



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 września 2013 r.  
EMA/422612/2012 wer. 1  
EMA/H/A-31/1267

## Pytania i odpowiedzi dotyczące ponownej oceny leków przeciwfibrinolitycznych (aprotyniny, kwasu aminokapronowego i kwasu traneksamowego)

Wynik procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami

W dniu 14 lutego 2012 r. Europejska Agencja Leków dokonała ponownej oceny leków przeciwfibrinolitycznych – aprotyniny, kwasu aminokapronowego i kwasu traneksamowego. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) działający przy Agencji uznał, że korzyści ze stosowania tych produktów leczniczych przewyższają ryzyko i zalecił zniesienie zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających aprotyninę, obowiązującego na terenie Unii Europejskiej od 2008 r. CHMP przedstawił warunki ponownego dopuszczenia do obrotu leków zawierających aprotyninę oraz wydał zalecenia w kwestii stosowania kwasu aminokapronowego i kwasu traneksamowego.

Po przeprowadzeniu procedury ponownej oceny, w dniu 19 czerwca 2012 r. CHMP potwierdził swoje wstępne wnioski, ale zdecydował o zniesieniu obowiązku przeprowadzenia badania farmakokinetycznego kwasu traneksamowego. CHMP otrzymał informację o trwających badaniach farmakokinetycznych, które zostaną zakończone i poddane ocenie przez organy krajowe.

### Co to są leki przeciwfibrinolityczne?

Leki przeciwfibrinolityczne to grupa leków stosowanych w zapobieganiu nadmiernej utracie krwi. Są stosowane od kilku dziesięcioleci u pacjentów poddawanych pewnym zabiegom stomatologicznym lub chirurgicznym, a także pacjentów zagrożonych powikłaniami w wyniku krwawienia.

Mechanizmem działania leków przeciwfibrinolitycznych jest hamowanie fibrynolizy, naturalnego procesu rozpuszczania skrzepu krwi. Leki te hamują aktywność enzymu zwanego plazminą, który odpowiada za rozpuszczanie włókien skrzepu. Leki przeciwfibrinolityczne zapobiegają zbyt szybkiemu rozpuszczaniu skrzepów u pacjentów zagrożonych dużym krwawieniem, co ogranicza utratę krwi.

Kwas aminokapronowy i kwas traneksamowy są lekami przeciwfibrinolitycznymi powszechnie stosowanymi w Unii Europejskiej. Aprotynina była już wcześniej dopuszczona do obrotu w kilku państwach Unii Europejskiej do stosowania u pacjentów poddawanych zabiegowi pomostowania tętnic



wieńcowych, ale Komisja Europejska zawiesiła pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu w lutym 2008 r.

## **Dlaczego dokonano ponownej oceny leków przeciwfibrynolitycznych?**

W dniu 5 listopada 2007 r. niemiecki organ regulacyjny ds. leków (BfArM) zawiesił pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leków zawierających aprotyninę na terenie Niemiec. Na tę decyzję wpłynęły wstępne wyniki badania (badanie BART), które wykazały zwiększenie liczby zgonów w okresie 30 dni po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych wśród pacjentów przyjmujących aprotyninę w porównaniu z pacjentami przyjmującymi inne leki przeciwfibrynolityczne (kwas aminokapronowy i kwas traneksamowy). Zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w Niemczech doprowadziło do przeprowadzenia procedury ponownej oceny w całej Unii Europejskiej przez komitet CHMP, który w dniu 21 listopada 2007 r. zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla aprotyniny w całej Unii Europejskiej.<sup>1</sup> W momencie wydania tego zalecenia CHMP planował kolejny przegląd danych po uzyskaniu końcowych wyników badania BART.

Przeгляд prowadzony obecnie przez CHMP wszczęto na wniosek niemieckiego organu nadzorującego leki w celu uwzględnienia dalszych danych i analiz z badania BART oraz innych źródeł, zebranych od 2007 r. W dniu 12 marca 2010 r. niemiecka agencja nadzorująca leki złożyła wniosek do CHMP o przeprowadzenie pełnej oceny korzyści i ryzyka stosowania aprotyniny, a także kwasu aminokapronowego i kwasu traneksamowego oraz wydanie opinii w kwestii pozwoleń na dopuszczenie tych leków do obrotu na terenie Unii Europejskiej.

## **Oceny jakich danych dokonał komitet CHMP?**

CHMP dokonał oceny danych z badania BART, w tym dodatkowych danych i analiz dostępnych od 2007 r. Komitet opierał się także na danych z innych badań klinicznych, opublikowanego piśmiennictwa, spontanicznych zgłoszeń dotyczących działań niepożądanych oraz danych przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leków przeciwfibrynolitycznych. Podczas przeglądu CHMP zasięgnął rady naukowej grupy doradczej, w której skład wchodzi specjaliści chorób sercowo-naczyniowych oraz zaburzeń krzepliwości.

