

Bijlage II

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

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van de verwijzing inzake antifibrinolytica Geneesmiddelen die tranexaminezuur 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 meer 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- en tranexaminezuur-bevattende geneesmiddelen werden ingediend. In oktober 2011 kwam de wetenschappelijke adviesgroep (SAG) van het CHMP bijeen, en de gezichtspunten van deze groep werden door het CHMP 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 tranexaminezuur gepresenteerd.

Tranexaminezuur

Het veiligheidsprofiel van tranexaminezuur heeft zich sinds de goedkeuring ontwikkeld, en in de loop der jaren zijn steeds meer veiligheidsgegevens verkregen. Er zijn trombo-embolische gebeurtenissen gemeld, met inbegrip van een interactie met oestrogenen. Acute veneuze of arteriële trombose dient een contra-indicatie te zijn. Dit geldt ook voor fibrinolytische aandoeningen als gevolg van verbruikscoagulopathie, behalve als activering van het fibrinolytische systeem overheerst bij een acute ernstige bloeding. Tevens dienen hematurie en het risico van urethra-obstructie als waarschuwingen te worden opgenomen. Convulsies en visusstoornissen (met inbegrip van verslechtering van het kleurenzien) zijn potentieel ernstige bijwerkingen die eveneens zijn gemeld, maar in de momenteel goedgekeurde productinformatie wordt geen aandacht geschonken aan deze risico's. Tranexaminezuur wordt ook in verband gebracht met gastro-intestinale bijwerkingen, zoals misselijkheid, diarree en braken. Allergische dermatitis, vasculaire aandoeningen, zoals malaise met hypotensie met of zonder bewustzijnsverlies, arteriële of veneuze trombose, alsmede overgevoelighedsreacties met inbegrip van anafylaxie zijn gemeld. De resultaten van de BART-studie hadden geen negatieve invloed op het baten-risicoprofiel van tranexaminezuur. Vroeger was geen verband aangetoond tussen tranexaminezuur en een verhoogd sterfterisico; dit is niet veranderd na de publicatie van de BART-studie. Het CHMP was van mening dat informatie over gedissemineerde intravasculaire stolling, visuele stoornissen met inbegrip van verslechterd kleurenzien, trombo-embolie, hematurie en convulsies op passende wijze in de productinformatie dient te worden weergegeven door middel van waarschuwingen en aanbevelingen.

Tranexaminezuur is een lysine-analoon dat sinds 1969 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 tranexaminezuur 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 aandoeeningen werden wijzigingen van de bewoording voorgesteld, om die in overeenstemming te brengen met de huidige wetenschappelijke kennis over het gebruik van tranexaminezuur. Gezien de geïdentificeerde zwakke punten in de werkzaamheidsgegevens, het beschikbare nieuwe bewijs en/of de huidige medische kennis over het gebruik van tranexaminezuur, en rekening houdend met het bijwerkingenprofiel (een aantal bijwerkingen is ernstig) dat met het gebruik van tranexaminezuur is geassocieerd, was het CHMP van mening dat een aantal van deze indicaties diende te worden geschrapt. In de lijst hieronder worden de indicaties vermeld waarbij 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 tranexaminezuur weer te geven. Andere veranderingen van de productinformatie betroffen de toevoeging van informatie over gedissemineerde intravasculaire stolling, visuele stoornissen met inbegrip van verslechterd kleurenzien, trombo-embolie, hematurie en convulsies 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 tranexaminezuur:

Preventie en behandeling van bloedingen als gevolg van lokale of gegeneraliseerde fibrinolyse bij volwassenen en kinderen vanaf een jaar.

Specifieke indicaties zijn:

- *Bloeding veroorzaakt door lokale of gegeneraliseerde fibrinolyse, zoals:*
- *menorragie en metrorragie*
- *gastro-intestinale bloeding*
- *hemorragische urinewegaandoeningen, aansluitend op prostaatoperaties of chirurgische ingrepen van de urineweg*
- *kno-operaties (adenoïdectomie, tonsillectomie, tandextracties)*
- *gynaecologische operaties of aandoeningen van obstetrische oorsprong*
- *thoracale en abdominale operaties en andere grote chirurgische interventies, zoals cardiovasculaire ingrepen*
- *behandeling van bloedingen als gevolg van de toediening van een fibrinolyticum.*

Gedetailleerde gronden voor herbeoordeling, ingediend door de houder van de handelsvergunning

