



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013 m. rugsėjo 18 d.  
EMA/422612/2012 red. 1  
EMA/H/A-31/1267

## Klausimai ir atsakymai dėl antifibrinolizinių vaistų (aprotinino, aminokaprono rūgšties ir traneksamo rūgšties) peržiūros

Iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytos procedūros rezultatai

2012 m. vasario 14 d. Europos vaistų agentūra užbaigė antifibrinolizinių vaistų aprotinino, aminokaprono rūgšties ir traneksamo rūgšties peržiūrą. Agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) priėjo prie išvados, kad šių vaistų nauda yra didesnė už jų keliamą riziką ir rekomendavo atnaujinti nuo 2008 m. visoje ES sustabdytą vaistų, kurių sudėtyje aprotinino, rinkodaros leidimo galiojimą. CHMP nustatė pakartotinio vaistų su aprotininu pateikimo rinkai sąlygas, taip pat pateikė rekomendacijas dėl aminokaprono rūgšties ir traneksamo rūgšties vartojimo.

2012 m. birželio 19 d. pakartotinai išnagrinėjęs priimtą nuomonę CHMP patvirtino savo pirmines išvadas, bet nusprendė atsisakyti reikalavimo atlikti farmakokinetinį tyrimą su traneksamo rūgštimi. CHMP buvo informuotas apie vykdomus farmakokinetinius tyrimus, kuriuos numatoma užbaigti ir kuriuos turės įvertinti nacionalinės valdžios institucijos.

### Kas yra antifibrinoliziniai vaistai?

Antifibrinoliziniai vaistai – tai vaistai, kurie vartojami siekiant išvengti pernelyg gausaus kraujavimo. Jie naudojami jau kelis dešimtmečius atliekant tam tikras dantų gydymo procedūras arba chirurgines operacijas, taip pat gydant pacientus, kuriems kyla kraujavimo sukeltų komplikacijų pavojus.

Antifibrinoliziniai vaistai užkerta kelią fibrinolizei – natūraliam krešulių irimo procesui. Šie vaistai mažina fermento plazmino, kuris tirpdo krešulį sudarančius fibrino siūlus, aktyvumą. Gydant pacientus, kuriems kyla stipraus kraujavimo pavojus, antifibrinoliziniai vaistai užtikrina, kad krešuliai neirtų pernelyg greitai, o tai padeda sumažinti kraujavimą.

Aminokaprono rūgštis ir traneksamo rūgštis yra dažniausiai ES vartojami antifibrinoliziniai vaistai. Aprotininas buvo patvirtintas keliose ES šalyse pagal indikaciją – pacientų, kuriems atliekama širdies šuntavimo operacija, gydymas, tačiau 2008 m. vasario mėn. Europos Komisija sustabdė jo rinkodaros leidimo galiojimą ES.



## Kodėl antifibrinoliziniai vaistai buvo peržiūrėti?

2007 m. lapkričio 5 d. Vokietijos vaistų reguliavimo agentūra (vok. BfArM) sustabdė vaistų, kurių sudėtyje yra aprotinino, rinkodaros leidimų galiojimą Vokietijoje. Priimti tokį sprendimą paskatino preliminarūs tyrimo (BART) rezultatai, iš kurių buvo matyti, kad praėjus 30 dienų po širdies operacijos mirties atvejų skaičius tarp aprotinino vartojusių pacientų buvo didesnis, nei tarp vartojusių kitus antifibrinolizinius vaistus (aminokaprano rūgštį ir traneksamo rūgštį). Sustabdžius rinkodaros leidimų galiojimą Vokietijoje, CHMP visoje ES atliko peržiūros procedūrą ir 2007 m. lapkričio 21 d. rekomendavo sustabdyti aprotinino rinkodaros leidimo galiojimą visoje ES<sup>1</sup>. Pateikdamas savo rekomendaciją CHMP numatė, kad atliks papildomą peržiūrą, kai gaus galutinius tyrimo BART duomenis.

Ši CHMP atliekama peržiūra pradėta Vokietijos vaistų agentūrai paprašius atsižvelgti į tolesnius tyrimo BART ir iš kitų šaltinių nuo 2007 m. gautus duomenis ir analizes. 2010 m. kovo 12 d. Vokietijos vaistų agentūra paprašė CHMP atlikti išsamų aprotinino, taip pat aminokaprano rūgšties ir traneksamo rūgšties naudos ir rizikos vertinimą bei pateikti savo nuomonę dėl jų rinkodaros leidimų galiojimo ES.

## Kuriuos duomenis CHMP peržiūrėjo?

CHMP peržiūrėjo tyrimo BART duomenis, įskaitant papildomus duomenis ir analizes, kurie gauti nuo 2007 m. Taip pat komitetas išanalizavo kitų klinikinių tyrimų, literatūroje paskelbtus, spontanių pranešimų apie šalutinį poveikį ir bendrovių, kurios prekiauja antifibrinolizinais vaistais, pateiktus duomenis. Atlikdamas peržiūrą, CHMP atsižvelgė į mokslinių konsultacijų grupės, sudarytos iš širdies ir kraujagyslių sistemos bei kraujavimo sutrikimų ekspertų, rekomendacijas.

