



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18. syyskuuta 2013  
EMA/422612/2012 rev1  
EMA/H/A-31/1267

## Kysymyksiä ja vastauksia fibrinolyysiä estävien lääkevalmisteiden (aprotiniinin, aminokapronihapon ja traneksaamihapon) arvioinnista

Muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen arviointimenettelyn tulos

Euroopan lääkevirasto sai 14. helmikuuta 2012 päätökseen arvioinnin, joka koski fibrinolyysiä estäviä lääkevalmisteita aprotiniinia, aminokapronihappoa ja traneksaamihappoa. Viraston lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoi, että näiden lääkevalmisteiden hyödyt ovat niiden riskejä suuremmat, ja suosittelee, että aprotiniinia sisältävien lääkevalmisteiden vuonna 2008 EU:n laajuisesti peruutetut myyntiluvat palautetaan. Lääkevalmistekomitea asetti ehtoja aprotiniinia sisältävien lääkevalmisteiden palauttamiselle markkinoille ja antoi suosituksia aminokapronihapon ja traneksaamihapon käytöstä.

Lääkevalmistekomitea vahvisti 19. kesäkuuta 2012 uudelleenarvioinnin jälkeen alkuperäiset johtopäätöksensä, mutta päätti poistaa traneksaamihapon farmakokineettistä tutkimusta koskevan vaatimuksen. Lääkevalmistekomitealle tiedotettiin käynnissä olevista farmakokineettisistä tutkimuksista, jotka kansalliset viranomaiset arvioivat niiden valmistuttua.

### Mitä fibrinolyysiä estävät aineet ovat?

Fibrinolyysiä estävät aineet ovat lääkkeitä, jotka ehkäisevät liiallista verenhukkaa. Niitä on käytetty useita vuosikymmeniä potilailla, joille tehdään tiettyjä hammasleikkauksia tai muita leikkauksia tai joilla on verenvuodon aiheuttamien komplikaatioiden riski.

Fibrinolyysiä estävät aineet ehkäisevät fibrinolyysiä, joka on verihyytymien luontainen hajottamisprosessi. Ne toimivat vähentämällä plasmiinin toimintaa. Plasmiini on entsyymi, joka pilkkoo verihyytymien fibriniä. Jos potilaalla on merkittävä verenvuodon riski, fibrinolyysiä estävillä aineilla varmistetaan, että verihyytymät eivät hajoa liian nopeasti. Tämä auttaa vähentämään verenhukkaa.

Aminokapronihappo ja traneksaamihappo ovat EU:ssa yleisesti käytettyjä fibrinolyysiä estäviä aineita. Aprotiniini on hyväksytty useissa EU-maissa potilaille, joille tehdään sydämen ohitusleikkaus, mutta Euroopan komissio peruutti sen myyntiluvan helmikuussa 2008.



## Miksi fibrinolyysiä estäviä aineita arvioitiin?

Saksan lääkevalvontaviranomainen (BfArM) peruutti 5. marraskuuta 2007 aprotiniinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat Saksassa. Päätös perustui tutkimuksen (BART-tutkimuksen) varhaisiin tuloksiin, jotka osoittivat, että aprotiniinia saaneiden potilaiden kuolleisuus oli 30 päivää sydänleikkauksen jälkeen suurempi kuin muita fibrinolyysiä estäviä hoitoja (aminokapronihappoa ja traneksaamihappoa) saaneiden. Kun myyntiluvat peruutettiin Saksassa, lääkevalmistekomitea aloitti EU:n laajuisen arvioinnin, jonka seurauksena aprotiniinin myyntilupien peruuttamista koko EU:ssa suositeltiin 21. marraskuuta 2007.<sup>1</sup> Lääkevalmistekomitea suunnitteli suosituksen antamisen aikaan lisäarviointia sitten, kun BART-tutkimuksen lopulliset tiedot ovat käytettävissä.

Lääkevalmistekomitea aloitti tämän arvioinnin Saksan lääkeviraston pyynnöstä. Siinä on tarkoitus ottaa huomioon BART-tutkimusta koskevat lisätiedot ja analyysit sekä muut vuoden 2007 jälkeen julkaistut lähteet. Saksan lääkevirasto pyysi 12. maaliskuuta 2010 lääkevalmistekomiteaa tekemään täydellisen arvioinnin aprotiniinin, aminokapronihapon ja traneksaamihapon hyödyistä ja riskeistä sekä antamaan lausunnon niiden myyntiluvista EU:ssa.

## Mitä tietoja lääkevalmistekomitea on arvioinut?

Lääkevalmistekomitea arvioi BART-tutkimuksen tiedot, mukaan lukien vuoden 2007 jälkeen julkaistut lisätiedot ja analyysit. Komitea tarkasteli myös muiden kliinisten tutkimusten tietoja, julkaistua kirjallisuutta, spontaaneja ilmoituksia haittavaikutuksista ja fibrinolyysiä estäviä aineita markkinoivien yhtiöiden toimittamia tietoja. Lääkevalmistekomitea kuuli arvioinnin aikana tieteellistä neuvoo-antavaa ryhmää, joka koostuu sydän- ja verisuonitautien sekä verenvuototautien asiantuntijoista.

