

Aneks II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom tranexamic acid ippreżentati mill-EMA

Konklużjonijiet xjentifiċi

Ogólne podsumowanie oceny naukowej procedury arbitrażowej dotyczącej leków przeciwfibrinolitycznych Produkty lecznicze zawierające kwas traneksamowy (ara Anness I)

Antifibrinolitiki (eż. aprotinin, aminocaproic acid u tranexamic acid), huma klassi ta' aġenti emostatiċi li jintużaw biex jiġi evitat li jintilef ammont eċċessiv ta' demm. Aprotinin, li huwa polypeptide li jinstab b'mod naturali, huwa inibitur tal-enzimi proteolitiki. Għandu azzjoni wiesgħa fuq l-enzimi proteolitiki bħal plasmin, trypsin u kallikrein. L-analogu ta' lysines epsilon aminocaproic acid (EACA, imsejjaħ ukoll aminocaproic acid) u tranexamic acid (TXA) jinibixxu b'mod iktar speċifiku l-konverżjoni ta' plasminogen f'plasmin.

F'Marzu 2010, il-Ġermanja tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 sabiex jiġu evalwati l-benefiċċji u r-riskji tal-mediċini antifibrinolitiki aprotinin, EACA u TXA fl-indikazzjonijiet approvati kollha tagħhom. L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal aprotinin ġew sospiżi wara li f'reviżjoni preċedenti li saret fl-2007 kien tqajjem tħassib dwar is-sigurtà tiegħu. Ir-riżultati preliminari ta' prova klinika kkontrollata randomizzata, l-istudju dwar il-Konservazzjoni tad-demm permezz tal-antifibrinolitiki: prova randomizzata f'popolazzjoni ta' kirurġija tal-qalb' (BART), urew li minkejja li l-użu ta' aprotinin kien assoċjat ma' fsadiet inqas serji minn dawk li jirriżultaw mill-mediċini ta' tqabbil, ġiet osservata żieda fir-rata ta' mortalità fuq perjodu ta' 30 jum minhabba kwalunkwe kawża fost il-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu aprotinin meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qegħdin jiehdu mediċini oħra. Dan it-tħassib kien qiegħed jirrifletti dak it-tħassib ta' xi studji ta' osservazzjoni oħra li kienu ġew ippubblikati. L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' EACA u TXA ma ġewx affettwati mir-reviżjoni inizjali tal-2007.

L-opinjoni tal-Kumitat ġiet iffurmata permezz ta' diversi sorsi ta' dejta, inkluż dejta disponibbli minn studji kliniċi, dokumentazzjoni ppubblikata, rapporti spontani u dejta oħra sottomessa mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) ta' prodotti mediċinali li fihom aprotinin, EACA jew TXA. F'Ottubru 2011 ġiet organizzata laqgħa tal-grupp ta' konsulenza xjentifika (SAG) tas-CHMP u l-fehmiet li tqajmu fiha ġew ikkunsidrati mis-CHMP fil-qafas ta' din ir-reviżjoni.

Is-CHMP ħareġ opinjonijiet u konklużjonijiet separati għat-tliet antifibrinolitiki (aprotinin, EACA u TXA). Dan id-dokument jippreżenta l-konklużjonijiet dwar tranexamic acid.

Tranexamic acid

Il-profil tas-sigurtà ta' TXA evolva mill-awtorizzazzjoni tiegħu, u d-dejta ta' sigurtà akkumulata matul is-snin. Ġew irrapportati avvenimenti tromboemboliċi, inkluż interazzjoni mal-estrogeni. Trombozi akuta arterjali jew venuża għandha tikkostitwixxi kontraindikazzjoni. L-istess huwa applikabbli għal kundizzjonijiet fibrinolitiki wara koagulopatija ta' konsum ħlief f'dawk b'attivazzjoni predominanti tas-sistema fibrinolitika bi fsada severa akuta. L-ematurja u r-riskju għal ostruzzjoni fl-uretra għandhom jiġu inklużi wkoll bħala twissijiet. Barra minn hekk, informazzjoni dwar konvulżjonijiet u disturbi viżwali inkluż indeboliment tal-viżjoni tal-kulur huma avvenimenti avversi li jistgħu jkunu serji u li ġew irrapportati, iżda dawn ir-riskji ma ġewx ikkunsidrati fl-informazzjoni attwali awtorizzata dwar il-prodott. Tranexamic acid ġie assoċjat ukoll ma' avvenimenti gastrointestinali avversi, bħal dardir, dijarea u rimettar. Dermatite allergika, disturbi vaskulari, bħal telqa flimkien ma' pressjoni baxxa, b'telf mis-sensi jew mingħajru u trombozi arterjali jew venuża, u reazzjonijiet ta' ipersensittività inkluż anafilassi kienu rrapportati. Ir-riżultati tal-prova BART ma kellhomx impatt negattiv fuq il-profil tal-benefiċċju-riskju ta' TXA. Tranexamic acid ma kienx ġie assoċjat qabel ma' riskju akbar ta' mortalità u dan baqa' ma nbidilx wara l-pubblikazzjoni tal-istudju BART. Is-CHMP identifika li l-informazzjoni dwar il-koagulazzjoni intravaskulari mxerrda, id-disturbi viżwali inkluż l-indeboliment tal-viżjoni tal-kulur, it-tromboemboliżmu, l-ematurja u l-konvulżjonijiet, għandhom jiġu adegwatament riflessi permezz ta' twissijiet u rakkomandazzjonijiet fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Tranexamic acid huwa analogu ta' lysine awtorizzat għal diversi indikazzjonijiet sa mill-1963. Ġiet ikkunsidrata d-dejta disponibbli minn provi kliniċi randomizzati u minn studji ta' osservazzjoni, inkluż minn meta-analiżi. Minbarra l-kirurġija tal-qalb, is-CHMP ikkunsidra li hemm biżżejjed evidenza disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' TXA f'indikazzjonijiet oħra, inkluż f'pazjenti li għaddejjin minn proċeduri dentali jew kirurġiċi jew li qegħdin f'riskju ta' kumplikazzjonijiet minn fsada. Għal xi indikazzjonijiet ġew proposti modifiki għat-test, sabiex jingiebu f'konformità mal-għarfien xjentifiku attwali dwar l-użu ta' TXA. Fid-dawl tal-limitazzjonijiet serji identifikati tad-dejta dwar l-effikaċja, l-evidenza l-ġdida disponibbli u/jew l-għarfien mediku attwali dwar l-użu ta' TXA, u meta jiġi kkunsidrat il-profil ta' reazzjonijiet avversi (xi wħud minnhom serji) assoċjati mal-użu ta'

