

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de bewoordingen van de handelsvergunningen voor geneesmiddelen die aminocapronzuur bevatten, opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van de verwijzing inzake antifibrinolytica

Geneesmiddelen die aminocapronzuur bevatten (zie bijlage I)

Antifibrinolytica (bijv. aprotinine, aminocapronzuur en tranexaminezuur) vormen een klasse van hemostatica die worden gebruikt om overmatig bloedverlies te voorkomen. Aprotinine, een in de natuur voorkomend polypeptide, is een remmer van proteolytische enzymen. Het heeft een brede werking op proteolytische enzymen zoals plasmine, trypsine en kallikreïne. De lysine-analogen epsilon-aminocapronzuur (EACA; ook wel aminocapronzuur genaamd) en tranexaminezuur (TXA) remmen specifiek de omzetting van plasminogeen in plasmine.

In maart 2010 zette Duitsland een verwijzing krachtens artikel 31 in werking ter beoordeling van de voordelen en risico's van de antifibrinolytica aprotinine, aminocapronzuur en tranexaminezuur bij al hun goedgekeurde indicaties. De vergunningen voor het in de handel brengen van aprotinine werden geschorst toen bij een eerdere beoordeling in 2007 zorgen ontstonden over de veiligheid. De voorlopige resultaten van een gerandomiseerde klinische studie, de 'Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population' (BART)-studie, hadden laten zien dat ondanks het feit dat aprotinine met minder ernstig bloedverlies was geassocieerd dan elk van de vergelijkingsmiddelen, de 30-dagensterfte door alle oorzaken bij de patiënten die aprotinine kregen hoger was dan bij de patiënten die de andere geneesmiddelen kregen. Deze zorgen waren een afspiegeling van die welke uit enkele gepubliceerde observationele studies naar voren waren gekomen. De eerste beoordeling in 2007 had geen invloed op de handelsvergunningen van aminocapronzuur en tranexaminezuur.

Het advies van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) was gebaseerd op verschillende gegevensbronnen, bestaande uit beschikbare data uit klinische studies, gepubliceerde literatuur, spontane meldingen en andere gegevens die door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen van aprotinine-, aminocapronzuur- of tranexaminezuur-bevattende geneesmiddelen werden ingediend. In oktober 2011 kwam de wetenschappelijke adviesgroep van het CHMP bijeen, en de gezichtspunten van deze groep werden door het CMHP meegenomen in het kader van deze beoordeling.

Het CHMP bracht separate adviezen en conclusies uit voor de drie antifibrinolytica (aprotinine, aminocapronzuur en tranexaminezuur). In dit document worden de conclusies met betrekking tot aminocapronzuur gepresenteerd.

Aminocapronzuur

Het veiligheidsprofiel van aminocapronzuur heeft zich sinds de goedkeuring ontwikkeld, en in de loop der jaren zijn steeds meer veiligheidsgegevens verkregen. Leukopenie, trombocytopenie, verhoogde bloed-ureumstikstof (BUN) en nierfalen zijn potentieel ernstige bijwerkingen die zijn gemeld, maar in de momenteel goedgekeurde productinformatie wordt geen aandacht aan deze risico's geschonken. Tevens is een verband aangetoond tussen aminocapronzuur en hypotensie, nasale en conjunctivale congestie, gastro-intestinale stoornissen (diarree, misselijkheid, braken, buikpijn), duizeligheid, hoofdpijn, tinnitus, ejaculatiestoornissen, bloedaandoeningen (agranulocytose, stollingsstoornissen), spierschade, convulsies, anafylactische reacties, verminderde nierfunctie en trombotische complicaties. De resultaten van de BART-studie hadden geen negatieve invloed op het baten-risicoprofiel van aminocapronzuur. Vroeger was geen verband aangetoond tussen aminocapronzuur en een verhoogd sterfterisico; dit is niet veranderd na de publicatie van de BART-studie. Het CHMP adviseerde dat informatie over leukopenie, trombocytopenie, verhoging van bloed-ureumstikstof en nierfalen op passende wijze in de productinformatie dient te worden weergegeven door middel van waarschuwingen en aanbevelingen.

Aminocapronzuur is een lysine-analoon dat sinds 1963 voor verscheidene indicaties is goedgekeurd. De beschikbare gegevens uit gerandomiseerde klinische studies en observationeel onderzoek werden bestudeerd, met inbegrip van een meta-analyse. Het CHMP was van mening dat er voldoende bewijs bestaat dat aminocapronzuur niet alleen bij cardiale operaties veilig en doeltreffend is maar ook bij andere indicaties, met inbegrip van patiënten die tandheelkundige of chirurgische ingrepen ondergaan of die risico op complicaties van bloedingen lopen. Voor een aantal indicaties werden wijzigingen van de bewoordingen voorgesteld, om die in overeenstemming te brengen met de huidige wetenschappelijke kennis over het gebruik van aminocapronzuur. Gezien de geïdentificeerde zwakke

punten in de werkzaamheidsgegevens, het beschikbare nieuwe bewijs en/of de huidige medische kennis over het gebruik van aminocapronzuur, en rekening houdend met het bijwerkingenprofiel (een aantal bijwerkingen is ernstig) dat met het gebruik van aminocapronzuur is geassocieerd, was het CHMP van mening dat een aantal van deze indicaties dienden te worden verwijderd. In de lijst hieronder worden de indicaties vermeld waarvoor de baten-risicoverhouding volgens het CHMP nog steeds positief is.

