό οξύ.

Τρανεξαμικό οξύ

Η εικόνα ασφάλειας του τρανεξαμικού οξέος (TXA) έχει εξελιχθεί μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας του και διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας έχουν συσσωρευθεί με την πάροδο των ετών. Έχουν αναφερθεί θρομβοεμβολικά επεισόδια, περιλαμβανομένης της αλληλεπίδρασης με οιστρογόνα. Η οξεία φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση θα πρέπει να αποτελεί αντένδειξη. Το ίδιο ισχύει για ινωδολυτικές παθήσεις με διαταραχή της πήξης του αίματος μετά από κατανάλωση, εκτός από τις περιπτώσεις κυρίαρχης ενεργοποίησης του ινωδολυτικού συστήματος σε συνδυασμό με οξεία σοβαρή αιμορραγία. Η αιματοουρία και ο κίνδυνος ουρητικής απόφραξης θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνονται στις προειδοποιήσεις. Επιπλέον, ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί και μπορεί να αποδειχθούν σοβαρές είναι πληροφορίες σχετικά με σπασμούς και διαταραχές της όρασης με βλάβη της έγχρωμης όρασης, αλλά οι εν λόγω κίνδυνοι δεν έχουν ληφθεί υπόψη στις επί του παρόντος εγκεκριμένες πληροφορίες του προϊόντος. Το τρανεξαμικό οξύ έχει συσχετισθεί επίσης με γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ναυτία, διάρροια και εμετό. Έχουν αναφερθεί αλλεργική δερματίτιδα, αγγειακές διαταραχές, όπως κακουχία με υπόταση, με ή χωρίς απώλεια συνείδησης και φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση, καθώς και αντιδράσεις υπερευαισθησίας, περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας. Τα αποτελέσματα της δοκιμής BART δεν επηρέασαν δυσμενώς τη σχέση οφέλους-κινδύνου του TXA. Το τρανεξαμικό οξύ δεν είχε συσχετισθεί προηγουμένως με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, γεγονός που εξακολούθησε να ισχύει και μετά τη δημοσίευση της μελέτης BART. Η CHMP διαπίστωσε ότι οι πληροφορίες σχετικά με τη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, τις διαταραχές της όρασης με βλάβη της έγχρωμης όρασης, τον θρομβοεμβολισμό, την αιματοουρία και τους σπασμούς πρέπει να αποτυπώνονται δεόντως σε προειδοποιήσεις και συστάσεις στις πληροφορίες του προϊόντος.

Το τρανεξαμικό οξύ είναι ένα ανάλογο της λυσίνης που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας για διάφορες ενδείξεις από το 1969. Ελήφθησαν υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα από τυχαioποιημένες κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης, περιλαμβανομένης της μετα-ανάλυσης. Πέραν της καρδιοχειρουργικής επέμβασης, η CHMP έκρινε ότι επαρκή δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του TXA διατίθενται και για άλλες ενδείξεις, όπως για ασθενείς που υποβάλλονται σε οδοντιατρικές ή

χειρουργικές διαδικασίες ή για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο επιπλοκών λόγω αιμορραγίας. Για ορισμένες παθήσεις προτάθηκαν τροποποιήσεις στη διατύπωση ώστε να εναρμονιστούν με την επί του παρόντος επιστημονική γνώση σχετικά τη χρήση του ΤΧΑ. Δεδομένων των σοβαρών περιορισμών που εντοπίστηκαν όσον αφορά τα δεδομένα αποτελεσματικότητας, και λαμβάνοντας υπόψη τις διαθέσιμες νέες αποδείξεις ή/και την επί του παρόντος ιατρική γνώση σχετικά με τη χρήση του ΤΧΑ, καθώς και την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών (ορισμένες εκ των οποίων σοβαρές) που έχουν συσχετιστεί με τη χρήση του ΤΧΑ, η CHMP έκρινε ότι ορισμένες από τις εν λόγω ενδείξεις πρέπει να διαγραφούν. Ακολουθεί ένας κατάλογος ενδείξεων για τις οποίες η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου παραμένει θετική.

