

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru medicamente care conțin acid tranexamic prezentate de către EMA

Concluzii științifice

Rezumatul general al evaluării științifice a procedurii de sesizare privind antifibrinoliticele

Medicamente care conțin acid tranexamic (vezi Anexa I)

Antifibrinoliticele (de ex. aprotinina, acidul aminocaproic și acidul tranexamic) reprezintă o clasă de agenți hemostatici utilizați pentru a împiedica pierderile excesive de sânge. Aprotinina, o polipeptidă care apare natural, este un inhibitor al enzimelor proteolitice. Aceasta are o acțiune extinsă asupra enzimelor proteolitice precum plasmina, tripsina și kalikreina. Acidul aminocaproic epsilon (EACA, denumit și acid aminocaproic) și acidul tranexamic (TXA), analoge lizinei, inhibă mai precis transformarea plasminogenului în plasmină.

În luna martie 2010, Germania a inițiat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 pentru a evalua beneficiile și riscurile medicamentelor antifibrinolitice aprotinină, EACA și TXA în toate indicațiile aprobate. Autorizațiile de punere pe piață pentru aprotinină au fost suspendate atunci când s-au semnalat probleme privind siguranța sa într-o analiză anterioară din anul 2007. Rezultatele preliminare ale unui studiu clinic controlat randomizat, studiul „Conservarea sângelui cu ajutorul antifibrinoliticele: un studiu randomizat privind o populație supusă intervențiilor chirurgicale cardiace” (BART), au arătat că deși utilizarea aprotininei a fost asociată cu sângerare mai puțin gravă decât oricare dintre medicamentele comparatoare, s-a observat o creștere a mortalității din orice cauză la 30 de zile la pacienții care au primit aprotinină în comparație cu pacienții care au luat alte medicamente. Aceste probleme reflectă problemele ridicate de cele câteva studii observaționale publicate. Autorizațiile de punere pe piață pentru EACA și TXA nu au fost afectate de către analiza inițială din anul 2007.

Mai multe surse de date au informat opinia comitetului, inclusiv datele disponibile din studiile clinice, literatura publicată, rapoarte spontane și alte date prezentate de către deținătorii autorizației de punere pe piață a medicamentelor care conțin aprotinină, EACA sau TXA. În luna octombrie 2011 a avut loc o întâlnire a grupului de consultanță științifică (SAG) al CHMP, iar opiniile sale au fost luate în considerare de către CHMP în cadrul acestei analize.

Au fost emise opinii și concluzii separate de către CHMP pentru cele trei antifibrinolitice (aprotinină, EACA și TXA). Acest document prezintă concluziile privind acidul tranexamic.

Acidul tranexamic

Profilul de siguranță al TXA a evoluat de la autorizarea sa, iar datele de siguranță s-au acumulat de-a lungul anilor. Au fost raportate evenimente tromboembolitice, incluzând interacțiunea cu estrogenii. Tromboza venoasă sau arterială acută trebuie să constituie o contraindicație. Aceeași situație este aplicabilă pentru stările fibrinolitice, ce urmează coagulopatiei de consum, cu excepția celor cu activitate predominantă a sistemului fibrinolitic cu sângerare gravă acută. Hematuria și riscul de obstrucție uretrală trebuie incluse de asemenea ca avertismente. În plus, informațiile despre convulsii și tulburări vizuale, inclusiv vizionarea afectată a culorilor reprezintă evenimente adverse care pot fi grave și care au fost raportate, dar aceste riscuri nu au fost luate în considerare în informațiile referitoare la produse autorizate în prezent. Acidul tranexamic a fost asociat de asemenea cu efecte adverse gastrointestinale, precum greața, diareea și vărsăturile. Au fost raportate afecțiuni vasculare, alergice dermatologice, precum starea de rău cu hipotensiune, cu sau fără pierderea cunoștinței și tromboză arterială sau venoasă și reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxia. Rezultatele studiului BART nu au avut un impact negativ asupra profilului beneficiu risc al TXA. Acidul tranexamic nu a fost asociat anterior cu un risc crescut de mortalitate, iar acest lucru a rămas neschimbat după publicarea studiului BART. CHMP a identificat faptul că informațiile privind coagularea intravasculară diseminată, tulburările vizuale, inclusiv vizionarea afectată a culorilor, tromboembolism, hematurie și convulsii trebuie reflectate corespunzător prin avertismente și recomandări în informațiile referitoare la produse.

