

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo ácido tranexâmico apresentados pela EMA

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica da consulta sobre medicamentos contendo antifibrinolíticos

Medicamentos contendo ácido tranexâmico (ver Anexo I)

Os antifibrinolíticos (por exemplo, a aprotinina, o ácido aminocaproico e o ácido tranexâmico) são uma classe de agentes hemostáticos utilizados para impedir a perda excessiva de sangue. A aprotinina - um polipéptido natural - é um inibidor de enzimas proteolíticas. Tem uma ampla ação sobre enzimas proteolíticas como a plasmina, a tripsina e a calicreína. Os análogos da lisina ácido épsilon aminocaproico (AEAC, também denominado ácido aminocaproico) e ácido tranexâmico (TXA) inibem mais especificamente a conversão de plasminogénio em plasmina.

Em março de 2010, a Alemanha desencadeou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º para avaliar os benefícios e riscos dos medicamentos antifibrinolíticos aprotinina, AEAC e TXA em todas as respetivas indicações aprovadas. As Autorizações de Introdução no Mercado da aprotinina foram suspensas quando se levantaram preocupações relativas à sua segurança numa revisão anterior realizada em 2007. Os resultados preliminares de um ensaio clínico controlado aleatorizado, o estudo "Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population" (Conservação do sangue com antifibrinolíticos: um ensaio aleatorizado numa população submetida a cirurgia cardíaca - BART), tinham mostrado que, apesar de o uso de aprotinina estar associado a hemorragia menos grave do que com qualquer outro medicamento de comparação, tinha-se observado um aumento da mortalidade total a 30 dias entre os doentes que recebiam aprotinina, em comparação com os doentes que tomavam outros medicamentos. Estas preocupações refletiam as que estavam patentes nalguns estudos observacionais publicados. As Autorizações de Introdução no Mercado do AEAC e do TXA não foram afetadas pela revisão inicial de 2007.

Várias fontes de dados contribuíram para o parecer do Comité, incluindo dados disponíveis de estudos clínicos, literatura publicada, notificações espontâneas e outros dados apresentados por titulares de Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos contendo aprotinina, AEAC ou TXA. Em outubro de 2011, o grupo consultivo científico (SAG) do CHMP reuniu-se e os seus pareceres foram considerados pelo CHMP no âmbito desta revisão.

O CHMP emitiu pareceres e conclusões separados para os três antifibrinolíticos (a aprotinina, AEAC e TXA). Este documento apresenta as conclusões relativas ao ácido tranexâmico.

Ácido tranexâmico

O perfil de segurança do TXA evoluiu desde a sua Autorização de Introdução no Mercado e os dados de segurança têm-se acumulado ao longo dos anos. Foi notificada a ocorrência de acontecimentos tromboembólicos, incluindo a interação com estrogénios. A trombose venosa ou arterial aguda deve constituir uma contraindicação. Aplica-se o mesmo aos estados fibrinolíticos após uma coagulopatia de consumo, exceto naqueles com ativação predominante do sistema fibrinolítico com hemorragia grave aguda. A hematúria e o risco de obstrução uretral devem ser também incluídos como advertências. Além disso, informações sobre convulsões e perturbações visuais, incluindo daltonismo, são acontecimentos adversos que podem ser graves e que têm sido notificados, embora esses riscos não tenham sido tidos em conta na atual informação do medicamento autorizada. O ácido tranexâmico tem sido também associado a acontecimentos gastrointestinais adversos, tais como náuseas, diarreia e vômitos. Foi notificada a ocorrência de dermatite alérgica, vasculopatias, como mal estar com hipotensão, com ou sem perda de consciência e trombose arterial ou venosa, e reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia. Os resultados do ensaio BART não tiveram um impacto negativo no perfil risco-benefício do TXA. O ácido tranexâmico não tinha sido anteriormente associado a um aumento do risco de mortalidade, o que se manteve inalterado após a publicação do estudo BART. O CHMP identificou que as informações sobre coagulação intravascular disseminada, perturbações visuais incluindo daltonismo, tromboembolia e convulsões devem estar devidamente refletidas em advertências e recomendações na informação do medicamento.

