

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour des médicaments contenant de l'acide aminocaproïque présentés par l'EMA

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de la saisine relative aux antifibrinolytiques Médicaments contenant les acide aminocaproïque (voir annexe I)

Les antifibrinolytiques (par exemple, l'aprotinine, l'acide aminocaproïque et l'acide tranexamique) sont une classe d'agents hémostatiques utilisés pour prévenir les pertes sanguines excessives. L'aprotinine, un polypeptide d'origine naturelle, est un inhibiteur des enzymes protéolytiques. Elle a un large spectre d'action sur les enzymes protéolytiques telles que la plasmine, la trypsine et la kallikréine. Les analogues de lysine acide epsilon-aminocaproïque (EACA, également appelé acide aminocaproïque) et acide tranexamique (TXA) inhibent plus spécifiquement la conversion de plasminogène en plasmine.

En mars 2010, l'Allemagne a formé une saisine au titre de l'article 31 pour évaluer les bénéfices et les risques des médicaments antifibrinolytiques aprotinine, EACA et TXA dans toutes leurs indications approuvées. Les autorisations de mise sur le marché pour l'aprotinine ont été suspendues lorsque des préoccupations de sécurité ont été soulevées lors d'un examen précédent en 2007. Les résultats préliminaires d'un essai clinique randomisé contrôlé, l'étude « Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population » (BART, Conservation du sang à l'aide d'antifibrinolytiques : un essai randomisé sur une population en chirurgie cardiaque), ont montré que, bien que l'utilisation d'aprotinine ait été associée à des hémorragies moins graves que l'un quelconque des médicaments comparatifs, une augmentation de la mortalité toutes causes confondues à 30 jours a été observée chez les patients recevant de l'aprotinine, par rapport à des patients prenant d'autres médicaments. Ces préoccupations font écho à celles mentionnées dans quelques études d'observation publiées. Les autorisations de mise sur le marché d'EACA et TXA n'ont pas été affectées par l'examen initial de 2007.

Plusieurs sources de données ont étayé l'avis du comité, notamment des données d'études cliniques disponibles, la littérature publiée, des rapports spontanés et d'autres données soumises par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (TAMM) de médicaments contenant de l'aprotinine, de l'EACA ou du TXA. Une réunion du groupe consultatif scientifique du CHMP a eu lieu en octobre 2011 et ses conclusions ont été examinées par le CHMP dans le cadre de cet examen.

D'autres opinions et conclusions ont été émises par le CHMP pour les trois antifibrinolytiques (aprotinine, EACA et TXA). Ce document présente les conclusions relatives à l'EACA.

Acide aminocaproïque

Le profil de sécurité de l'EACA a évolué depuis son autorisation et les données y afférentes ont foisonné au fil des années. La leucopénie, la thrombocytopénie, l'azote uréique du sang (BUN) et l'insuffisance rénale sont des événements indésirables pouvant s'avérer graves. Ils ont été signalés, mais n'ont pas été pris en compte dans les informations sur le produit actuellement autorisé. L'acide aminocaproïque a également été associé aux pathologies suivantes : hypotension, congestion nasale et conjonctivale, troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales), étourdissement, céphalées, acouphènes, troubles de l'éjaculation, maladies du sang (agranulocytose, troubles de la coagulation), lésions musculaires, convulsions, réactions anaphylactiques, insuffisance rénale et complications thrombotiques. Les résultats de l'étude BART n'ont pas eu d'impact négatif sur le profil bénéfice-risque de l'EACA. L'EACA n'avait pas été précédemment associé à un risque accru de mortalité et cela est resté inchangé après la publication de l'étude BART. Le CHMP a recommandé de faire apparaître comme il convient les informations sur la leucopénie, la thrombocytopénie, l'azote uréique du sang (BUN) et l'insuffisance rénale par le biais de mises en garde et de recommandations dans la notice.

L'acide aminocaproïque est un analogue de lysine autorisé pour plusieurs indications depuis 1963. Les données disponibles issues d'essais cliniques randomisés et d'études d'observation, méta-analyses comprises, ont été prises en compte. Outre la chirurgie cardiaque, le CHMP a considéré que les données probantes sur la sécurité et l'efficacité d'EACA étaient suffisantes dans d'autres indications, telles que chez des patients subissant des procédures dentaires ou chirurgicales ou présentant un risque de complications hémorragiques. Pour certaines indications, des modifications du contenu ont été proposées afin qu'il corresponde à l'état actuel des connaissances scientifiques sur l'utilisation de l'EACA. Compte tenu des données très limitées prouvant l'efficacité, des nouvelles preuves mises à disposition et/ou des connaissances médicales actuelles sur l'utilisation de l'EACA et du profil de réactions indésirables (dont certaines sont sérieuses) associé à l'utilisation

de l'EACA, le CHMP a considéré que certaines de ces indications devaient être supprimées. Une liste d'indications pour lesquelles le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque restait positif est présentée ci-dessous.

