

Annexe II

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

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de la saisine relative aux médicaments contenant les antifibrinolytiques acide tranexamique (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 d'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), 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 ceux 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 sur l'acide tranexamique.

Acide tranexamique

Le profil de sécurité du TXA a évolué depuis son autorisation et les données y afférentes ont foisonné au fil des années. Des événements thromboemboliques, notamment une interaction avec les œstrogènes, ont été signalés. Une thrombose veineuse ou artérielle aiguë doit constituer une contre-indication. Il en va de même pour la coagulopathie liée à la consommation de fibrinolytiques, sauf chez les personnes qui présentent une activation prédominante du système fibrinolytique avec un saignement aigu sévère. L'hématurie et le risque d'obstruction urétrale doivent également être inclus dans les mises en garde. En outre, des informations concernant les convulsions et les troubles visuels, y compris l'altération de la vision en couleur, qui constituent des événements indésirables, ont été signalés, mais ces risques n'ont pas été pris en compte dans les informations sur le produit actuellement autorisé. L'acide tranexamique a également été associé à des événements gastro-intestinaux indésirables, tels que des nausées, des diarrhées et des vomissements. Une dermatite allergique, des troubles vasculaires, par exemple malaise avec hypotension, avec ou sans perte de conscience, une thrombose artérielle ou veineuse ainsi que des réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylactiques, ont été signalés. Les résultats de l'étude BART n'ont pas eu d'impact négatif sur le profil bénéfice-risque du TXA. L'acide tranexamique 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 considéré que les informations concernant la coagulation intravasculaire disséminée, les troubles visuels, y compris l'altération de la vision en couleur, la thromboembolie, l'hématurie et les convulsions doivent être reflétées de manière appropriée par le biais de mises en garde et de recommandations dans les informations sur le produit.

L'acide tranexamique est un analogue de lysine autorisé pour plusieurs indications depuis 1969. 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 du TXA 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 du TXA. Compte tenu des données très limitées prouvant l'efficacité, des nouvelles preuves mises à

disposition et/ou des connaissances médicales actuelles sur l'utilisation du TXA et du profil de réactions indésirables (dont certaines sont sérieuses) associé à l'utilisation du TXA, 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 bénéfices/risques restait positif est proposée ci-dessous.

La notice a été modifiée afin de garantir 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 tenir compte des connaissances scientifiques actuelles sur l'utilisation du TXA ; d'autres modifications ont été apportées à la notice : des informations concernant la coagulation intravasculaire disséminée, les troubles visuels, y compris l'altération de la vision en couleur, la thromboembolie, l'hématurie et les convulsions par le biais 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 le TXA :

Prévention et traitement des hémorragies dues à une fibrinolyse générale ou locale chez les adultes et les enfants à partir de l'âge d'un an.

Les indications spécifiques sont les suivantes :

- *hémorragie causée par une fibrinolyse systémique ou locale telle que :*
- *ménorragie et métrorragie ;*
- *saignement gastro-intestinal ;*
- *troubles urinaires hémorragiques, consécutifs à une chirurgie de la prostate ou des procédures chirurgicales affectant le tractus urinaire ;*
- *chirurgie oto-rhino-laryngologique (adénoïdectomie, tonsillectomie, extractions dentaires) ;*
- *chirurgie gynécologique ou troubles d'origine obstétrique ;*
- *chirurgie thoracique et abdominale et autre intervention chirurgicale majeure telle qu'une chirurgie cardiovasculaire ;*
- *contrôle d'une hémorragie due à l'administration d'un agent fibrinolytique.*

Motifs détaillés de réexamen soumis par le titulaire d'autorisation de mise sur le marché

Un TAMM de médicaments contenant de l'acide tranexamique a exprimé son désaccord sur l'avis du CHMP, en axant ses motivations de réexamen sur les points suivants :

- Le TAMM n'est pas convaincu que la satisfaction d'une condition, telle que la réalisation d'une étude pharmacocinétique chez les enfants, constitue une condition essentielle pour l'utilisation sûre et efficace de l'acide tranexamique par voie IV chez les adultes. Le CHMP a demandé cette étude PK dans le cadre de la saisine au terme de l'article 31 sur les antifibrinolytiques aprotinine, acide aminocaproïque et acide tranexamique.
- Le TAMM a déclaré que, chez les enfants, certaines études pharmacocinétiques récentes menées sur l'acide tranexamique au sein de la population pédiatrique devaient fournir des informations pertinentes.

Après avoir examiné les données présentées, le CHMP a estimé que certaines études PK sont en cours chez les enfants qui peuvent fournir de précieuses informations. Les résultats finals de ces essais cliniques doivent être pris en compte avant de recommander la réalisation d'autres études. Le CHMP en a conclu que l'étude PK ne devait pas, pour l'instant, être élevée au rang de condition.

Les TAMM ont rappelé que toute nouvelle information sur l'utilisation du TXA chez les enfants est considérée comme précieuse. Les études en cours pourraient fournir d'importantes informations PK à diverses tranches d'âge ainsi que des données pharmacodynamiques, qui sont considérées comme dignes d'intérêt. Les TAMM devront présenter ces informations aux autorités nationales compétentes une fois les résultats finals des études disponibles.

Motifs de la modification des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de l'acide tranexamique 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'examen 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 tranexamique 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 du TXA. 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 du TXA ;
- compte tenu des données très limitées prouvant l'efficacité, des nouvelles preuves mises à disposition et/ou des connaissances médicales actuelles sur l'utilisation du TXA et du profil de réactions indésirables (dont certaines sont sérieuses) associé à l'utilisation du TXA, 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 du TXA ; d'autres modifications ont été apportées à la notice : des informations concernant la coagulation intravasculaire disséminée, les troubles visuels, y compris l'altération de la vision en couleur, la thromboembolie, l'hématurie et les convulsions par le biais de mises en garde et de recommandations.

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

prévention et traitement des hémorragies dues à une fibrinolyse générale ou locale chez les adultes et les enfants à partir de l'âge d'un an.

Les indications spécifiques sont les suivantes :

- *hémorragie causée par une fibrinolyse systémique ou locale telle que :*
- *ménorragie et métrorragie ;*
- *saignement gastro-intestinal ;*
- *troubles urinaires hémorragiques, consécutifs à une chirurgie de la prostate ou des procédures chirurgicales affectant le tractus urinaire ;*
- *chirurgie oto-rhino-laryngologique (adénoïdectomie, tonsillectomie, extractions dentaires) ;*
- *chirurgie gynécologique ou troubles d'origine obstétrique ;*
- *chirurgie thoracique et abdominale et autre intervention chirurgicale majeure telle qu'une chirurgie cardiovasculaire ;*
- *contrôle d'une hémorragie due à l'administration d'un agent fibrinolytique.*

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 tranexamique 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.

Après avoir étudié les motifs détaillés du réexamen soumis par le TMM par écrit, le CHMP a considéré qu'aucune condition supplémentaire n'était nécessaire pour garantir l'utilisation sûre et efficace de l'acide tranexamique.