O ácido tranexâmico é um análogo da lisina autorizado para diversas indicações desde 1969. Foram tidos em conta dados disponibilizados por ensaios clínicos aleatorizados e estudos observacionais, incluindo a meta-análise. Além da cirurgia cardíaca, o CHMP considerou que havia evidências suficientes sobre a segurança e eficácia do TXA noutras indicações, incluindo em doentes submetidos a procedimentos dentários ou cirúrgicos ou em risco de sofrer complicações devido a hemorragia. No caso de algumas patologias, foram propostas modificações à redação, por forma a colocá-las em consonância com os conhecimentos científicos atuais relativos à utilização do TXA. Tendo em conta, por um lado, as graves limitações identificadas a nível dos dados da

eficácia, as novas evidências disponíveis e/ou os conhecimentos médicos atuais referentes à utilização do TXA e, por outro lado, o perfil de reações adversas (algumas das quais graves) associadas à utilização do TXA, o CHMP considerou necessário eliminar algumas dessas indicações. É apresentada de seguida uma lista das indicações relativamente às quais o CHMP considerou que a relação risco-benefício se mantém positiva.

A informação do medicamento foi modificada para garantir a atualização das informações fornecidas aos profissionais de saúde e aos doentes. Mais especificamente, foram atualizadas as indicações terapêuticas para refletir os conhecimentos científicos atuais relativos à utilização do TXA; outras alterações na informação do medicamento consistiram na inclusão de informações sobre coagulação intravascular disseminada, perturbações visuais incluindo daltonismo, tromboembolia, hematúria e convulsões como advertências e recomendações. Os mais recentes modelos de controlo da qualidade de documentos foram tidos em consideração durante esta revisão.

Tendo em consideração todas as informações disponíveis sobre segurança e eficácia, o Comité aprovou a alteração dos termos de Autorização de Introdução no Mercado, com a relação risco-benefício considerada positiva nas seguintes indicações revistas para o TXA:

Prevenção e tratamento de hemorragias devido a fibrinólise geral ou local em adultos e crianças a partir de um ano de idade.

As indicações específicas incluem:

- Hemorragia causada por fibrinólise geral ou local, por exemplo:
- Menorragia e metrorragia;
- Hemorragia gastrointestinal;
- Perturbações urinárias hemorrágicas, na sequência de cirurgia à próstata ou procedimentos cirúrgicos que afetem o trato urinário;
- Cirurgia otorrinolaringológica (adenoidectomia, amigdalectomia, extrações dentárias);
- Cirurgia ginecológica ou perturbações de origem obstétrica;
- Cirurgia torácica e abdominal e outras grandes intervenções cirúrgicas, como cirurgia cardiovascular;
- Tratamento de hemorragia devido à administração de um agente fibrinolítico.

Fundamentos detalhados para a reexaminação submetidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado

Um titular da AIM para os medicamentos contendo ácido tranexâmico expressou o seu desacordo relativamente ao parecer do CHMP, baseando os seus fundamentos para a reexaminação nos seguintes pontos:

- O titular da AIM não se mostrou convencido de que o cumprimento de uma condição, como a realização de um estudo farmacocinético em crianças, fosse uma condição fundamental para a utilização segura e eficaz do ácido tranexâmico IV em adultos. Este estudo farmacocinético fora solicitado pelo CHMP de acordo com o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 31.º relativo a antifibrinolíticos contendo aprotinina, ácido aminocaproico e ácido tranexâmico.
- O titular da AIM informou que, no caso das crianças, alguns recentes estudos farmacocinéticos realizados com o ácido tranexâmico na população pediátrica devem fornecer informações relevantes.

