



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Otázky a odpovědi týkající se přezkoumání antifibrinolytik (aprotininu, kyseliny aminokapronové a kyseliny tranexamové)

Výsledky postupu podle článku 31 směrnice 2001/83/ES, v platném znění

Evropská agentura pro léčivé přípravky dokončila dne 14. února 2012 přezkoumání antifibrinolytik (aprotininu, kyseliny aminokapronové a kyseliny tranexamové). Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury dospěl k závěru, že přínosy těchto léčivých přípravků převyšují jejich rizika, a proto doporučil, aby bylo zrušeno pozastavení registrace léčivých přípravků obsahujících aprotinin platné v celé EU od roku 2008. Výbor CHMP stanovil podmínky pro opětovné uvedení léčivých přípravků obsahujících aprotinin na trh a poskytl také doporučení ohledně použití kyseliny aminokapronové a kyseliny tranexamové.

Po opětovném přezkoumání potvrdil výbor CHMP dne 19. června 2012 svoje původní závěry, ale rozhodl se vyjmout požadavek na provedení farmakokinetické studie u kyseliny tranexamové. Výbor CHMP byl informován o pokračujících farmakokinetických studiích, které mají být ukončeny a vyhodnoceny vnitrostátními orgány.

Co jsou antifibrinolytika?

Antifibrinolytika jsou léčivé přípravky používané k prevenci nadměrné ztráty krve. Používají se po řadu desetiletí u pacientů podstupujících určité zubařské nebo chirurgické zákroky i u dalších pacientů s rizikem komplikací spojených s krvácením.

Antifibrinolytika působí na principu prevence fibrinolýzy, přirozeného procesu odbourávání krevních sraženin. Působí snížením aktivity enzymu zvaného plasmin, který je zodpovědný za odbourávání vláken v krevních sraženinách. U pacientů s významným rizikem krvácení antifibrinolytika zajišťují, aby krevní sraženiny nebyly odbourávány příliš rychle, což napomáhá snižovat ztrátu krve.

Kyselina aminokapronová a kyselina tranexamová jsou v EU běžně používaná antifibrinolytika. Aprotinin byl schválen v několika zemích EU u pacientů podstupujících chirurgický zákrok s provedením srdečního bypassu, ale jeho registrace v EU byla Evropskou komisí v únoru 2008 pozastavena.



Proč byla antifibrinolytika přezkoumávána?

Německý regulační orgán pro léčivé přípravky (BfArM) dne 5. listopadu 2007 v Německu pozastavil registraci léčivých přípravků obsahující aprotinin. Toto rozhodnutí vyvolaly první výsledky jedné studie (studie BART), které ukazovaly vyšší počet úmrtí po 30 dnech po chirurgickém zákroku na srdci u pacientů, kterým byl podáván aprotinin, v porovnání s pacienty, kterým byla podávána jiná antifibrinolytika (kyselina aminokapronová a kyselina tranexamová). Pozastavení registrací v Německu vedlo k přezkoumání provedenému v rámci celé EU výborem CHMP, který dne 21. listopadu 2007 doporučil registraci aprotininu v celé EU pozastavit.¹ V době svého doporučení výbor CHMP plánoval další přezkoumání, jakmile budou k dispozici konečné údaje ze studie BART.

Současné přezkoumání výborem CHMP bylo zahájeno na žádost německé agentury pro léčivé přípravky za účelem zvážení dalších údajů a analýz ze studie BART a dalších zdrojů, které se objevily od roku 2007. Německá agentura pro léčivé přípravky požádala dne 12. března 2010 výbor CHMP, aby provedl kompletní hodnocení přínosů a rizik aprotininu i kyseliny aminokapronové a kyseliny tranexamové a aby vydal stanovisko ohledně jejich registrace v rámci EU.

Které údaje výbor CHMP přezkoumal?

Výbor CHMP přezkoumal údaje ze studie BART, včetně dalších údajů a analýz, které se objevily od roku 2007. Výbor se zaměřil také na údaje z dalších klinických studií, publikované literatury, spontánních hlášení o nežádoucích účincích a údaje předložené společnostmi, které dodávají antifibrinolytika na trh. Během přezkoumání si výbor CHMP vyžádal názor vědecké poradní skupiny, složené z odborníků na kardiovaskulární a krvácivé poruchy.

