

Anexo II

Conclusiones científicas y fundamentos para la variación de los términos de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen ácido tranexámico presentada por la EMA

Conclusiones científicas

Resumen global de la evaluación científica del procedimiento de arbitraje sobre antifibrinolíticos

Medicamentos que contienen ácido tranexámico (Véase el Anexo I)

Los antifibrinolíticos (p. ej., aprotinina, ácido aminocaproico y ácido tranexámico) son una clase de agentes hemostáticos empleados para prevenir la pérdida excesiva de sangre. La aprotinina, un polipéptido natural, es un inhibidor de enzimas proteolíticas. Tiene una amplia acción sobre las enzimas proteolíticas, como la plasmina, la tripsina y la calicreína. Los análogos de la lisina ácido épsilon aminocaproico (AEAC, también conocido como ácido aminocaproico) y ácido tranexámico (ATX) inhiben más específicamente la conversión de plasminógeno a plasmina.

En marzo de 2010, Alemania puso en marcha un procedimiento de arbitraje según el artículo 31 para evaluar los beneficios y riesgos de los fármacos antifibrinolíticos aprotinina, AEAC y ATX en todas sus indicaciones aprobadas. Se suspendieron las autorizaciones de comercialización para la aprotinina cuando se plantearon preocupaciones sobre su seguridad en una revisión previa en 2007. Los resultados preliminares de un ensayo clínico controlado aleatorizado, el estudio Conservación de la sangre usando antifibrinolíticos: ensayo aleatorizado en una población de cirugía cardíaca: ('Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population' - BART), habían demostrado que, aunque el uso de aprotinina se asoció a unas hemorragias menos graves que cualquiera de los fármacos comparadores, se observó un aumento de la mortalidad a los 30 días por todas las causas entre los pacientes que recibieron aprotinina en comparación con los pacientes que recibieron otros medicamentos. Estas preocupaciones repetían también las de algunos estudios de observación publicados. Las autorizaciones de comercialización de AEAC y ATX no se vieron afectadas por la revisión inicial de 2007.

Varias fuentes de datos informaron el dictamen del Comité, incluidos los datos disponibles de estudios clínicos, bibliografía publicada, informes espontáneos y otros datos remitidos por los titulares de autorización de comercialización (TAC) de medicamentos que contienen aprotinina, AEAC o ATX. Se celebró una reunión de un grupo asesor científico (GAC) del CHMP en octubre de 2011 y sus dictámenes fueron valorados por el CHMP en el marco de esta revisión.

El CHMP emitió dictámenes y conclusiones separados sobre los tres antifibrinolíticos (aprotinina, AEAC y ATX). Este documento presenta las conclusiones sobre el ácido tranexámico.

Ácido tranexámico

El perfil de seguridad del ATX ha cambiado desde su autorización y se han acumulado datos de seguridad a lo largo de los años. Se han notificado acontecimientos tromboembólicos, incluida la interacción con estrógenos. La trombosis venosa o arterial aguda debe constituir una contraindicación. Lo mismo es aplicable para los problemas fibrinolíticos después de la coagulopatía de consumo, excepto en los pacientes con activación predominante del sistema fibrinolítico con hemorragia intensa aguda. La hematuria y el riesgo de obstrucción uretral deben incluirse también como advertencias. Además, se han comunicado acontecimientos adversos de convulsiones y alteraciones visuales, incluido el deterioro de la visión del color, que pueden ser graves, pero estos riesgos no se han tenido en cuenta en la información actual autorizada sobre el producto. El ácido tranexámico se ha asociado también a acontecimientos adversos gastrointestinales, como náuseas, diarrea y vómitos. Se han notificado dermatitis alérgica, trastornos vasculares, como malestar con hipotensión, con o sin pérdida de conciencia y trombosis arterial o venosa y reacciones de hipersensibilidad incluida anafilaxia. Los resultados del ensayo BART no tuvieron un impacto negativo sobre el perfil beneficio-riesgo del ATX. El ácido tranexámico no se había asociado previamente a un aumento del riesgo de mortalidad y esto ha permanecido inalterado después de la publicación del estudio BART. El CHMP identificó que la información sobre la coagulación intravascular diseminada, las alteraciones visuales incluido el deterioro de la visión del color, el tromboembolismo, la hematuria y las convulsiones deben reflejarse adecuadamente mediante advertencias y recomendaciones en la información sobre el producto.