Depois de considerar os dados apresentados, o CHMP registou existirem estudos farmacocinéticos em curso em crianças que poderiam fornecer informações importantes. Os resultados finais do estudo desses ensaios clínicos devem ser tidos em conta antes de se recomendar a necessidade de estudos adicionais. Por conseguinte, o CHMP concluiu que, para já, um estudo farmacocinético não deve ser definido como uma condição.

Os titulares das AIM são recordados de que as eventuais novas informações relativas à utilização do TXA em crianças são consideradas importantes. Os estudos em curso poderão fornecer alguns dados farmacocinéticos relevantes em diferentes faixas etárias e alguns dados farmacodinâmicos, o que é considerado de interesse. Os titulares das AIM devem apresentar essas informações às autoridades nacionais competentes quando forem disponibilizados os resultados finais relativos aos estudos.

Fundamentos para a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo ácido tranexâmico listados no Anexo I

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente à aprotinina, ácido aminocaproico e ácido tranexâmico (ver Anexo I).
- O Comité considerou todos os dados fornecidos pelos titulares das AIM por escrito, incluindo os dados disponíveis de revisões da literatura.
- O Comité considerou que as evidências de ensaios clínicos aleatorizados e estudos observacionais apoiam a utilização de ácido tranexâmico em doentes submetidos a procedimentos dentários ou cirúrgicos ou em risco de sofrer complicações devido a hemorragia.
- O Comité considerou os dados científicos disponíveis, incluindo as evidências de novos estudos, relativos à eficácia do TXA. O CHMP considerou também o perfil de reações adversas, incluindo novos acontecimentos adversos (alguns dos quais graves) associados à utilização do TXA.
- Tendo em conta, por um lado, as graves limitações identificadas a nível dos dados de eficácia, as novas evidências disponíveis e/ou os conhecimentos médicos atuais referentes à utilização do TXA e, por outro lado, o perfil de reações adversas (algumas das quais graves) associadas à utilização do TXA, o CHMP considerou que, no caso de algumas das indicações terapêuticas, os benefícios deixaram de ser superiores aos riscos e, por conseguinte, deveriam ser eliminadas.
- O Comité considerou que a informação do medicamento deveria ser atualizada. Mais especificamente, foram atualizadas as indicações terapêuticas para refletir os conhecimentos científicos atuais relativos à utilização do TXA; outras alterações na informação do medicamento consistiram na inclusão de informações sobre coagulação intravascular disseminada, perturbações visuais incluindo daltonismo, tromboembolia, hematúria e convulsões como advertências e recomendações.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício do ácido tranexâmico é positiva em condições normais de utilização, sujeita à revisão das indicações do seguinte modo:

prevenção e tratamento de hemorragias devido a fibrinólise geral ou local em adultos e crianças a partir de um ano de idade.

As indicações específicas incluem:

- Hemorragia causada por fibrinólise geral ou local, por exemplo:
- Menorragia e metrorragia;
- Hemorragia gastrointestinal;
- Perturbações urinárias hemorrágicas, na sequência de cirurgia à próstata ou procedimentos cirúrgicos que afetem o trato urinário;
- Cirurgia otorrinolaringológica (adenoidectomia, amigdalectomia, extrações dentárias);
- Cirurgia ginecológica ou perturbações de origem obstétrica;
- Cirurgia torácica e abdominal e outras grandes intervenções cirúrgicas, como cirurgia cardiovascular;
- Tratamento de hemorragia devido à administração de um agente fibrinolítico.

Com base no descrito acima, o Comité recomendou a alteração dos termos de Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo ácido tranexâmico referidos no Anexo I, para os quais as alterações a nível da informação do medicamento se encontram estabelecidas no Anexo III do parecer.

Tendo considerado os fundamentos detalhados para a reexaminação submetidos pelo titular da AIM por escrito, o CHMP considerou não serem necessárias condições adicionais para garantir uma utilização segura e eficaz do ácido tranexâmico.