## Kokios CHMP išvados?

CHMP peržiūrėjo savo ankstesnę rekomendaciją dėl aprotinino, atsižvelgdamas į naują tyrimo BART metu gautą informaciją. Atliktos naujos analizės atskleidė šio tyrimo vykdymo tvarkos trūkumą, dėl kurių iškilo abejonių dėl ankstesnių išvadų. Šio tyrimo metu papildomos kraują skystinančios gydymo priemonės (kaip antai heparinas) buvo naudojamos nenuosekliai, o kartais ir netinkamai, dėl to mirties atvejų skaičius aprotinino gydytų pacientų grupėje galėjo būti didesnis, nei buvo numatyta. Taip pat iškilo problemų dėl metodo, kuriuo vadovaujantis kai kurių pacientų duomenys nebuvo įtraukti į pirmines analizes, ir dėl to, kad nebuvo tinkamai atsižvelgta į pacientų vartojamus kraują skystinančius vaistus.

Kitų tyrimų rezultatai nesutapo su tyrimo BART rezultatais, o bendra kelių tyrimų (išskyrus tyrimą BART) duomenų analizė nepatvirtino, kad aprotininas būtų susijęs su didesne, nei kiti antifibrinoliziniai vaistai, mirties rizika. Todėl CHMP priėjo prie išvados, kad aprotinino nauda yra didesnė už jo keliamą riziką tinkamai gydomiems pacientams, kuriems atliekama izoliuota širdies šuntavimo operacija (be kitų širdies chirurginių procedūrų), ir rekomendavo atnaujinti sustabdytą vaistų su aprotininu rinkodaros leidimų galiojimą ES pagal šią pakoreguotą indikaciją.

Taip pat CHMP rekomendavo svarbius informacijos apie vaistų su aprotininu išrašymo tvarką pakeitimus, įskaitant jų vartojimo apribojimą, numatant galimybę vartoti šiuos vaistus tik atliekant izoliuotą širdies šuntavimo operaciją suaugusiems, kuriems kyla didelis stipraus kraujavimo pavojus, bei rekomendavo į informacinius dokumentus įtraukti įspėjimą dėl pernelyg mažo heparino kiekio skyrimo pacientams (nepakankamos heparinizacijos) pavojaus. Be to, CHMP rekomendavo gerai apsvarstyti aprotinino naudą ir keliamą riziką bei įvertinti galimybę vartoti kitas gydymo priemones. ES

---

<sup>1</sup> [Klausimai ir atsakymai dėl aprotinino rinkodaros leidimo galiojimo sustabdymo](#)

bus sukurtas registras, kad būtų galima stebėti, kaip aprotininas yra vartojamas, o CHMP patvirtino vaistų su aprotininu keliamos rizikos valdymo planą.

Iš dalies pakeistą gydytojams skirtą informaciją apie vaistų su aprotininu išrašymo tvarką galima rasti [čia](#).

CHMP atlikus aminokaprono rūgšties ir traneksamo rūgšties, kuriomis šiuo metu prekiaujama ES rinkoje, peržiūrą, naujų nerimą keliančių klausimų dėl jų saugumo nenustatyta. Kadangi šių vaistų rinkodaros leidimai suteikti nuo praėjusio amžiaus 7-o dešimtmečio, CHMP peržiūrėjo turimus jų naudą esant įvairiems sveikatos sutrikimams patvirtinančius duomenis ir rekomendavo suderinti sveikatos sutrikimus, kuriems esant šie vaistai turėtų būti vartojami ES.

Iš dalies pakeistą gydytojams skirtą informaciją apie aminokaprono rūgšties išrašymo tvarką galima rasti [čia](#). Iš dalies pakeistą informaciją apie traneksamo rūgštį galima rasti [čia](#).

### **Kokios rekomendacijos pacientams ir vaistus išrašantiems gydytojams?**

- Vėl atsiradus galimybei įsigyti aprotinino preparatų, vaistus išrašantiems gydytojams rekomenduojama atkreipti dėmesį į pakoreguotą šių vaistų indikaciją ir griežtai laikytis atnaujintų rekomendacijų dėl jų išrašymo tvarkos.
- Europos Sąjungoje bus sukurtas registras, kad būtų galima stebėti aprotinino vartojimo ypatumus. Vaistus išrašantiems gydytojams bus išsiųsta informacija apie tai, kaip naudotis registru.
- Vaistus išrašantys gydytojai turi laikytis naujų suderintų rekomendacijų dėl aminokaprono rūgšties ir traneksamo rūgšties vartojimo.
- Iškilus klausimų, pacientai turėtų pasitarti su savo gydytoju arba vaistininku.

Komitetas sutarė su šiais vaistais prekiaujančiomis bendrovėmis dėl laiško, kurį numatoma išsiųsti atitinkamiems ES sveikatos priežiūros specialistams, kuriame paaiškinami informacijos apie šių vaistų išrašymo tvarką pokyčiai.

Europos Komisija sprendimą dėl aminokaprono rūgšties paskelbė 2012 m. spalio 10 d.

Europos Komisija sprendimą dėl traneksamo rūgšties paskelbė 2012 m. spalio 10 d.

Europos Komisija sprendimą dėl aprotinino paskelbė 2013 m. rugsėjo 18 d.