

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali contenenti acido tranexamico presentati dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche

Riassunto complessivo della valutazione scientifica della procedura di deferimento per antifibrinolitici

Medicinali contenenti acido tranexamico (v. allegato I)

Gli antifibrinolitici (ad esempio aprotinina, acido aminocaproico e acido tranexamico) sono una classe di agenti emostatici utilizzati per prevenire i sanguinamenti eccessivi. Aprotinina, un polipeptide presente in natura, è un inibitore degli enzimi proteolitici. Esercita un'ampia azione su enzimi proteolitici come plasmina, tripsina e callicreina. Gli analoghi della lisina acido epsilon aminocaproico (EACA, noto anche come acido aminocaproico) e acido tranexamico (TXA), inibiscono più specificamente la conversione di plasminogeno in plasmina.

Nel marzo 2010 la Germania ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 per valutare i benefici e i rischi di alcuni medicinali antifibrinolitici, ossia aprotinina, EACA e TXA, in tutte le loro indicazioni approvate. Le autorizzazioni all'immissione in commercio per aprotinina erano state sospese in seguito ai timori sollevati sulla sua sicurezza in un precedente esame nel 2007. Dai risultati preliminari di una sperimentazione clinica controllata randomizzata, lo studio *Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population* (BART, conservazione del sangue mediante antifibrinolitici: una sperimentazione randomizzata in una popolazione sottoposta a cardiocirurgia), era emerso che, sebbene l'impiego di aprotinina fosse associato a un sanguinamento meno grave rispetto ai medicinali di confronto, era stato osservato un aumento della mortalità per qualsiasi causa a 30 giorni tra pazienti trattati con aprotinina rispetto a quelli trattati con altri medicinali. Questi timori facevano eco a quelli di alcuni studi osservazionali pubblicati. Le autorizzazioni all'immissione in commercio di EACA e TXA non erano contemplate nell'esame iniziale del 2007.

Il parere del comitato è stato basato su varie fonti di dati, tra cui studi clinici, letteratura pubblicata, segnalazioni spontanee e altri dati presentati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti aprotinina, EACA o TXA. Nell'ottobre 2011 è stata tenuta una riunione del gruppo consultivo scientifico (SAG) del comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) i cui punti di vista sono stati presi in considerazione dal CHMP nel quadro del presente esame.

Il CHMP ha emesso pareri e conclusioni separati per i tre medicinali antifibrinolitici (aprotinina, EACA e TXA). Questo documento presenta le conclusioni in merito all'acido tranexamico.

Acido tranexamico

Il profilo di sicurezza di TXA si è evoluto dalla sua autorizzazione, con un accumulo di dati sulla sicurezza nel corso degli anni. Sono stati segnalati eventi tromboembolici, tra cui l'interazione con estrogeni. La trombosi venosa o arteriosa acuta deve costituire una controindicazione. Lo stesso vale per disturbi fibrinolitici conseguenti a coagulopatia da consumo, eccetto in quelli con predominante attivazione del sistema fibrinolitico con sanguinamento intenso acuto. Tra le avvertenze devono essere incluse anche ematuria e il rischio di ostruzione uretrale. Inoltre, le informazioni su convulsioni e disturbi visivi, compresa la percezione alterata dei colori, sono eventi avversi, potenzialmente seri, che sono stati segnalati; tuttavia, questi rischi non erano stati considerati nelle attuali informazioni sul prodotto autorizzato. L'acido tranexamico è stato associato inoltre a eventi avversi gastrointestinali, quali nausea, diarrea e vomito. Sono stati segnalati dermatite allergica, disturbi vascolari, quali malessere con ipotensione, con o senza perdita di coscienza e trombosi arteriosa e venosa, e reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi. I risultati della sperimentazione BART non hanno mostrato un impatto negativo sul profilo rischio/beneficio di TXA. L'acido tranexamico non era stato precedentemente associato a un aumento del rischio di mortalità, che pertanto era rimasto invariato dopo la pubblicazione dello studio BART. Il CHMP ha precisato che le informazioni relative a coagulazione intravascolare disseminata, disturbi visivi, compresa alterata percezione dei colori, tromboembolismo, ematuria e convulsioni devono trovare adeguato riscontro nelle avvertenze e raccomandazioni delle informazioni sul prodotto.

