



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Vprašanja in odgovori v zvezi s pregledom antifibrinolitikov (aprotinin, aminokaprojska kislina in traneksamična kislina)

Izid postopka v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena

Evropska agencija za zdravila je 14. februarja 2012 zaključila pregled antifibrinolitikov aprotinina, aminokaprojske kisline in traneksamične kisline. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri agenciji je zaključil, da so koristi teh zdravil večje od z njimi povezanih tveganj, in priporočil preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo aprotinin, ki je po vsej EU veljal od leta 2008. CHMP je določil pogoje, pod katerimi se lahko zdravila, ki vsebujejo aprotinin, ponovno dajo na trg, in izdal priporočila glede uporabe aminokaprojske kisline in traneksamične kisline.

Po ponovnem pregledu je CHMP 19. junija 2012 potrdil prvotne zaključke, vendar je sklenil, da bo umaknil zahtevo po izvedbi farmakokinetične študije s traneksamično kislino. CHMP so namreč obvestili, da že potekajo farmakokinetične študije, ki jih bodo zaključili in ocenili nacionalni organi.

Kaj so antifibrinolitiki?

Antifibrinolitiki so zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje prevelike izgube krvi. Že več desetletij se uporabljajo pri bolnikih, ki so prestali določene stomatološke ali kirurške posege, in drugih bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za zaplete zaradi krvavitev.

Antifibrinolitiki delujejo tako, da preprečujejo fibrinolizo, tj. naravni proces raztapljanja krvnih strdkov. Delujejo tako, da zmanjšajo delovanje encima, imenovanega plazmin, ki razgrajuje vlakna v krvnih strdkih. Pri bolnikih, ki so v nevarnosti za večjo krvavitev, antifibrinolitiki preprečijo prehitro razgradnjo krvnih strdkov in tako pomagajo zmanjšati izgubo krvi.

Aminokaprojska kislina in traneksamična kislina sta antifibrinolitika, ki se pogosto uporabljata v EU. Aprotinin je bil odobren v več državah EU za bolnike, ki so prestali obvodno operacijo na srcu, vendar ga je Evropska komisija februarja 2008 začasno umaknila s trgov EU.



Zakaj so bili antifibrinolitiki pregledani?

Nemški regulativni organ za zdravila (BfArM) je 5. novembra 2007 v Nemčiji začasno umaknil dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo aprotinin. Odločitev je bila posledica zgodnjih rezultatov študije (študije BART), ki so pokazali, da je bilo 30 dni po operaciji na srcu med bolniki, ki so jim dajali aprotinin, večje število smrtnih primerov kot med bolniki, ki so jim dajali druge antifibrinolitike (aminokaprojsko kislino in traneksamično kislino). Zaradi začasnega umika dovoljenj v Nemčiji je CHMP opravil pregled na ravni EU in 21. novembra 2007 priporočil začasen umik aprotinina s trgov po vsej EU.¹ V času izdaje priporočila je CHMP predvidel nadaljnji pregled, ko bodo na voljo končni podatki iz študije BART.

Ta pregled je CHMP začel na zahtevo nemške agencije za zdravila, ki je želela, da se upoštevajo dodatni podatki in analize iz študije BART ter drugih virov, ki so postali na voljo po letu 2007. Nemška agencija za zdravila je 12. marca 2010 zaprosila CHMP, naj natančno oceni koristi in tveganja, povezana z aprotininom ter tudi z aminokaprojsko kislino in traneksamično kislino, ter izda mnenje glede odobritve teh učinkovin v EU.

Katere podatke je odbor CHMP pregledal?

CHMP je pregledal podatke iz študije BART, vključno z dodatnimi podatki in analizami, ki so postali na voljo po letu 2007. Odbor je prav tako proučil podatke iz drugih kliničnih študij, objavljeno literaturo in spontana poročila o neželenih učinkih ter podatke, ki so jih predložile družbe, ki tržijo antifibrinolitike. Med pregledom se je CHMP posvetoval z znanstveno svetovalno skupino, v kateri so bili strokovnjaki za srčno-žilne bolezni in motnje strjevanja krvi.

Kakšni so zaključki odbora CHMP?