La notice a été modifiée afin de s'assurer que les informations mises à la disposition des professionnels de la santé et des patients sont à jour. Les indications thérapeutiques, notamment, ont été actualisées pour refléter les connaissances scientifiques actuelles sur l'utilisation de l'EACA ; d'autres modifications ont été apportées à la notice : des informations concernant la leucopénie, la thrombocytopénie, l'azote uréique du sang et l'insuffisance rénale ont été intégrées sous forme de mises en garde et de recommandations. Les modèles les plus récents de contrôle de la qualité des documents ont été pris en compte dans cet examen.

Compte tenu de l'ensemble des informations disponibles sur la sécurité et l'efficacité, le comité a décidé de modifier l'autorisation de mise sur le marché, le rapport bénéfices/risques étant considéré comme positif dans les indications révisées suivantes pour l'EACA :

L'acide aminocaproïque est indiqué pour utilisation chez des patients de tous âges en cas d'hémorragie causée par une fibrinolyse locale ou systémique, notamment dans les cas suivants
hémorragies post-chirurgicales en :

- urologie (chirurgie de la vessie et de la prostate) ;
 - gynécologie (chirurgie du col de l'utérus), chez des patients pour lesquels l'acide tranexamique n'est pas disponible ou non toléré ;
 - obstétrique (hémorragies après un accouchement et une fausse couche) après correction du défaut de coagulation ;
 - chirurgie cardiaque (avec ou sans pontage) ;
 - gastro-entérologie ;
 - odontostomatologie (extractions dentaires chez des hémophiles, patients sous thérapie anticoagulante) ;
- hémorragies mettant en jeu le pronostic vital induites par des thrombolytiques (streptokinase, etc.) ;*
hémorragies associées à une thrombocytopénie, un purpura thrombopénique, une leucémie.
hématurie non chirurgicale du tractus urinaire inférieur (secondaire à une cystite, etc.) ;
menstruations abondantes, ménorragie et métropathies hémorragiques ;
œdème angioneurotique.

Motifs de la modification des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de l'acide aminocaproïque répertoriés à l'Annexe I

Considérant que,

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, pour l'aprotinine, l'acide aminocaproïque et l'acide tranexamique (voir annexe I) ;
- le comité a examiné toutes les données fournies par les TMM par écrit, y compris les données obtenues à partir d'examens de la littérature ;
- le comité a conclu que les données d'essais cliniques randomisés et d'études d'observation justifient l'utilisation de l'acide aminocaproïque chez des patients subissant des procédures dentaires ou chirurgicales ou présentant un risque de complications hémorragiques ;
- le comité a tenu compte des données scientifiques disponibles (y compris les preuves obtenues dans de nouvelles études cliniques) sur l'efficacité de l'EACA. Le CHMP a également tenu compte du profil de réactions indésirables, y compris les nouveaux événements indésirables (dont certains sont sérieux) associés à l'utilisation de l'EACA.
- compte tenu des données très limitées prouvant l'efficacité, des nouvelles preuves mise à disposition et/ou des connaissances médicales actuelles sur l'utilisation de l'EACA et du profil de réactions indésirables (dont certaines sont sérieuses) associé à l'utilisation de l'EACA, le CHMP a considéré que dans certaines indications thérapeutiques, les bénéfices ne l'emportaient plus sur les risques, et que ces indications devaient par conséquent être supprimées.
- Le comité a conclu que les informations sur le produit devaient être modifiées. Les indications thérapeutiques, notamment, ont été actualisées pour tenir compte des connaissances scientifiques actuelles sur l'utilisation de l'EACA ; d'autres modifications ont été apportées à la

notice : des informations sur la leucopénie, la thrombocytopénie, l'azote uréique du sang et l'insuffisance rénale ont été intégrées sous forme de mises en garde et de recommandations.

Le CHMP a conclu en conséquence que le rapport bénéfices/risques pour l'acide aminocaproïque est positif dans des conditions normales d'utilisation sous réserve de la révision suivante des indications :

patients de tous âges en cas d'hémorragie causée par une fibrinolyse locale ou systémique, notamment dans les cas suivants

hémorragies post-chirurgicales en :

- *urologie (chirurgie de la vessie et de la prostate) ;*
- *gynécologie (chirurgie du col de l'utérus), chez des patients pour lesquels l'acide tranexamique n'est pas disponible ou non toléré ;*
- *obstétrique (hémorragies après un accouchement et une fausse couche) après correction du défaut de coagulation ;*
- *chirurgie cardiaque (avec ou sans pontage) ;*
- *gastro-entérologie ;*
- *odontostomatologie (extractions dentaires chez des hémophiles, patients sous thérapie anticoagulante) ;*

hémorragies mettant en jeu le pronostic vital induites par des thrombolytiques (streptokinase, etc.) ;

hémorragies associées à une thrombocytopénie, un purpura thrombopénique, une leucémie ;

hématurie non chirurgicale du tractus urinaire inférieur (secondaire à une cystite, etc.) ;

menstruations abondantes, ménorrhagie et métropathies hémorragiques ;

œdème angioneurotique.

Sur la base de ce qui précède, le comité a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de l'acide aminocaproïque répertoriés à l'annexe I, pour lesquels les modifications des informations sur le produit sont définies comme décrit à l'annexe III de l'avis.