



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Frågor och svar om granskningen av antifibrinolytiska läkemedel (aprotinin, aminokapronsyra och tranexamsyra)

Resultat av ett förfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse

Den 14 februari 2012 avslutade Europeiska läkemedelsmyndigheten en granskning av de antifibrinolytiska läkemedlen aprotinin, aminokapronsyra och tranexamsyra. Myndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) drog slutsatsen att nyttan med dessa läkemedel är större än riskerna och rekommenderade att det EU-täckande tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning av aprotinininnehållande läkemedel som infördes 2008 bör avbrytas. CHMP fastlade villkoren för att återinföra aprotininläkemedel på marknaden och utfärdade även rekommendationer om användningen av aminokapronsyra och tranexamsyra.

Efter en omprövning bekräftade CHMP sina första slutsatser den 19 juni 2012, men beslutade att stryka ett krav på en farmakokinetisk studie med tranexamsyra. CHMP informerades om pågående farmakokinetiska studier som ska slutföras och bedömas av nationella myndigheter.

Vad är antifibrinolytiska läkemedel?

Antifibrinolytiska läkemedel används för att förhindra kraftig blodförlust. De har använts i flera årtionden hos patienter som genomgår vissa tandläkarbehandlingar eller kirurgiska ingrepp liksom hos andra patienter som riskerar att drabbas av blödningskomplikationer.

Antifibrinolytiska läkemedel verkar genom att förhindra fibrinolys, den naturliga processen för nedbrytning av blodkoagel. De verkar genom att sänka aktiviteten hos ett enzym som kallas plasmin och som bryter ner fibrerna i blodkoagel. Hos patienter som riskerar att få en större blödning säkerställer de antifibrinolytiska läkemedlen att blodkoaglen inte bryts ner för snabbt, vilket hjälper till att minska blodförlusten.

Aminokapronsyra och tranexamsyra är de allmänt förekommande antifibrinolytiska läkemedlen i EU. Aprotinin hade godkänts i flera EU-länder för patienter som genomgår bypassoperation av kranskärnen men upphävdes tillfälligt i EU av Europeiska kommissionen i februari 2008.



Varför granskades antifibrinolytiska läkemedel?

Den 5 november 2007 upphävde den tyska läkemedelsmyndigheten (BfArM) tillfälligt godkännandena för försäljning av aprotininnehållande läkemedel i Tyskland. Detta beslut utlöstes av de tidiga resultaten av en studie (BART-studien) som visade ett större antal dödsfall 30 dagar efter hjärtkirurgi bland patienter som fick aprotinin jämfört med patienter som fick andra antifibrinolytiska behandlingar (aminokapronsyra och tranexamsyra). Det tillfälliga upphävandet i Tyskland ledde till en EU-täckande granskning av CHMP som den 21 november 2007 rekommenderade att aprotinin tillfälligt upphävs i hela EU.¹ Vid tiden för sin rekommendation hade CHMP förutsett en senare granskning efter att de slutgiltiga uppgifterna från BART-studien blivit tillgängliga.

Den aktuella CHMP-granskningen inleddes på den tyska läkemedelsmyndighetens begäran att beakta ytterligare data och analyser från BART-studien och andra källor som blivit tillgängliga efter 2007. Den 12 mars 2010 begärde den tyska läkemedelsmyndigheten att CHMP skulle utföra en fullständig utredning av nyttan och riskerna med aprotinin, liksom de med aminokapronsyra och tranexamsyra, samt utfärda ett yttrande om deras godkännande inom EU.

Vilka data har CHMP granskat?

CHMP granskade uppgifterna från BART-studien, däribland kompletterande data och analyser som blivit tillgängliga efter 2007. Kommittén undersökte även data från andra kliniska studier, den publicerade litteraturen, spontana rapporter om biverkningar och data som lämnats in av företag som marknadsför antifibrinolytiska läkemedel. Under granskningen rådfrågade CHMP en vetenskaplig rådgivande grupp bestående av experter inom kardiovaskulära och blödningsrelaterade sjukdomar.

Vilka slutsatser drar CHMP?

CHMP såg över sin tidigare rekommendation för aprotinin och beaktade den nya informationen från BART-studien. Nya analyser visade på brister i hur studien utfördes, vilket ger anledning att ifrågasätta de tidigare slutsatserna. Ytterligare behandlingar med blodförtunnande medel (såsom heparin) i studien utfördes på ett inkonsekvent och ibland olämpligt sätt, vilket kunde ha bidragit till fler dödsfall än förväntat bland patienter som stod på aprotinin. Det fanns även problem med hur data från vissa patienter uteslöts från de inledande analyserna och med bristen på lämplig övervakning av de blodförtunnande läkemedel som patienterna tog.

Resultaten från BART-studien förekom inte i andra studier, och när data från flera studier (utom BART) analyserades tillsammans visade inte resultaten att aprotinin är kopplat till en högre risk att dö jämfört med andra antifibrinolytiska läkemedel. CHMP fann därför att nyttan med aprotinin är större än riskerna vid lämplig hantering av patienter som genomgår isolerad bypassoperation av kranskärlen (som inte kombineras med annan hjärtkirurgi), och rekommenderade att det tillfälliga upphävandet av aprotininläkemedel inom EU bör avbrytas för denna reviderade indikation.

CHMP rekommenderade även viktiga ändringar av forskrivningsinformationen till aprotininläkemedel, såsom att begränsa deras användning till isolerad bypassoperation av kranskärl hos vuxna som löper hög risk för kraftig blodförlust och att införa en varning om risken av att ge patienter för lite heparin ("underheparinisering"). Därtill rekommenderade CHMP att nyttan och riskerna med aprotinin, liksom tillgången till alternativa behandlingar, bör övervägas noga. Ett register kommer att upprättas i EU för att övervaka användningen av aprotinin, och CHMP har godkänt en riskhanteringsplan för aprotininläkemedel.

¹ [Questions and Answers on the suspension of aprotinin](#)

Den ändrade förskrivningsinformationen om aprotininläkemedel för läkare finns [här](#).

CHMP:s granskning av aminokapronsyra och tranexamsyra, som för närvarande finns på EU-marknaden, avslöjade inga nya säkerhetsrisker. Eftersom dessa läkemedel har varit godkända sedan 1960-talet granskade CHMP de tillgängliga bevisen för deras nytta vid olika tillstånd och utfärdade rekommendationer för att harmonisera de tillstånd vid vilka dessa läkemedel ska användas i EU.

Den ändrade förskrivningsinformationen om aminokapronsyra för läkare finns [här](#). Den ändrade informationen för tranexamsyra finns [här](#).

Vilka är rekommendationerna för patienter och förskrivare?

- När aprotinin åter blir tillgängligt rekommenderas förskrivare att uppmärksamma den reviderade indikationen och noga följa det aktualiserade förskrivningsrådet.
- Ett register kommer att upprättas i EU för att övervaka mönstret för användning av aprotinin. Förskrivare kommer att få information om hur registret används.
- Förskrivare ska följa de nya harmoniserade rekommendationerna för användning av aminokapronsyra och tranexamsyra.
- Patienter som har frågor bör tala med läkare eller apotekspersonal.

Kommittén har kommit överens med företagen som marknadsför dessa läkemedel om att ett brev där ändringarna i förskrivningsinformationen förklaras ska skickas till berörd vårdpersonal i EU.

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut om aminokapronsyra den 10 oktober 2012.

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut om tranexamsyra den 10 oktober 2012.

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut om aprotinin den 18 september 2013.