Eén houder van de vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die tranexaminezuur bevatten, gaf aan het niet eens te zijn met het advies van het CHMP, en gaf als redenen voor herbeoordeling de volgende punten aan:

- De houder van de handelsvergunning was er niet van overtuigd dat het voldoen aan een voorwaarde zoals het verrichten van een farmacokinetisch onderzoek bij kinderen, van essentieel belang is voor een veilig en doeltreffend gebruik van tranexaminezuur i.v. bij volwassenen. Het CHMP had om dit farmacokinetische onderzoek gevraagd in de artikel 31-verwijzing inzake antifibrinolytica die aprotinine, aminocapronzuur en tranexaminezuur bevatten.
- Volgens de houder van de handelsvergunning zou een aantal recente farmacokinetische studies met tranexaminezuur die in de pediatrie populatie zijn verricht, relevante informatie voor kinderen moeten opleveren.

Na bestudering van de voorgelegde gegevens constateerde het CHMP dat er nog farmacokinetische onderzoeken bij kinderen lopen, waaruit mogelijk nuttige informatie zal worden verkregen. Voordat wordt geadviseerd dat aanvullende studies nodig zijn, dienen de onderzoeksresultaten van deze klinische studies te worden bestudeerd. Daarom concludeerde het CHMP dat op dit moment niet om een farmacokinetisch onderzoek hoeft te worden gevraagd als voorwaarde.

De houders van de handelsvergunningen worden eraan herinnerd dat alle nieuwe informatie over het gebruik van tranexaminezuur bij kinderen waardevol wordt geacht. De lopende onderzoeken zullen wellicht relevante farmacokinetische gegevens opleveren voor verschillende

leeftijdscategorieën alsook enkele farmacodynamische gegevens, hetgeen van belang wordt geacht. De houders van de handelsvergunningen dienen deze informatie aan de nationale bevoegde autoriteiten te overleggen zodra de definitieve resultaten van de onderzoeken beschikbaar zijn.

Redenen voor de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van de tranexaminezuurbevattende 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 en bij de mondelinge toelichting 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 tranexaminezuur 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 tranexaminezuur bestudeerd, met inbegrip van bewijs uit nieuwe studies. Het Comité heeft tevens het bijwerkingenprofiel bestudeerd, met inbegrip van nieuwe (soms ernstige) bijwerkingen die met het gebruik van tranexaminezuur verband houden.
- Gezien de geïdentificeerde zwakke punten in de werkzaamheidsgegevens, het beschikbare nieuwe bewijs en/of de huidige medische kennis over het gebruik van tranexaminezuur, en rekening houdend met het bijwerkingenprofiel (een aantal bijwerkingen is ernstig) dat met het gebruik van tranexaminezuur is geassocieerd, was het CHMP 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 geschrapt.
- Het CHMP was van mening dat de productinformatie dient te worden bijgewerkt. Met name de therapeutische indicaties moeten worden bijgewerkt om de huidige wetenschappelijke kennis over het gebruik van tranexaminezuur weer te geven. Andere veranderingen van de productinformatie zijn de toevoeging van informatie over gedissemineerde intravasculaire stolling, visuele stoornissen met inbegrip van verslechterd kleurenzien, trombo-embolie, hematurie en convulsies als waarschuwingen en aanbevelingen.

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

Preventie en behandeling van bloedingen als gevolg van lokale of gegeneraliseerde fibrinolyse bij volwassenen en kinderen vanaf een jaar.

Specifieke indicaties zijn:

- Bloeding veroorzaakt door lokale of gegeneraliseerde fibrinolyse, zoals:

- menorrhagie en metrorragie

- gastro-intestinale bloeding

- hemorragische urinewegaandoeningen, aansluitend op prostaatoperaties of chirurgische ingrepen van de urineweg

- kno-operaties (adenoïdectomie, tonsillectomie, tandextracties)

- gynaecologische operaties of aandoeningen van obstetrische oorsprong

- thoracale en abdominale operaties en andere grote chirurgische interventies, zoals cardiovasculaire ingrepen

- behandeling van bloedingen als gevolg van de toediening van een fibrinolyticum.

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

Na bestudering van de uitvoerige redenen voor herbeoordeling, die schriftelijk door de houder van de handelsvergunning werden ingediend, was het Comité van mening dat geen aanvullende voorwaarden nodig waren om een veilig en doeltreffend gebruik van tranexaminezuur te waarborgen.