CHMP je ponovno proučil prejšnje priporočilo v zvezi z aprotininom in pri tem upošteval nove informacije iz študije BART. Nove analize so razkrile napake v načinu izvedbe študije, zaradi česar so prejšnji zaključki postali vprašljivi. Način uporabe dodatnih zdravil za redčenje krvi (na primer heparina) v študiji je bil nedosleden in včasih tudi neprimeren, kar bi lahko prispevalo k temu, da je bila smrtnost pri bolnikih, ki so dobivali aprotinin, večja od pričakovane. Problematična sta bila tudi način izločanja podatkov o nekaterih bolnikih iz uvodne analize in pomanjkanje ustreznega spremljanja zdravil za redčenje krvi, ki so jih jemali bolniki.

Rezultati iz študije BART se niso ponovili v drugih študijah, in ko so skupaj analizirali podatke iz različnih študij (z izjemo podatkov iz študije BART), rezultati niso pokazali, da bi bil aprotinin povezan z večjim tveganjem za smrt kot drugi antifibrinolitiki. CHMP je zato zaključil, da so koristi aprotinina večje od z njim povezanega tveganja pri ustrezno zdravljenih bolnikih, ki so prestali izolirano obvodno operacijo na srcu (tj. operacijo, ki ni kombinirana z drugim kirurškim posegom na srcu), in priporočil preklic začasnega umika zdravil, ki vsebujejo aprotinin, s trgov EU za to spremenjeno indikacijo.

Prav tako je CHMP priporočil pomembne spremembe navodil za predpisovanje zdravil, ki vsebujejo aprotinin, vključno z omejitvijo uporabe na uporabo pri izoliranih obvodnih operacijah na srcu pri odraslih, ki so v veliki nevarnosti za obsežno izgubo krvi, in vključitvijo opozorila o tveganju, povezanim z dajanjem premajhnih količin heparina („nezadostna heparinizacija“). Poleg tega je opozoril, da je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja aprotinina ter možnost uporabe drugih zdravil. V EU bo vzpostavljen register, namenjen spremljanju uporabe aprotinina, CHMP pa je za zdravila, ki vsebujejo aprotinin, odobril tudi načrt obvladovanja tveganj.

¹ [Vprašanja in odgovori v zvezi z začasnim umikom aprotinina](#)

Spremenjena navodila za zdravnike za predpisovanje zdravil, ki vsebujejo aprotinin, so na voljo [tukaj](#).

Med pregledom aminokaprojske kisline in traneksamične kisline, ki sta trenutno na trgu v EU, CHMP ni odkril nobenih novih zadržkov glede varnosti. Ker so ta zdravila odobrena od 60. let prejšnjega stoletja, je CHMP pregledal razpoložljive dokaze o njihovi koristi pri različnih boleznih in priporočil uskladitev seznama bolezni, za katere se lahko ta zdravila uporabljajo v EU.

Spremenjena navodila za zdravnike za predpisovanje zdravil, ki vsebujejo aminokaprojsko kislino, so na voljo [tukaj](#). Spremenjene informacije o traneksamični kislini so na voljo [tukaj](#).

Kakšna so priporočila za bolnike in zdravnike?

- Ko bo aprotinin ponovno na voljo, naj zdravniki upoštevajo spremenjeno indikacijo in se strogo držijo posodobljenih navodil za predpisovanje zdravil.
- V EU bo vzpostavljen register za spremljanje načina uporabe aprotinina. Zdravniki bodo prejeli informacije o tem, kako uporabljati register.
- Zdravniki naj upoštevajo nova usklajena priporočila glede uporabe aminokaprojske kisline in traneksamične kisline.
- Bolniki, ki imajo kakršna koli vprašanja, naj se posvetujejo z zdravnikom ali farmacevtom.

Odbor se je z družbami, ki tržijo ta zdravila, dogovoril, da bodo zadevni zdravstveni delavci v EU prejeli dopis, v katerem bodo pojasnjene spremembe informacij o predpisovanju.

Evropska komisija je sklep o aminokaprojski kislini izdala 10. oktobra 2012.

Evropska komisija je sklep o traneksamični kislini izdala 10. oktobra 2012.

Evropska komisija je sklep o aprotininu izdala 18. septembra 2013.