El ácido tranexámico es un análogo de la lisina autorizado para varias indicaciones desde 1969. Se valoraron los datos disponibles de ensayos clínicos aleatorizados y estudios de observación, incluidos metanálisis. Además de la cirugía cardíaca, el CHMP consideró que se dispone de pruebas suficientes sobre la seguridad y eficacia del ATX en otras indicaciones, incluidos los pacientes sometidos a procedimientos dentales o quirúrgicos o con riesgo de complicaciones por hemorragia. Para algunas condiciones, se propusieron modificaciones de la redacción, para que estuviera en línea con los conocimientos científicos actuales sobre el uso del ATX. A la vista de las limitaciones

graves identificadas de los datos de eficacia, las nuevas pruebas disponibles y/o el conocimiento médico actual sobre el uso del ATX y considerando el perfil de reacciones adversas (algunas de las cuales son graves) asociadas al uso del ATX, el CHMP consideró que algunas de estas indicaciones deberían eliminarse. A continuación se presenta una lista de las indicaciones para las que el CHMP consideró que el balance beneficio-riesgo sigue siendo positivo.

Se ha modificado la información sobre el producto para asegurar que la información para los profesionales sanitarios y los pacientes está actualizada. En concreto, se actualizaron las indicaciones terapéuticas para reflejar los conocimientos científicos actuales sobre el uso del ATX; otros cambios en la información del producto fueron la inclusión de información sobre coagulación intravascular diseminada, alteraciones visuales, incluido el deterioro de la visión del color, tromboembolismo, hematuria y convulsiones como advertencias y recomendaciones. Durante esta revisión, se tuvo en cuenta el último control de calidad de las plantillas de documentos.

Teniendo en cuenta toda la información disponible sobre la seguridad y la eficacia, el Comité acordó la modificación de la autorización de comercialización, considerándose positivo el balance de los riesgos y beneficios en las siguientes indicaciones revisadas para el ATX:

Prevención y tratamiento de las hemorragias debidas a fibrinólisis general o local en adultos y niños mayores de un año.

Entre las indicaciones específicas están:

- *Hemorragia causada por fibrinólisis general o local, como:*
- *Menorragia y metrorragia,*
- *Hemorragia gastrointestinal,*
- *Trastornos urinarios hemorrágicos, después de cirugía prostática o procedimientos quirúrgicos que afectan a las vías urinarias,*
- *Cirugía otorrinolaringológica (adenoidectomía, amigdalectomía, extracciones dentales),*
- *Cirugía ginecológica o trastornos de origen obstétrico,*
- *Cirugía torácica y abdominal y otras intervenciones quirúrgicas importantes, como cirugía cardiovascular,*
- *Manejo de la hemorragia debida a la administración de un agente fibrinolítico.*

Fundamentos detallados para la reevaluación remitida por el titular de la autorización de comercialización

Un TAC de medicamentos con ácido tranexámico expresó su desacuerdo con el dictamen del CHMP, centrando sus fundamentos para la reevaluación en los siguientes puntos:

- El TAC no estaba convencido de que el cumplimiento de una condición como la realización de un estudio farmacocinético en niños sea una condición esencial para el uso seguro y eficaz del ácido tranexámico IV en adultos. Este estudio FC había sido solicitado por el CHMP en el procedimiento de arbitraje según el artículo 31 sobre antifibrinolíticos que contienen aprotinina, ácido aminocaproico y ácido tranexámico.
- El TAC informó que para el uso en niños, algunos estudios farmacocinéticos recientes realizados con ácido tranexámico en la población pediátrica deberían aportar información relevante.

