



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18. September 2013
EMA/422612/2012 Rev.1
EMA/H/A-31/1267

Fragen und Antworten zur Überprüfung von Antifibrinolytika (Aprotinin, Aminocaprinsäure und Tranexamsäure)

Ausgang eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung

Am 14. Februar 2012 schloss die Europäische Arzneimittel-Agentur eine Überprüfung der Antifibrinolytika Aprotinin, Aminocaprinsäure und Tranexamsäure ab. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur kam zu dem Schluss, dass der Nutzen dieser Arzneimittel gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl eine Aufhebung der EU-weiten Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen Aprotinin-haltiger Arzneimittel, die seit 2008 besteht. Der CHMP erteilte Auflagen für die Wiedereinführung Aprotinin-haltiger Arzneimittel in den Markt und gab Empfehlungen zur Anwendung von Aminocaprinsäure und Tranexamsäure.

Am 19. Juni 2012 bestätigte der CHMP nach einer erneuten Überprüfung seine anfänglichen Schlussfolgerungen, entschied jedoch, die Anforderung einer pharmakokinetischen Studie zu Tranexamsäure zurückzuziehen. Der CHMP wurde über laufende pharmakokinetische Studien informiert, die noch abgeschlossen und von den nationalen Behörden beurteilt werden müssen.

Was sind Antifibrinolytika?

Antifibrinolytika sind Arzneimittel, die zur Verhinderung übermäßigen Blutverlusts angewendet werden. Sie werden seit mehreren Jahrzehnten bei Patienten, die bestimmten Zahnoperationen oder chirurgischen Eingriffen unterzogen werden, sowie bei anderen Patienten mit erhöhtem Risiko für Komplikationen aufgrund von Blutungen angewendet.

Antifibrinolytika wirken, indem sie die Fibrinolyse, den natürlichen Prozess zur Auflösung von Blutgerinnseln, verhindern. Sie wirken, indem sie die Aktivität eines Enzyms, des sogenannten Plasmins, das für die Spaltung des Fibrins in Blutgerinnseln verantwortlich ist, senken. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für signifikante Blutungen stellen Antifibrinolytika sicher, dass die Blutgerinnsel nicht zu schnell aufgelöst werden, was wiederum zur Reduzierung des Blutverlusts beiträgt.



Aminocapronsäure und Tranexamsäure sind die gemeinhin angewendeten Antifibrinolytika in der EU. Aprotinin wurde in verschiedenen EU-Ländern für Patienten zugelassen, die sich einer Bypass-Operation am Herzen unterziehen. Die Zulassung wurde in der EU jedoch im Februar 2008 von der Europäischen Kommission ausgesetzt.

Warum wurden Antifibrinolytika überprüft?

Am 5. November 2007 setzte die deutsche Regulierungsbehörde für Arzneimittel (BfArM) die Genehmigungen für das Inverkehrbringen Aprotinin-haltiger Arzneimittel in Deutschland aus. Dieser Beschluss beruhte auf den ersten Ergebnissen einer Studie (die BART-Studie), die 30 Tage nach Herzoperationen eine erhöhte Anzahl an Todesfällen bei Patienten, die Aprotinin erhalten hatten, im Vergleich zu Patienten, die andere Antifibrinolytika (Aminocapronsäure und Tranexamsäure) erhalten hatten, zeigte. Die Aussetzung in Deutschland führte zu einer EU-weiten Überprüfung durch den CHMP, der am 21. November 2007 die Aussetzung der Zulassung von Aprotinin in der gesamten EU empfahl.¹ Zum Zeitpunkt dieser Empfehlung hatte der CHMP eine weitere Überprüfung vorgesehen, sobald die Daten der BART-Studie verfügbar sein würden.

Die aktuelle Überprüfung durch den CHMP wurde nach Aufforderung durch die deutsche Arzneimittelbehörde eingeleitet, um die weiteren Daten und Analysen aus der BART-Studie und anderen Quellen, die seit 2007 verfügbar wurden, zu berücksichtigen. Am 12. März 2010 bat die deutsche Arzneimittelbehörde den CHMP, eine vollständige Nutzen-Risiko-Bewertung für Aprotinin sowie für Aminocapronsäure und Tranexamsäure vorzunehmen und ein Gutachten zu ihrer Zulassung in der EU zu erstellen.

Welche Daten hat der CHMP überprüft?

Der CHMP überprüfte Daten aus der BART-Studie, einschließlich zusätzlicher Daten und Analysen, die seit 2007 verfügbar wurden. Der Ausschuss betrachtete außerdem die Daten aus anderen klinischen Studien, der veröffentlichten Literatur und spontanen Meldungen von Nebenwirkungen sowie Daten, welche die Unternehmen, die Antifibrinolytika vertreiben, eingereicht hatten. Während der Überprüfung holte der CHMP den Rat einer wissenschaftlichen Beratergruppe ein, die sich aus Experten für kardiovaskuläre Erkrankungen und Blutungsstörungen zusammensetzte.