Acidul tranexamic este un produs analog lizinei, autorizat pentru mai multe indicații începând din anul 1969. Au fost luate în considerare date disponibile din studii clinice randomizate și studii observaționale, inclusiv meta-analize. În plus față de chirurgia cardiacă, CHMP a considerat că sunt disponibile dovezi suficiente privind siguranța și eficacitatea TXA în alte indicații, inclusiv la pacienți supuși procedurilor dentare sau chirurgicale sau supuși riscurilor de complicații din cauza sângerării. Pentru unele stări s-au propus modificări ale formulărilor, pentru a corespunde cunoștințelor științifice curente privind utilizarea TXA. Având în vedere limitările grave identificate privind datele de eficacitate, dovezile noi disponibile și/sau cunoștințele medicale curente privind utilizarea TXA și luând în considerare profilul reacțiilor adverse (dintre care unele grave) asociate

cu utilizarea TXA, CHMP a considerat că unele dintre aceste indicații trebuie eliminate. O listă a indicațiilor pentru care CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc rămâne pozitiv este prezentată mai jos.

Informațiile referitoare la produse au fost modificate pentru a se asigura faptul că informațiile pentru personalul medico-sanitar și pentru pacienți sunt actualizate. În special, s-au actualizat indicațiile terapeutice pentru a reflecta cunoștințele științifice curente privind utilizarea TXA; alte modificări ale informațiilor referitoare la produse au fost includerea sub formă de avertismente și recomandări a informațiilor referitoare la coagularea intravasculară diseminată, tulburările vizuale, inclusiv vedere distorsionată a culorilor, tromboembolism, hematurie și convulsii. Cea mai recentă analiză de calitate a șabloanelor documentelor a fost luată în considerare în timpul acestei analize.

Luând în considerare toate informațiile disponibile privind siguranța și eficacitatea, comitetul a fost de acord cu modificarea autorizației de punere pe piață cu raportul dintre riscuri și beneficii considerat pozitiv în următoarele indicații revizuite pentru TXA:

Prevenirea și tratamentul hemoragiilor datorate fibrinolizei generale sau locale la adulți și copii de minim un an.

Indicațiile specifice includ:

- Hemoragia provocată de fibrinoliza generală sau locală precum:
- Menoragia și metroragia,
- Sângerarea gastrointestinală,
- Afecțiuni urinare hemoragice, ca urmare a chirurgiei prostatei sau procedurilor chirurgicale care afectează tractul urinar,
- Chirurgia urechilor, nasului, gâtului (adenoidectomie, tonsilectomie, extracții dentare),
- Chirurgia ginecologică sau afecțiuni de origine obstetrică,
- Chirurgia toracică și abdominală și alte intervenții chirurgicale majore precum chirurgie cardiovasculară,
- Gestionarea hemoragiei din cauza administrării unui agent fibrinolitic.

Motive detaliate pentru reexaminare prezentate de către deținătorul autorizației de punere pe piață

Un deținător al autorizației de punere pe piață pentru medicamente care conțin acid tranexamic și-a exprimat dezacordul față de opinia CHMP, concentrându-și motivele pentru reexaminare asupra următoarelor puncte:

- Deținătorul autorizației de punere pe piață nu era convins că îndeplinirea unei condiții precum efectuarea unui studiu farmacocinetic la copii este o condiție esențială pentru utilizarea sigură și eficientă a acidului tranexamic IV la adulți. Acest studiu farmacocinetic a fost solicitat de către CHMP în procedura de sesizare în temeiul articolului 31 privind antifibrinoliticele care conțin aprotinină, acid aminocaproic și acid tranexamic.
- Deținătorul autorizației de punere pe piață a informat că pentru copii, studii farmacocinetice recente realizate cu acid tranexamic la populația pediatrică trebuie să furnizeze informații relevante.

