



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 september 2013
EMA/422612/2012 rev. 1
EMA/H/A-31/1267

Vragen en antwoorden inzake de beoordeling van antifibrinolytische geneesmiddelen (aprotinine, aminocapronzuur en tranexaminezuur)

Uitkomst van een procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft de beoordeling van de antifibrinolytische geneesmiddelen aprotinine, aminocapronzuur en tranexaminezuur op 14 februari 2012 afgerond. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat de voordelen van deze geneesmiddelen groter zijn dan de risico's ervan en heeft geadviseerd de in de hele EU geldende schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen van aprotinine-bevattende geneesmiddelen die van kracht was sinds 2008 op te heffen. Het CHMP heeft voorwaarden gesteld voor het opnieuw in de handel brengen van geneesmiddelen op basis van aprotinine en heeft ook aanbevelingen gedaan ten aanzien van het gebruik van aminocapronzuur en tranexaminezuur.

Na een heronderzoek bevestigde het CHMP op 19 juni 2012 zijn aanvankelijke conclusies, maar besloot het de eis voor een farmacokinetisch onderzoek met tranexaminezuur te laten vallen. Het CHMP werd op de hoogte gesteld van lopend farmacokinetisch onderzoek dat moeten worden afgerond en beoordeeld door nationale instanties.

Wat zijn antifibrinolytica?

Antifibrinolytica zijn geneesmiddelen die worden gebruikt om overmatig bloedverlies te voorkomen. Ze worden al tientallen jaren gebruikt bij patiënten die bepaalde tandheelkundige of chirurgische ingrepen ondergaan en ook bij andere patiënten met een verhoogd risico op complicaties als gevolg van bloedingen.

De werking van antifibrinolytica berust op het voorkomen van fibrinolyse, het natuurlijke proces waarbij bloedstolsels worden afgebroken. Ze doen dit door de activiteit te verlagen van het enzym plasmine, dat verantwoordelijk is voor de afbraak van de vezels in bloedstolsels. Bij patiënten met een verhoogd risico op omvangrijke bloedingen zorgen antifibrinolytica ervoor dat bloedstolsels niet te snel worden afgebroken, en dit helpt bloedverlies te verminderen.



Aminocapronzuur en tranexaminezuur zijn de vaak gebruikte antifibrinolytica in de EU. Aprotinine was goedgekeurd in verscheidene EU-landen voor patiënten die een hartbypassoperatie ondergaan, maar werd geschorst in de EU door de Europese Commissie in februari 2008.

Waarom werden antifibrinolytica beoordeeld?

Op 5 november 2007 schorste de Duitse regelgevende instantie inzake geneesmiddelen (BfArM) de vergunning voor het in de handel brengen van aprotinine-bevattende geneesmiddelen in Duitsland. Dit besluit werd genomen op grond van de eerste resultaten van een studie (de BART-studie) waaruit bleek dat er sprake was van een hoger aantal sterfgevallen 30 dagen na een hartoperatie bij patiënten die aprotinine kregen vergeleken met patiënten die andere antifibrinolytica (aminocapronzuur en tranexaminezuur) kregen. De schorsing in Duitsland leidde tot een EU-brede beoordeling door het CHMP, dat op 21 november 2007 de aanbeveling deed aprotinine in de hele EU te schorsen.¹ Op het moment van de aanbeveling had het CHMP nog een beoordeling voorzien zodra de eindgegevens van de BART-studie beschikbaar kwamen.

De huidige beoordeling door het CHMP werd in gang gezet op verzoek van de Duitse instantie inzake geneesmiddelen in verband met verdere gegevens en analyses van de BART-studie en andere bronnen die beschikbaar zijn gekomen sinds 2007. Op 12 maart 2010 vroeg de Duitse instantie inzake geneesmiddelen het CHMP een volledige beoordeling uit te voeren van de baten en risico's van aprotinine en ook van aminocapronzuur en tranexaminezuur, en een advies uit te brengen over de toelating ervan in de EU.

Welke gegevens heeft het CHMP bestudeerd?

Het CHMP beoordeelde gegevens van de BART-studie, waaronder aanvullende gegevens en analyses die beschikbaar kwamen sinds 2007. Het Comité bekeek ook gegevens van andere klinische onderzoeken, de gepubliceerde literatuur, spontane meldingen van bijwerkingen en gegevens die werden ingediend door firma's die antifibrinolytica in de handel brengen. Tijdens de beoordeling liet het CHMP zich adviseren door een wetenschappelijke adviesgroep, die bestond uit deskundigen op het gebied van cardiovasculaire aandoeningen en bloedstollingsstoornissen.

Wat zijn de conclusies van het CHMP?