L'acido tranexamico è un analogo della lisina, autorizzato dal 1969 per varie indicazioni. Sono stati presi in considerazione i dati disponibili derivanti da sperimentazioni cliniche randomizzate e studi osservazionali, incluse meta-analisi. Oltre alla chirurgia cardiaca, il CHMP ha ritenuto sufficienti le prove disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia di TXA in altre indicazioni, comprese quelle nei pazienti sottoposti a procedure dentali o chirurgiche o a rischio di complicazioni derivanti da emorragie. Per alcune condizioni cliniche sono state proposte modifiche del testo, allo scopo di allinearle alle conoscenze scientifiche attuali sull'uso di TXA. Alla luce delle gravi limitazioni dei dati

di efficacia identificate, delle nuove prove disponibili e/o delle conoscenze mediche attuali sull'uso di TXA, e in considerazione del profilo delle reazioni avverse (alcune delle quali serie) associate all'uso di TXA, il CHMP ha ritenuto che alcune di queste indicazioni debbano essere cancellate. Di seguito è riportato un elenco delle indicazioni per le quali il CHMP ha ritenuto confermato il rapporto rischio/beneficio positivo.

Le informazioni sul prodotto sono state modificate per assicurare che le informazioni destinate agli operatori sanitari e ai pazienti siano aggiornate. In particolare, le indicazioni terapeutiche sono state aggiornate per rispecchiare le attuali conoscenze scientifiche sull'impiego di TXA; altre modifiche alle informazioni sul prodotto hanno riguardato l'inserimento d'informazioni su coagulazione intravascolare disseminata, disturbi visivi, compresa alterata percezione dei colori, tromboembolismo, ematuria e convulsioni tra le avvertenze e raccomandazioni. L'esame ha tenuto conto dei modelli più recenti di revisione della qualità dei documenti.

Tenendo conto di tutte le informazioni disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia, il comitato, considerato positivo il rapporto rischi/benefici, si è detto d'accordo sulla modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio per TXA con riferimento alle seguenti indicazioni riviste:

prevenzione e trattamento di emorragie causate da fibrinolisi generale o locale in adulti e bambini a partire da un anno.

Le indicazioni specifiche comprendono:

- *emorragia causata da fibrinolisi generale o locale come:*
- *menorragia e metrorragia,*
- *sanguinamento gastrointestinale,*
- *disturbi emorragici del tratto urinario in seguito a intervento chirurgico alla prostata o a procedure chirurgiche che interessano il tratto urinario,*
- *chirurgia otorinolaringoiatrica (adenoidectomia, tonsillectomia, estrazioni dentali),*
- *chirurgia ginecologica o disturbi di origine ostetrica,*
- *chirurgia toracica e addominale e altri interventi chirurgici importanti, come chirurgia cardiovascolare,*
- *trattamento di emorragia dovuta a somministrazione di un agente fibrinolitico.*

Motivi dettagliati del riesame presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per medicinali contenenti acido tranexamico ha espresso il proprio disaccordo con il parere del CHMP, incentrando i propri motivi per un riesame sui punti seguenti:

- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non era convinto che l'adempimento di una condizione quale l'esecuzione di uno studio di farmacocinetica nei bambini fosse essenziale per la sicurezza e l'uso efficace dell'acido tranexamico per via endovenosa negli adulti. Questo studio di farmacocinetica era stato richiesto dal CHMP nella procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 sugli antifibrinolitici contenenti aprotinina, acido aminocaproico e acido tranexamico.
- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha informato che, per i bambini, alcuni recenti studi di farmacocinetica condotti con acido tranexamico nella popolazione pediatrica dovrebbero fornire le informazioni pertinenti.