Luând în considerare datele prezentate, CHMP a remarcat că există studii farmacocinetice în desfășurare la copii, care ar putea furniza informații valoroase. Trebuie luate în considerare rezultatele finale ale acestor studii clinice înainte de a recomanda necesitatea unor studii suplimentare. Prin urmare, CHMP a concluzionat că la ora actuală nu trebuie solicitat un studiu farmacocinetic ca o condiție.

Deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață li se reamintește faptul că orice informații noi privind utilizarea TXA la copii este considerată valoroasă. Studiile în curs de desfășurare ar putea furniza unele date farmacocinetice relevante pentru diferite niveluri de vârstă și unele date farmacodinamice, care sunt considerate de interes. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să prezinte aceste informații autorităților naționale competente atunci când devin disponibile rezultatele finale ale studiilor.

Motive pentru modificarea autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentelor care conțin acid tranexamic enumerate în Anexa I

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pentru aprotinină, acid aminocaproic și acid tranexamic (vezi Anexa I).
- Comitetul a analizat toate datele furnizate de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, inclusiv datele disponibile din analizele literaturii.
- Comitetul a considerat că dovezile din studiile clinice randomizate și studiile observaționale justifică utilizarea acidului tranexamic la pacienții supuși procedurilor dentare sau chirurgicale sau supuși riscului de complicații din cauza sângerării.
- Comitetul a analizat datele științifice disponibile, inclusiv dovezile din studii noi, privind eficacitatea TXA. CHMP a luat de asemenea în considerare profilul reacțiilor adverse, inclusiv evenimente adverse noi (dintre care unele grave) asociate cu utilizarea TXA.
- Având în vedere limitările grave identificate privind datele de eficacitate, dovezile noi disponibile și/sau cunoștințele medicale actuale privind utilizarea TXA și luând în considerare profilul reacțiilor adverse (dintre care unele grave) asociate cu utilizarea TXA, CHMP a considerat că pentru unele dintre indicațiile terapeutice beneficiile nu sunt mai mari decât riscurile asociate și prin urmare acestea trebuie eliminate.
- Comitetul a considerat că informațiile referitoare la produse trebuie actualizate. În special, s-au actualizat indicațiile terapeutice pentru a reflecta cunoștințele științifice curente privind utilizarea TXA; alte modificări ale informațiilor referitoare la produse au fost incluse sub formă de avertismente și recomandări a informațiilor referitoare la coagularea intravasculară diseminată, tulburările vizuale, inclusiv vedere distorsionată a culorilor, tromboembolism, hematurie și convulsii.

Prin urmare CHMP a concluzionat că raportul riscuri/beneficii pentru acidul tranexamic este pozitiv în condiții normale de utilizare, cu condiția revizuirii indicațiilor după cum urmează:

prevenirea și tratamentul hemoragiilor din cauza fibrinolizei generale sau locale la adulți și copii de minim un an.

Indicațiile specifice includ:

- Hemoragia provocată de fibrinoliza generală sau locală precum:
- Menoragia și metroragia,
- Sângerarea gastrointestinală,
- Afecțiuni urinare hemoragice, ca urmare a chirurgiei prostatei sau procedurilor chirurgicale care afectează tractul urinar,
- Chirurgia urechilor, nasului, gâtului (adenoidectomie, tonsilectomie, extracții dentare),
- Chirurgia ginecologică sau afecțiuni de origine obstetrică,
- Chirurgia toracică și abdominală și alte intervenții chirurgicale majore precum chirurgie cardiovasculară,
- Gestionarea hemoragiei din cauza administrării unui agent fibrinolic.

Pe baza celor de mai sus, comitetul a recomandat modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru medicamentele care conțin acid tranexamic menționate în Anexa I pentru care modificările la informațiile referitoare la produse sunt stabilite în Anexa III a avizului.

Luând în considerare motivele detaliate pentru reexaminare prezentate în scris de către deținătorul autorizației de punere pe piață, CHMP a considerat că nu este necesară nici o condiție suplimentară pentru a asigura utilizarea sigură și eficientă a acidului tranexamic.