Het CHMP nam zijn eerdere aanbeveling over aprotinine opnieuw in overweging, rekening houdend met de nieuwe informatie van de BART-studie. Nieuwe analyses brachten gebreken aan het licht in de manier waarop het onderzoek was uitgevoerd, waardoor de eerdere conclusies in twijfel worden getrokken. De manier waarop aanvullende bloedverdünnende middelen (zoals heparine) in het onderzoek werden gebruikt was inconsequent en soms onjuist, en dit zou kunnen hebben bijgedragen aan hogere sterftecijfers dan verwacht bij patiënten die werden behandeld met aprotinine. Er bestonden ook problemen met de manier waarop gegevens van sommige patiënten werden uitgesloten van de eerste analyses en met het ontbreken van deugdelijke monitoring van de bloedverdünnende geneesmiddelen die de patiënten gebruikten.

De resultaten van de BART-studie werden niet gereproduceerd in andere onderzoeken en wanneer gegevens van verscheidene studies (exclusief de BART-studie) samen werden geanalyseerd, bleek uit de resultaten geen verband tussen aprotinine en een hoger sterfterisico vergeleken met andere antifibrinolytica. Het CHMP heeft daarom geconcludeerd dat de voordelen van aprotinine groter zijn dan de risico's ervan bij adequaat behandelde patiënten die een geïsoleerde hartbypassoperatie (d.w.z.

¹ [Vragen en antwoorden inzake de schorsing van aprotinine](#)

niet in combinatie met een andere hartoperatie) ondergaan en heeft geadviseerd de schorsing van geneesmiddelen op basis van aprotinine in de EU op te heffen voor deze herziene indicatie.

Het CHMP adviseerde eveneens belangrijke wijzigingen in de voorschrijfinformatie voor geneesmiddelen op basis van aprotinine aan te brengen, waaronder het beperken van het gebruik ervan tot een geïsoleerde hartbypassoperatie bij volwassenen met een hoog risico op omvangrijk bloedverlies en de opname van een waarschuwing over het risico dat patiënten lopen als zij te weinig heparine krijgen ('onderheparinisatie'). Bovendien adviseerde het CHMP de baten en risico's van aprotinine en de beschikbaarheid van alternatieve behandelingen zorgvuldig in overweging te nemen. Er zal in de EU een register worden opgezet om het gebruik van aprotinine te monitoren en het CHMP heeft een risicobeheerplan voor geneesmiddelen op basis van aprotinine goedgekeurd.

De gewijzigde voorschrijfinformatie voor geneesmiddelen op basis van aprotinine voor artsen is [hier](#) te vinden.

Uit de beoordeling door het CHMP van aminocapronzuur en tranexaminezuur, die op dit moment in de EU in de handel zijn, kwamen geen nieuwe veiligheidsproblemen naar voren. Aangezien deze geneesmiddelen al sinds de jaren 60 zijn goedgekeurd, beoordeelde het CHMP het beschikbare bewijs over de voordelen bij verscheidene aandoeningen en deed het aanbevelingen om de aandoeningen waarvoor deze geneesmiddelen moeten worden gebruikt in de EU te harmoniseren.

De gewijzigde voorschrijfinformatie over aminocapronzuur voor artsen is [hier](#) te vinden. De gewijzigde informatie voor tranexaminezuur is [hier](#) te vinden.

Wat zijn de aanbevelingen voor patiënten en voorschrijvende artsen?

- Wanneer aprotinine weer verkrijgbaar is, wordt voorschrijvende artsen geadviseerd nota te nemen van de herziene indicatie en nauwlettend het bijgewerkte voorschrijfadvis in acht te nemen.
- Er zal in de EU een register worden opgezet om het gebruikspatroon van aprotinine te monitoren. Voorschrijvende artsen zullen informatie toegestuurd krijgen over het gebruik van het register.
- Voorschrijvende artsen dienen de nieuwe geharmoniseerde aanbevelingen voor het gebruik van aminocapronzuur en tranexaminezuur op te volgen.
- Patiënten die vragen hebben, dienen contact op te nemen met hun arts of apotheker.

Het Comité is met de firma's die deze geneesmiddelen in de handel brengen overeengekomen dat relevante beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in de EU een brief toegestuurd krijgen waarin de veranderingen in de voorschrijfinformatie uiteengezet worden.

Het besluit van de Europese Commissie voor aminocapronzuur werd op 10 oktober 2012 gepubliceerd.

Het besluit van de Europese Commissie voor tranexaminezuur werd op 10 oktober 2012 gepubliceerd.

Het besluit van de Europese Commissie voor aprotinine werd op 18 september 2013 gepubliceerd.