TXA, is-CHMP ħass li xi wħud minn dawn l-indikazzjonijiet għandhom jitneħħew. Il-lista ta' indikazzjonijiet li għalihom is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju jibqa' pożittiv hija ppreżentata hawn taħt.

L-informazzjoni dwar il-prodott giet modifikata biex jiġi żgurat li l-informazzjoni għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa u għall-pazjenti tkun aġġornata. B'mod partikolari l-indikazzjonijiet terapewtiċi ġew aġġornati biex jirriflettu l-għarfien xjentifiku attwali dwar l-użu ta' TXA; tibdil ieħor għall-informazzjoni dwar il-prodott kien l-inklużjoni ta' informazzjoni dwar koagulazzjoni intravaskulari mxerrda, disturbi viżwali inkluż indeboliment fil-viżjoni tal-kulur, tromboemboliżmu, ematurja u konvulżjonijiet bħala twissijiet u rakkomandazzjonijiet. L-aħħar reviżjoni tal-kwalità tal-mudelli tad-dokumenti ttiehdet f'kunsiderazzjoni matul din ir-reviżjoni.

Filwaqt li kkunsidra l-informazzjoni kollha disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja, il-Kumitat qabel dwar il-varjazzjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bil-bilanċ tar-riskji u l-benefiċċji jitqies pożittiv fl-indikazzjonijiet riveduti li ġejjin għal TXA:

Il-prevenzjoni u l-kura ta' emorraġiji minħabba fibrinolizi ġenerali jew lokali fl-adulti u t-tfal minn età ta' sena.

Indikazzjonijiet speċifiċi jinkludu:

- *Emorraġija kkawżata minn fibrinolizi ġenerali jew lokali bħal:*
- *Menorraġja u metrorrhagia,*
- *Fsada gastrointestinali,*
- *Disturbi urinarji emorraġiċi, wara kirurġija tal-prostata jew proċeduri kirurġiċi li jaffettwaw l-apparat urinarju,*
- *Kirurġija tal-widnejn tal-imnieher u tal-grizmejn (adenoidettomija, tonsillettomija, estrazzjonijiet dentali),*
- *Kirurġija ġinekoloġika jew disturbi ta' oriġini ostetrika,*
- *Kirurġija toraċika u addominali u interventi kirurġiċi maġġuri oħra bħal kirurġija kardjovaskulari,*
- *Ġestjoni ta' emorraġija minħabba l-għoti ta' sustanza fibrinolitika.*

Raġunijiet dettaljati għall-eżaminazzjoni mill-ġdid sottomessi mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

Detentur wiehed tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom tranexamic acid wera li ma jaqbilx mal-Opinjoni tas-CHMP, u ffoka r-raġunijiet tiegħu għal eżaminazzjoni mill-ġdid fuq il-punti li ġejjin:

- Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ma kienx konvint li t-twettiq ta' kundizzjoni bħat-twettiq ta' studju farmakokinetiku fuq it-tfal kienet kundizzjoni essenzjali għall-użu sigur u effettiv ta' tranexamic acid IV fl-adulti. Dan l-istudju farmakokinetiku kien intalab mis-CHMP fir-riferiment skont l-Artikolu 31 dwar antifibrinolitiċi li fihom aprotinin, aminocaproic acid u tranexamic acid.
- Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq informa li għat-tfal, xi studji farmakokinetiċi riċenti li saru bi tranexamic acid fil-popolazzjoni pedjatrika għandhom jipprovdu l-informazzjoni rilevanti.