## Mitkä ovat lääkevalmistekomitean johtopäätökset?

Lääkevalmistekomitea tarkasteli uudelleen aiempaa aprotiniinia koskevaa suositustaan ja otti huomioon BART-tutkimuksesta saadut uudet tiedot. Uudet analyysit paljastivat tutkimuksen toteuttamiseen liittyneitä virheitä, mikä asettaa aiemmat päätelmät kyseenalaisiksi. Tapa, jolla muita verta ohentavia hoitoja (kuten hepariinia) käytettiin tutkimuksessa, oli epäjohtonmukainen ja toisinaan epäsiällinen, millä on voinut olla osuutta siihen, että aprotiniinia saaneiden potilaiden kuolleisuus oli odotettua suurempi. Lisäksi ongelmia aiheutti tapa, jolla joitakin potilaita koskevat tiedot oli suljettu pois alkuperäisistä analyyseistä, ja se, että potilaiden käyttämiä verta ohentavia lääkkeitä ei seurattu asianmukaisesti.

BART-tutkimuksen tulokset eivät toistuneet muissa tutkimuksissa, ja kun usean tutkimuksen (pois lukien BART) tiedot analysoitiin yhdessä, tulokset eivät osoittaneet aprotiniiniin liittyvän suurempaa kuolemanriskiä kuin muihin fibrinolyysiä estäviin aineisiin. Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että aprotiniinin hyöty on sen riskejä suurempi, kun potilaalle tehdään erillinen sydämen ohitusleikkaus (ei yhdistettynä muuhun sydänleikkaukseen) ja hoito on asianmukaista, ja suositteli, että aprotiniinilääkkeiden myyntiluvat palautetaan EU:ssa tätä tarkistettua käyttöaihetta varten.

Lääkevalmistekomitea suositteli myös tärkeitä muutoksia aprotiniinilääkkeiden määräystietoihin, kuten käytön rajoittamista erillisiin sydämen ohitusleikkauksiin aikuispotilailla, joilla on runsaan verenvuodon suuri riski, sekä varoitusta riskistä, että potilaille annetaan liian vähän hepariinia (liian vähäinen heparinisointi). Lisäksi lääkevalmistekomitea kehotti harkitsemaan aprotiniinin hyötyjä ja riskejä sekä vaihtoehtoisia hoitoja huolellisesti. EU:hun perustetaan rekisteri, jonka avulla seurataan aprotiniinin

---

<sup>1</sup> [Kysymyksiä ja vastauksia aprotiniinin myyntilupien peruuttamisesta](#)

käyttöä, ja lääkevalmistekomitea on hyväksynyt aprotiniinilääkkeitä koskevan riskinhallintasuunnitelman.

Lääkäreille tarkoitetut tarkistettavat aprotiniinin määräämistä koskevat tiedot ovat [tässä](#).

Lääkevalmistekomitean arvioinnissa, joka koski EU:ssa myynnissä olevaa aminokapronihappoa ja traneksaamihappoa, ei paljastunut uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita. Koska nämä lääkkeet ovat saaneet myyntiluvan 1960-luvulla, lääkevalmistekomitea tarkasteli saatavissa olevaa näyttöä niiden hyödyistä eri olosuhteissa ja antoi suosituksia niiden käytön ehtojen yhtenäistämiseksi EU:ssa.

Lääkäreille tarkoitetut tarkistettavat aminokapronihapon määräämistä koskevat tiedot ovat [tässä](#).

Tarkistettavat traneksaamihapon määräämistä koskevat tiedot ovat [tässä](#).

## **Mitkä ovat lääkevalmisteen määrääjille ja potilaille annetut suositukset?**

- Kun aprotiniini tulee jälleen saataville, lääkkeen määrääjiä kehoitetaan ottamaan huomioon tarkistettu käyttöaihe ja seuraamaan päivitettyjä määräysohjeita tarkasti.
- EU:hun perustetaan rekisteri aprotiniinin käyttöprofiilin seurantaan varten. Lääkkeen määrääjille lähetetään tietoa rekisterin käytöstä.
- Lääkkeen määrääjien on noudatettava uusia yhtenäistettyjä suosituksia aminokapronihapon ja traneksaamihapon käytöstä.
- Jos potilailla on kysyttävää, heidän tulee ottaa yhteyttä lääkäriin tai apteekin henkilökuntaan.

Lääkevalmistekomitea on sopinut näitä lääkkeitä markkinoivien yhtiöiden kanssa, että EU:n terveydenhuollon ammattilaisille lähetetään kirje, jossa tiedotetaan määräystietojen muutoksista.

Euroopan komissio teki aminokapronihappoa koskevan päätöksen 10. lokakuuta 2012.

Euroopan komissio teki traneksaamihappoa koskevan päätöksen 10. lokakuuta 2012.

Euroopan komissio teki aprotiniinia koskevan päätöksen 18. syyskuuta 2013.