Jaké jsou závěry výboru CHMP?

Vzhledem k novým informacím získaným ze studie BART výbor CHMP svoje předchozí doporučení týkající se aprotininu revidoval. Nové analýzy prokázaly ve způsobu provedení studie chyby, které zpochybňují předchozí závěry. Způsob použití dalších léčebných postupů k ředění krve (např. heparinu) ve studii byl nekonzistentní a někdy nevhodný, a mohl proto přispět k vyšší než očekávané míře úmrtí u pacientů užívajících aprotinin. Objevily se také problémy týkající se způsobu vyloučení údajů od některých pacientů z výchozích analýz a také absence vhodného monitorování léčivých přípravků k ředění krve, které pacienti užívali.

Výsledky ze studie BART se neopakovaly v jiných studiích a při společné analýze údajů z několika studií (s vyloučením studie BART) výsledky neukazovaly na spojitost aprotininu s vyšším rizikem úmrtí v porovnání s jinými antifibrinolytiky. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že přínosy aprotininu u vhodně léčených pacientů podstupujících izolovaný chirurgický zákrok provedení srdečního bypassu (který není kombinován s jiným chirurgickým zákrokem na srdci) převyšují jeho rizika, a proto doporučil, aby pozastavení registrace léčivých přípravků obsahujících aprotinin v EU bylo u této revidované indikace zrušeno.

Výbor CHMP u léčivých přípravků obsahujících aprotinin také doporučil významné změny v informacích o předepisování, včetně omezení jejich použití na izolovaný chirurgický zákrok provedení srdečního bypassu u dospělých s vysokým rizikem velké ztráty krve a zařazení upozornění na riziko podávání příliš malého množství heparinu pacientům („nedostatečné heparinizace“). Výbor CHMP dále doporučil, aby byly pečlivě zvažovány přínosy a rizika aprotininu i dostupnost alternativní léčby. V rámci EU bude zřízen registr pro monitorování použití aprotininu a výbor CHMP schválil plán řízení rizik pro léčivé přípravky obsahující aprotinin.

¹ [Otázky a odpovědi týkající se pozastavení registrace aprotininu.](#)

Pozměněné informace o předepisování léčivých přípravků obsahujících aprotinin pro lékaře jsou uvedeny [zde](#).

Při přezkoumání kyseliny aminokapronové a kyseliny tranexamové, které jsou v současnosti v EU na trhu, výbor CHMP neodhalil žádná nová bezpečnostní rizika. Protože tyto léčivé přípravky jsou registrovány od 60. let 20. století, přezkoumal výbor CHMP dostupné důkazy o jejich přínosech u různých onemocnění a vydal doporučení pro sjednocení onemocnění, u kterých by se tyto léčivé přípravky měly v EU používat.

Pozměněné informace o předepisování kyseliny aminokapronové pro lékaře lze nalézt [zde](#). Pozměněné informace o předepisování kyseliny tranexamové lze nalézt [zde](#).

Jaká jsou doporučení pro pacienty a předepisující lékaře?

- Předepisujícím lékařům se doporučuje, aby jakmile bude aprotinin znovu k dispozici, vzali v úvahu revidovanou indikaci a aby se pečlivě drželi aktualizovaného doporučení týkajícího se předepisování.
- V rámci EU bude zřízen registr pro monitorování způsobu používání aprotininu. Předepisujícím lékařům budou zaslány informace o tom, jak registr používat.
- Předepisující lékaři by se měli řídit novými sjednocenými doporučeními pro použití kyseliny aminokapronové a kyseliny tranexamové.
- V případě jakýchkoli otázek by se pacienti měli obrátit na svého lékaře nebo lékárníka.

Výbor se se společnostmi dodávajícími tyto léčivé přípravky na trh dohodl na tom, že je třeba příslušným zdravotnickým pracovníkům v EU zaslat dopis vysvětlující změny v informacích o předepisování.

Evropská komise vydala příslušné rozhodnutí pro kyselinu aminokapronovou dne 10. října 2012.

Evropská komise vydala příslušné rozhodnutí pro kyselinu tranexamovou dne 10. října 2012.

Evropská komise vydala příslušné rozhodnutí pro aprotinin dne 18. září 2013.