Habiendo valorado los datos presentados, el CHMP indicó que hay estudios FC en marcha en niños que podrían proporcionar información valiosa. Deben valorarse los resultados finales de estos ensayos clínicos antes de recomendar la necesidad de estudios adicionales. Por tanto, el CHMP concluyó que no debe exigirse un estudio FC como condición en este momento.

Se recuerda a los TAC que se considera valiosa cualquier nueva información sobre el uso de ATX en niños. Los estudios que están en marcha podrían proporcionar algunos datos FC relevantes en diferentes estratos de edad y algunos datos farmacodinámicos, que se consideran de interés. Los TAC deben presentar esta información a las autoridades nacionales competentes cuando se disponga de los resultados finales de los estudios.

Fundamento para la enmienda de las autorizaciones de comercialización de medicamentos que contienen ácido tranexámico, enumerados en el Anexo I

Considerando que

- El Comité valoró el procedimiento según el Artículo 31 de la Directiva 2001/83/EC para la aprotinina, el ácido aminocaproico y el ácido tranexámico (véase el Anexo I).
- El Comité consideró todos los datos facilitados por los TAC por escrito, incluidos los datos disponibles de revisiones bibliográficas.
- El Comité consideró que las pruebas procedentes de ensayos clínicos aleatorizados y estudios de observación respaldan el uso de ácido tranexámico en pacientes sometidos a procedimientos dentales o quirúrgicos o con riesgo de complicaciones por la hemorragia.
- El Comité valoró los datos científicos disponibles, incluidas las pruebas procedentes de nuevos estudios, sobre la eficacia del ATX. El CHMP valoró también el perfil de reacciones adversas, incluidos los nuevos acontecimientos adversos (algunos de los cuales son graves) asociados al uso del ATX.
- A la vista de las limitaciones graves identificadas en los datos de eficacia, las nuevas pruebas disponibles y/o el conocimiento médico actual sobre el uso del ATX y considerando el perfil de reacciones adversas (algunas de las cuales son graves) asociadas al uso del ATX, el CHMP consideró que en algunas de las indicaciones terapéuticas, los beneficios ya no superan a los riesgos y, por tanto, deberían eliminarse.
- El Comité consideró que la información sobre el producto debería actualizarse. En concreto, se actualizaron las indicaciones terapéuticas para reflejar los conocimientos científicos actuales sobre el uso del ATX; otros cambios en la información del producto fueron la inclusión de información sobre coagulación intravascular diseminada, alteraciones visuales, incluido el deterioro de la visión del color, tromboembolismo, hematuria y convulsiones como advertencias y recomendaciones.

Por tanto, el CHMP concluyó que el balance de riesgos y beneficios para el ácido tranexámico es positivo en condiciones normales de uso, sujeto a la revisión de las indicaciones, como sigue:

prevención y tratamiento de las hemorragias debidas a fibrinólisis general o local en adultos y niños mayores de un año.

Entre las indicaciones específicas están:

- *Hemorragia causada por fibrinólisis general o local, como:*
- *Menorragia y metrorragia,*
- *Hemorragia gastrointestinal,*
- *Trastornos urinarios hemorrágicos, después de cirugía prostática o procedimientos quirúrgicos que afectan a las vías urinarias,*
- *Cirugía otorrinolaringológica (adenoidectomía, amigdalectomía, extracciones dentales),*
- *Cirugía ginecológica o trastornos de origen obstétrico,*
- *Cirugía torácica y abdominal y otras intervenciones quirúrgicas importantes, como cirugía cardiovascular,*
- *Manejo de la hemorragia debida a la administración de un agente fibrinolítico.*

De acuerdo con lo anterior, el Comité recomendó la variación de los términos de la autorización de comercialización para los medicamentos que contienen ácido tranexámico a los que se hace referencia en el Anexo I para la cual se establecen las enmiendas a la información del producto en el anexo III del dictamen.

Habiendo considerado los fundamentos detallados para el reexamen remitidos por el TAC por escrito, el CHMP consideró que no eran necesarias condiciones adicionales para garantizar el uso seguro y eficaz de ácido tranexámico.