Οι πληροφορίες του προϊόντος τροποποιήθηκαν προκειμένου να διασφαλιστεί ότι οι πληροφορίες προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και προς τους ασθενείς είναι επικαιροποιημένες. Ειδικότερα, επικαιροποιήθηκαν οι θεραπευτικές ενδείξεις ώστε να αποτυπώνουν την επί του παρόντος επιστημονική γνώση σχετικά τη χρήση του ΤΧΑ, ενώ άλλες τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος ήταν η συμπερίληψη πληροφοριών σχετικά με τη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, τις διαταραχές της όρασης με βλάβη της έγχρωμης όρασης, τον θρομβοεμβολισμό, την αιματοουρία και τους σπασμούς με τη μορφή προειδοποιήσεων και συστάσεων. Κατά την εν λόγω αναθεώρηση ελήφθη υπόψη ο τελευταίος έλεγχος ποιότητας των προτύπων εγγράφων.

Έχοντας λάβει υπόψη όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, η επιτροπή ενέκρινε τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας κρίνοντας τη σχέση οφέλους-κινδύνου θετική στην ακόλουθη αναθεωρημένη ένδειξη για το ΤΧΑ:

Πρόληψη και θεραπεία αιμορραγιών λόγω γενικευμένης ή τοπικής ινωδόλυσης σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας τουλάχιστον ενός έτους.

Συγκεκριμένα, οι ενδείξεις περιλαμβάνουν:

- Αιμορραγία λόγω γενικευμένης ή τοπικής ινωδόλυσης όπως:
- Μηνορραγία ή μητρορραγία
- Γαστρεντερική αιμορραγία
- Αιμορραγικές ουρολογικές διαταραχές, λόγω χειρουργικής επέμβασης στον προστάτη ή χειρουργικών επεμβάσεων που επηρεάζουν την ουρογεννητική οδό
- Ωτορινολαρυγγολογική επέμβαση (αδενοειδεκτομή, αμυγδαλεκτομή, εξαγωγή δοντιών)
- Γυναικολογική επέμβαση ή μαιευτικές διαταραχές
- Χειρουργική επέμβαση στον θώρακα ή στην κοιλιά και άλλες μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις όπως η καρδιαγγειακή χειρουργική επέμβαση
- Διαχείριση αιμορραγίας λόγω χορήγησης ινωδολυτικού παράγοντα.

Λεπτομερείς λόγοι επανεξέτασης που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας

Ένας ΚΑΚ για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τρανεξαμικό οξύ εξέφρασε τη διαφωνία του προς τη γνώμη της CHMP και υπέβαλε τους λόγους επανεξέτασης τονίζοντας τα ακόλουθα σημεία:

- Ο ΚΑΚ δεν είχε πειστεί ότι ένας ουσιώδης όρος για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του τρανεξαμικού οξέος IV σε ενήλικες ήταν η υποχρέωση διενέργειας φαρμακοκινητικής μελέτης σε παιδιά. Η εν λόγω φαρμακοκινητική μελέτη είχε ζητηθεί από τη CHMP στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής με βάση το άρθρο 31 για τα αντινωδολυτικά που περιέχουν απροτινίνη, αμινοκαπροϊκό οξύ και τρανεξαμικό οξύ.
- Ο ΚΑΚ ενημέρωσε τη CHMP ότι όσον αφορά τα παιδιά, ορισμένες πρόσφατες φαρμακοκινητικές μελέτες που διενεργήθηκαν στον παιδιατρικό πληθυσμό με αντικείμενο το τρανεξαμικό οξύ παρέχουν συναφείς πληροφορίες.

Μετά την εξέταση των στοιχείων που υποβλήθηκαν, η CHMP επεσήμανε ότι υπάρχουν εν εξελίξει φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά οι οποίες θα μπορούσαν να παράσχουν πολύτιμες πληροφορίες. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης των εν λόγω κλινικών δοκιμών, πριν από την εισήγηση για τη διενέργεια πρόσθετων μελετών. Κατά συνέπεια, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι επί του παρόντος δεν απαιτείται η ικανοποίηση του όρου περί διενέργειας φαρμακοκινητικής μελέτης.

Υπενθυμίζεται στους ΚΑΚ ότι οποιαδήποτε νέα πληροφορία σχετικά με τη χρήση του ΤΧΑ σε παιδιά θεωρείται πολύτιμη. Οι εν εξελίξει μελέτες θα μπορούσαν να παράσχουν ορισμένα ενδιαφέροντα συναφή δεδομένα φαρμακοκινητικής για διάφορες ηλικιακές ομάδες, καθώς και ορισμένα

φαρμακοδυναμικά δεδομένα. Οι ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλουν τις εν λόγω πληροφορίες στις εθνικές αρμόδιες αρχές όταν καταστούν διαθέσιμα τα τελικά αποτελέσματα των μελετών.