Welche Schlussfolgerungen zog der CHMP?

Der CHMP überarbeitete seine frühere Empfehlung zu Aprotinin unter Berücksichtigung der neuen Informationen aus der BART-Studie. Die neuen Analysen zeigten Mängel in der Art und Weise auf, in der die Studie durchgeführt wurde, was Zweifel bezüglich der früheren Schlussfolgerungen aufkommen ließ. Die Art und Weise, in der zusätzliche blutverdünnende Behandlungen (wie etwa Heparin) in der Studie angewendet wurden, war uneinheitlich und manchmal unangemessen. Dies könnte bei Patienten unter Aprotinin zu einer höheren Todesrate als erwartet beigetragen haben. Es bestanden außerdem Probleme bei der Art und Weise, in der Daten von einigen Patienten aus den ersten Analysen ausgeschlossen wurden, sowie bezüglich der mangelnden angemessenen Überwachung der blutverdünnenden Arzneimittel, welche die Patienten anwendeten.

Die Ergebnisse aus der BART-Studie wurden durch andere Studien nicht bestätigt. Wenn die Daten aus verschiedenen Studien (die BART-Studie ausgeschlossen) zusammen analysiert wurden, zeigten die Ergebnisse nicht, dass Aprotinin im Vergleich zu anderen Antifibrinolytika mit einem erhöhten Todesrisiko verbunden ist. Der CHMP schlussfolgerte daher, dass der Nutzen von Aprotinin bei

¹[Fragen und Antworten zur Aussetzung der Zulassung von Aprotinin](#)

angemessen behandelten Patienten, die sich einer isolierten Bypass-Operation am Herzen unterziehen (nicht in Kombination mit anderen Herzoperationen), gegenüber seinen Risiken überwiegt, und empfahl, die Aussetzung der Zulassung Aprotinin-haltiger Arzneimittel in der EU für dieses überarbeitete Anwendungsgebiet aufzuheben.

Der CHMP empfahl auch wichtige Änderungen an den Verschreibungsinformationen Aprotinin-haltiger Arzneimittel, einschließlich einer Anwendungsbeschränkung auf isolierte Bypass-Operationen am Herzen bei Erwachsenen mit einem hohen Risiko für einen schweren Blutverlust sowie der Aufnahme eines Warnhinweises bezüglich des Risikos einer zu niedrigen Gabe von Heparin bei den Patienten („Unter-Heparinisierung“). Darüber hinaus empfahl der CHMP eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko bei Aprotinin und der Verfügbarkeit alternativer Behandlungen. Es wird ein Register in der EU eingerichtet, um die Anwendung von Aprotinin zu überwachen, und der CHMP befürwortete einen Risikomanagementplan für Aprotinin-haltige Arzneimittel.

Die geänderten Verschreibungsinformationen zu Aprotinin-haltigen Arzneimitteln für Ärzte sind [hier](#) verfügbar.

Die Überprüfung des CHMP von Aminocapronsäure und Tranexamsäure, die in der EU derzeit auf dem Markt sind, deckte keine neuen Sicherheitsbedenken auf. Da diese Arzneimittel seit den 1960er Jahren zugelassen sind, überprüfte der CHMP die verfügbare Evidenz zu ihrem Nutzen bei verschiedenen Erkrankungen und gab Empfehlungen zur Harmonisierung der Bedingungen, unter denen diese Arzneimittel in der EU angewendet werden sollten.

Die geänderten Verschreibungsinformationen zu Aminocapronsäure für Ärzte sind [hier](#) verfügbar. Die geänderten Verschreibungsinformationen zu Tranexamsäure sind [hier](#) verfügbar.

Wie lauten die Empfehlungen für Patienten und verschreibende Ärzte?

- Wenn Aprotinin wieder erhältlich wird, sollen verschreibende Ärzte das überarbeitete Anwendungsgebiet beachten und sich eng an die aktuellen Verschreibungsempfehlungen halten.
- Es wird ein Register in der EU eingerichtet, um das Anwendungsmuster von Aprotinin zu überwachen. Verschreibende Ärzte werden Informationen zur Benutzung des Registers erhalten.
- Verschreibende Ärzte sollten die neuen harmonisierten Empfehlungen zur Anwendung von Aminocapronsäure und Tranexamsäure befolgen.
- Patienten, die Fragen haben, sollten mit ihrem Arzt oder Apotheker sprechen.

Der Ausschuss vereinbarte mit den Unternehmen, die diese Arzneimittel vertreiben, dass entsprechende Angehörige der Gesundheitsberufe in der EU ein Schreiben mit einer Erklärung der Änderungen an den Verschreibungsinformationen erhalten.

Ein Beschluss der Europäischen Kommission zu Aminocapronsäure erging am 10. Oktober 2012.

Ein Beschluss der Europäischen Kommission zu Tranexamsäure erging am 10. Oktober 2012.

Ein Beschluss der Europäischen Kommission zu Aprotinin erging am 18. September 2013.