Visti i dati presentati, il CHMP ha osservato che vi sono studi di farmacocinetica in corso nei bambini che potrebbero fornire informazioni preziose. I risultati finali di queste sperimentazioni cliniche devono essere considerati prima di raccomandare la necessità di eseguire studi supplementari. Pertanto, il CHMP ha concluso che uno studio di farmacocinetica non deve essere richiesto come condizione in questo momento.

Ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio viene ricordato che qualsiasi nuova informazione sull'uso di TXA nei bambini è considerata di grande utilità. Gli studi in corso potrebbero fornire alcuni dati di farmacocinetica pertinenti in diverse fasce d'età e alcuni dati di farmacodinamica ritenuti di interesse. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovranno presentare queste informazioni alle autorità nazionali competenti quando saranno disponibili i risultati finali per gli studi.

Motivi per la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali contenenti acido tranexamico elencati nell'allegato I

Considerato che

- Il comitato ha seguito la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, per aprotinina, acido aminocaproico e acido tranexamico (v. allegato I).
- Il comitato ha considerato tutti i dati presentati per iscritto dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, compresi i dati presenti in letteratura.
- Il comitato ha ritenuto che le prove derivanti da sperimentazioni cliniche randomizzate e studi osservazionali siano favorevoli all'impiego di acido tranexamico nei pazienti sottoposti a procedure dentali o chirurgiche o a rischio di complicazioni derivanti da sanguinamento.
- Il Comitato ha considerato i dati scientifici disponibili, incluse le prove derivanti da nuovi studi, sull'efficacia di TXA. Il CHMP ha considerato inoltre il profilo delle reazioni avverse, inclusi i nuovi eventi avversi (alcuni dei quali seri) associati all'uso di TXA.
- Alla luce delle gravi limitazioni dei dati di efficacia identificate, delle nuove prove disponibili e/o delle conoscenze mediche attuali sull'uso di TXA, e in considerazione del profilo delle reazioni avverse (alcune delle quali serie) associate all'uso di TXA, il CHMP ha ritenuto che, per alcune delle indicazioni terapeutiche, i benefici non superino più i rischi e pertanto che esse debbano essere cancellate.
- Il comitato ha ritenuto che le informazioni sul prodotto debbano essere aggiornate. In particolare, le indicazioni terapeutiche sono state aggiornate per rispecchiare le attuali conoscenze scientifiche sull'uso di TXA; altre modifiche alle informazioni sul prodotto hanno riguardato l'inserimento di informazioni su coagulazione intravascolare disseminata, disturbi visivi, compresa alterata percezione dei colori, tromboembolismo, ematuria e convulsioni tra le avvertenze e raccomandazioni.

Pertanto, il CHMP è giunto alla conclusione che il rapporto benefici/rischi per acido tranexamico sia positivo in normali condizioni d'uso, subordinatamente alla revisione delle indicazioni come segue:

prevenzione e trattamento di emorragie causate da fibrinolisi generale o locale in adulti e bambini a partire da un anno.

Le indicazioni specifiche comprendono:

- *emorragia causata da fibrinolisi generale o locale come:*
- *menorragia e metrorragia,*
- *sanguinamento gastrointestinale,*
- *disturbi emorragici del tratto urinario in seguito a intervento chirurgico alla prostata o a procedure chirurgiche che interessano il tratto urinario,*
- *chirurgia otorinolaringoiatrica (adenoidectomia, tonsillectomia, estrazioni dentali),*
- *chirurgia ginecologica o disturbi di origine ostetrica,*
- *chirurgia toracica e addominale e altri interventi chirurgici importanti, come chirurgia cardiovascolare,*
- *trattamento di emorragia dovuta a somministrazione di un agente fibrinolitico.*

In base a quanto suddetto, il comitato ha raccomandato la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per medicinali contenenti acido tranexamico di cui all'allegato I, per i quali le modifiche alle informazioni sul prodotto sono espresse nell'allegato III del parere.

Avendo considerato i motivi dettagliati per il riesame presentati per iscritto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP non ha ravvisato la necessità di condizioni supplementari per assicurare l'uso sicuro ed efficace dell'acido tranexamico.