Λόγοι για την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τραπεξαμικό οξύ και παρατίθενται στο παράρτημα Ι

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, για την απροτινίνη, το αμινοκαπροϊκό οξύ και το τραπεξαμικό οξύ (βλ. παράρτημα Ι).
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα δεδομένα που παρασχέθηκαν από τους ΚΑΚ γραπτώς, περιλαμβανομένων των δεδομένων από βιβλιογραφικές επισκοπήσεις.
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης υποστηρίζουν τη χρήση του τραπεξαμικού οξέος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε οδοντιατρικές ή χειρουργικές επεμβάσεις ή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο επιπλοκών λόγω αιμορραγίας.
- Η επιτροπή εξέτασε τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα, περιλαμβανομένων των αποδείξεων από νέες μελέτες, σχετικά με την αποτελεσματικότητα του ΤΧΑ. Η CHMP εξέτασε επίσης την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών, περιλαμβανομένων των νέων ανεπιθύμητων ενεργειών (ορισμένες εκ των οποίων σοβαρές) που συσχετίζονται με τη χρήση του ΤΧΑ.
- Δεδομένων των σοβαρών περιορισμών που εντοπίστηκαν όσον αφορά τα δεδομένα αποτελεσματικότητας, και λαμβάνοντας υπόψη τις διαθέσιμες νέες αποδείξεις ή/και την επί του παρόντος ιατρική γνώση σχετικά με τη χρήση του ΤΧΑ, καθώς και την εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών (ορισμένες εκ των οποίων σοβαρές) που έχουν συσχετιστεί με τη χρήση του ΤΧΑ, η CHMP έκρινε ότι για ορισμένες από τις θεραπευτικές ενδείξεις τα οφέλη δεν υπερτερούν πλέον των κινδύνων και, συνεπώς, πρέπει να διαγραφούν.
- Η επιτροπή έκρινε ότι οι πληροφορίες του προϊόντος πρέπει να επικαιροποιηθούν. Ειδικότερα, επικαιροποιήθηκαν οι θεραπευτικές ενδείξεις ώστε να αποτυπώνουν την επί του παρόντος επιστημονική γνώση σχετικά τη χρήση του ΤΧΑ, ενώ άλλες τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος ήταν η συμπερίληψη πληροφοριών -με τη μορφή προειδοποιήσεων και συστάσεων- σχετικά με τη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, τις διαταραχές της όρασης με βλάβη της έγχρωμης όρασης, τον θρομβοεμβολισμό, την αιματοουρία και τους σπασμούς.

Κατά συνέπεια, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του τραπεξαμικού οξέος είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, υπό την προϋπόθεση ότι οι ενδείξεις θα αναθεωρηθούν ως εξής:

πρόληψη και θεραπεία αιμορραγιών λόγω γενικευμένης ή τοπικής ινωδόλυσης σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας τουλάχιστον ενός έτους.

Συγκεκριμένα, οι ενδείξεις περιλαμβάνουν:

- Αιμορραγία λόγω γενικευμένης ή τοπικής ινωδόλυσης όπως:
- Μηνορραγία ή μητρορραγία
- Γαστρεντερική αιμορραγία
- Αιμορραγικές ουρολογικές διαταραχές, λόγω χειρουργικής επέμβασης στον προστάτη ή χειρουργικών επεμβάσεων που επηρεάζουν την ουρογεννητική οδό
- Ωτορινολαρυγγολογική επέμβαση (αδενοειδεκτομή, αμυγδαλεκτομή, εξαγωγή δοντιών)
- Γυναικολογική επέμβαση ή μαιευτικές διαταραχές
- Χειρουργική επέμβαση στον θώρακα ή στην κοιλιά και άλλες μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις όπως η καρδιαγγειακή χειρουργική επέμβαση
- Διαχείριση αιμορραγίας λόγω χορήγησης ινωδολυτικού παράγοντα.

Βάσει των ανωτέρω, η επιτροπή εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τραπεξαμικό οξύ και αναφέρονται στο παράρτημα Ι, για τα οποία οι τροποποιήσεις των πληροφοριών του προϊόντος περιγράφονται στο παράρτημα ΙΙΙ της γνώμης.

Λαμβανομένης υπόψη της λεπτομερούς αιτιολόγησης για επανεξέταση που υποβλήθηκε γραπτώς από τον ΚΑΚ, η CHMP έκρινε ότι δεν απαιτούνται πρόσθετοι όροι προκειμένου να διασφαλίζεται η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση του τραπεξαμικού οξέος.