## **Jakie są wnioski CHMP?**

CHMP zmienił swoje poprzednie zalecenie dotyczące aprotyniny, uwzględniając nowe informacje z badania BART. Nowe analizy wykazały poważne niedociągnięcia metodologiczne, które poddają w wątpliwość prawidłowość wcześniej uzyskanych wyników. Niekonsekwentne i w niektórych przypadkach niewłaściwe stosowanie w badaniu dodatkowych leków przeciwzakrzepowych (takich jak heparyna) mogło przyczynić się do zwiększenia umieralności pacjentów przyjmujących aprotyninę. Wyrażono także zastrzeżenia w kwestii wykluczenia niektórych pacjentów z analiz początkowych oraz braku właściwego nadzoru nad stosowaniem leków przeciwzakrzepowych przez pacjentów.

Wyniki badania BART nie zostały potwierdzone w innych badaniach, a łączna analiza kilku badań klinicznych (z wyłączeniem badania BART) nie dostarczyła dowodów na poparcie związku pomiędzy aprotyniną a wyższym ryzykiem zgonu w porównaniu z innymi lekami przeciwfibrynolitycznymi. W związku z tym komitet CHMP uznał, że korzyści płynące ze stosowania aprotyniny przewyższają ryzyko u właściwie leczonych pacjentów, poddawanych zabiegowi izolowanego pomostowania tętnic wieńcowych (niepołączonego z innym zabiegiem kardiochirurgicznym) oraz zalecił zniesienie

---

<sup>1</sup> [Pytania i odpowiedzi dotyczące zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla aprotyniny](#)

zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej leków zawierających aprotyninę z tym poprawionym wskazaniem do stosowania.

CHMP zalecił także wprowadzenie ważnych zmian w informacji o przepisywaniu leków zawierających aprotyninę, w tym ograniczenie ich stosowania do dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia dużej utraty krwi, poddawanych zabiegowi izolowanego pomostowania tętnic wieńcowych oraz dołączenie ostrzeżenia o zagrożeniu wynikającym z podania pacjentom zbyt niskich dawek heparyny (niedostateczna heparynizacja). Ponadto CHMP zalecił dokładne rozważenie korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem aprotyniny oraz możliwości zastosowania innych leków. Zostanie utworzony specjalny rejestr w celu nadzoru stosowania aprotyniny na terenie Unii Europejskiej, a komitet CHMP zatwierdził plan zarządzania ryzykiem dla leków zawierających aprotyninę.

Uaktualnione informacje dla lekarzy przepisujących leki zawierające aprotyninę znajdują się [tutaj](#).

Przeprowadzona przez CHMP ponowna ocena kwasu aminokapronowego i kwasu traneksamowego, dopuszczonych obecnie do obrotu na terenie Unii Europejskiej, nie wywołała żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa. Ponieważ te leki znajdują się w obrocie od lat 60., CHMP dokonał ponownej oceny dostępnych danych dotyczących korzyści z ich stosowania w różnych wskazaniach oraz zalecił ujednoczenie warunków stosowania tych leków na terenie Unii Europejskiej.

Uaktualnione informacje dla lekarzy przepisujących kwas aminokapronowy znajdują się [tutaj](#).

Uaktualnione informacje dla lekarzy przepisujących kwas traneksamowy znajdują się [tutaj](#).

## **Jakie są zalecenia dla pacjentów i lekarzy przepisujących omawiane leki?**

- Po ponownym dopuszczeniu aprotyniny do obrotu lekarze przepisujący leki powinni pamiętać o zmienionym wskazaniu do stosowania oraz ściśle przestrzegać zaktualizowanych zaleceń dla lekarzy przepisujących te produkty lecznicze.
- Zostanie utworzony specjalny rejestr w celu nadzorowania profilu stosowania aprotyniny na terenie Unii Europejskiej. Lekarzom przepisującym lek zostanie wysłana informacja o tym, jak korzystać z tego rejestru.
- Lekarze przepisujący lek powinni stosować się do nowych, ujednoczonych zaleceń dotyczących stosowania kwasu aminokapronowego i kwasu traneksamowego.
- Pacjenci powinni z wszelkimi pytaniami zgłaszać się do lekarza lub farmaceuty.

Komitet uzgodnił wraz z podmiotami posiadającymi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla tych produktów leczniczych, że do właściwych przedstawicieli personelu medycznego na terenie Unii Europejskiej zostanie wysłany komunikat wyjaśniający zmiany w informacji o przepisywaniu leku.

Komisja Europejska wydała decyzję dotyczącą kwasu aminokapronowego w dniu 10 października 2012 r.

Komisja Europejska wydała decyzję dotyczącą kwasu traneksamowego w dniu 10 października 2012 r.

Komisja Europejska wydała decyzję dotyczącą aprotyniny w dniu 18 września 2013 r.