Wara li kkunsidra d-dejta ppreżentata, is-CHMP innota li hemm studji farmakokinetiċi għaddejjin fuq it-tfal li jistgħu jipprovdu informazzjoni siewja. Ir-riżultati finali tal-istudju ta' dawn il-provi kliniċi għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tiġi rrakkomandata l-ħtieġa għal studji addizzjonali. Għalhekk, is-CHMP ikkonkluda li f'dan il-punt fiż-żmien ma għandux jintalab studju farmakokinetiku bħala kondizzjoni.

Il-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq huma mfakkra li kwalunkwe informazzjoni ġdida dwar l-użu ta' TXA fit-tfal hija meqjusa ta' valur. L-istudji li għaddejjin jistgħu jipprovdu xi dejta farmakokinetika rilevanti fi gruppi differenti ta' età u xi dejta farmakodinamika, li hija meqjusa ta' interess. Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jippreżentaw din l-informazzjoni lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti meta r-riżultati finali għall-istudji jsiru disponibbli.

Raġunijiet għall-emenda tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom tranexamic acid elenkati fl-Anness I

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, għal aprotinin, aminocaproic acid u tranexamic acid (ara Anness I).
- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta kollha pprovduta bil-miktub mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, inkluż dejta disponibbli mir-reviżjonijiet tad-dokumentazzjoni.
- Il-Kumitat ikkunsidra li l-evidenza minn provi kliniċi randomizzati u mill-istudji ta' osservazzjoni tappoġġa l-użu ta' tranexamic acid f'pazienti li għaddejjin minn proċeduri dentali jew kirurġiċi jew li qegħdin f'riskju ta' komplikazzjonijiet minn fsada.
- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta xjentifika disponibbli, inkluż evidenza minn studji ġodda, dwar l-effikaċja ta' TXA. Is-CHMP ikkunsidra wkoll il-profil ta' reazzjonijiet avversi, inkluż avvenimenti avversi ġodda (xi wħud minnhom serji) assoċjati mal-użu ta' TXA.
- Fid-dawl tal-limitazzjonijiet serji identifikati tad-dejta dwar l-effikaċja, l-evidenza l-ġdida disponibbli u/jew l-għarfien mediku attwali dwar l-użu ta' TXA, u meta jitqies il-profil ta' reazzjonijiet avversi (xi wħud minnhom serji) assoċjati mal-użu ta' TXA, is-CHMP ħass li għal xi wħud mill-indikazzjonijiet terapewtiċi l-benefiċċji ma għadhomx jegħlbu r-riskji u għalhekk għandhom jitneħħew.
- Il-Kumitat ikkunsidra li l-informazzjoni dwar il-prodott għandha tiġi aġġornata. B'mod partikolari, l-indikazzjonijiet terapewtiċi ġew aġġornati biex jirriflettaw l-għarfien xjentifiku attwali dwar l-użu ta' TXA; tibdil ieħor fl-informazzjoni dwar il-prodott kien l-inklużjoni ta' informazzjoni dwar koagulazzjoni intravaskulari mxerrda, disturbi viżwali inkluż indeboliment fil-viżjoni tal-kulur, tromboemboliżmu, ematurja u konvulżjonijiet bħala twissijiet u rakkomandazzjonijiet.

Għalhekk is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ tar-riskji u tal-benefiċċji għal tranexamic acid huwa pożittiv taħt kundizzjonijiet normali ta' użu soġġett għar-reviżjoni tal-indikazzjonijiet kif ġej:

il-prevenzjoni u l-kura ta' emorraġiji minħabba fibrinolizi ġenerali jew lokali fl-adulti u t-tfal minn sena ta' età.

Indikazzjonijiet speċifiċi jinkludu:

- *Emorraġija kkawżata minn fibrinolisi ġenerali jew lokali bħal:*
- *Menorraġja u metrorrhagia,*
- *Fsada gastrointestinali,*
- *Disturbi urinarji emorraġiċi, wara kirurġija tal-prostata jew proċeduri kirurġiċi li jaffettwaw l-apparat urinarju,*
- *Kirurġija tal-widnejn tal-immieħer u tal-grizmejn (adenoidectomy, tonsillectomy, estrazzjonijiet dentali),*
- *Kirurġija ġinekoloġika jew disturbi ta' oriġini ostetrika,*
- *Kirurġija toraċika u addominali u interventi kirurġiċi maġġuri oħra bħal kirurġija kardjovaskulari,*
- *Ġestjoni ta' emorraġija minħabba l-għoti ta' sustanza fibrinolitika.*

Abbażi ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat irrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom tranexamic acid imsemmija fl-Anness I li għalihom l-emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott huma stabbiliti fl-Anness III għall-opinjoni.

Wara li kkunsidra r-raġunijiet dettaljati għall-eżaminazzjoni mill-ġdid sottomessi bil-miktub mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, is-CHMP ikkunsidra li ma kienet meħtieġa l-ebda kundizzjoni addizzjonali biex jiġi żgurat l-użu sigur u effettiv ta' tranexamic acid.