De productinformatie werd gewijzigd om ervoor te zorgen dat de informatie voor medische beroepsbeoefenaren en patiënten up-to-date is. Met name de therapeutische indicaties werden bijgewerkt om de huidige wetenschappelijke kennis over het gebruik van aminocapronzuur weer te geven. Andere veranderingen van de productinformatie betroffen de toevoeging van informatie over leukopenie, trombocytopenie, verhoogd bloed-ureumstikstof en nierfalen als waarschuwingen en aanbevelingen. Bij dit proces werd rekening gehouden met de meest recente kwaliteitscontrole van de modellen voor de documenten.

Alle beschikbare informatie over de veiligheid en werkzaamheid in aanmerking nemend stemde het CHMP in met de wijziging van de handelsvergunning, waarbij de baten-risicoverhouding positief werd geacht voor de volgende, gewijzigde indicaties voor aminocapronzuur:

Aminocapronzuur is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten van alle leeftijden met bloedingen die door lokale of gegeneraliseerde fibrinolyse worden veroorzaakt, met inbegrip van:

Postoperatieve bloedingen in:

- urologie (operaties van de blaas en prostaat)
- gynaecologie (cervixoperaties) bij patiënten voor wie tranexaminezuur niet beschikbaar is of die dit niet verdragen
- obstetrie (post-partumbloedingen en bloedingen na een miskraam) na correctie van het stollingsdefect
- cardiale operaties (met of zonder bypassplaatsing)
- gastro-enterologie
- odonto-stomatologie (tandextracties bij hemofiliepatiënten, patiënten die met anticoagulantia worden behandeld).

Levensbedreigende bloedingen die door trombolitica (streptokinase, etc.) worden veroorzaakt.

Bloedingen die verband houden met trombocytopenie, trombopenische purpura, leukemie.

Niet-chirurgische hematurie van de lage urineweg (secundair aan cystitis, etc.).

Heftige menstruaties, menorrhagie en hemorragische metropathieën.

Angioneurotisch oedeem.

Redenen voor de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van de aminocapronzuurbetreffende geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd

Overwegingen:

- Het CHMP heeft de procedure voor aprotinine, aminocapronzuur en tranexaminezuur (zie bijlage I) krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG beoordeeld.
- Het Comité heeft alle gegevens bestudeerd die door de houders van de handelsvergunningen schriftelijk werden overgelegd, met inbegrip van gegevens uit literatuuronderzoek.
- Het Comité was van mening dat het bewijs uit gerandomiseerde klinische studies en observationeel onderzoek steun biedt voor het gebruik van aminocapronzuur bij patiënten die tandheelkundige of chirurgische ingrepen ondergaan of die risico op complicaties van bloedingen lopen.
- Het Comité heeft de beschikbare wetenschappelijke gegevens over de werkzaamheid van aminocapronzuur bestudeerd, met inbegrip van bewijs uit nieuwe studies. Het Comité heeft ook het bijwerkingenprofiel bestudeerd, met inbegrip van nieuwe (soms ernstige) bijwerkingen die met het gebruik van aminocapronzuur verband houden.
- Gezien de geïdentificeerde zwakke punten in de werkzaamheidsgegevens, het beschikbare nieuwe bewijs en/of de huidige medische kennis over het gebruik van aminocapronzuur, en rekening houdend met het bijwerkingenprofiel (een aantal bijwerkingen is ernstig) dat met het gebruik van aminocapronzuur is geassocieerd, was het Comité van mening dat de voordelen voor een aantal van deze indicaties niet langer opwegen tegen de risico's en dat deze indicaties daarom dienen te worden verwijderd.

- Het Comité was van mening dat de productinformatie dient te worden bijgewerkt. Met name de therapeutische indicaties moesten worden bijgewerkt om de huidige wetenschappelijke kennis over het gebruik van aminocapronzuur weer te geven. Een andere verandering van de productinformatie is de toevoeging van informatie over leukopenie, trombocytopenie, verhoogd bloed-ureumstikstof en nierfalen als waarschuwingen en aanbevelingen.

Daarom concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding van aminocapronzuur onder normale gebruiksomstandigheden positief is op voorwaarde dat de indicaties als volgt worden gewijzigd:

Patiënten van alle leeftijden met een bloeding als gevolg van lokale of gegeneraliseerde fibrinolyse, met inbegrip van:

Postoperatieve bloedingen in:

- *urologie (operaties van de blaas en prostaat)*
- *gynaecologie (cervixoperaties) bij patiënten voor wie tranexaminezuur niet beschikbaar is of die dit niet verdragen*
- *obstetrie (post-partumbloedingen en bloedingen na een miskraam) na correctie van het stollingsdefect*
- *cardiale operaties (met of zonder bypassplaatsing)*
- *gastro-enterologie*
- *odonto-stomatologie (tandextracties bij hemofiliepatiënten, patiënten die met anticoagulantia worden behandeld).*

Levensbedreigende bloedingen die door trombolytica (streptokinase, etc.) worden veroorzaakt.

Bloedingen die verband houden met trombocytopenie, trombopenische purpura, leukemie.

Niet-chirurgische hematurie van de lage urineweg (secundair aan cystitis, etc.).

Heftige menstruaties, menorrhagie en hemorragische metropathieën.

Angioneurotisch oedeem.

Op basis van het bovenstaande adviseerde het CHMP om de bewoordingen van de vergunningen voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen die aminocapronzuur bevatten en die in bijlage I worden genoemd zodanig te wijzigen dat de productinformatie in overeenstemming is met bijlage III van het advies.