



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Spørgsmål og svar om gennemgangen af antifibrinolytiske lægemidler (aprotinin, aminocaprønsyre og tranexamsyre)

Resultatet af en procedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, som ændret

Den 14. februar 2012 afsluttede Det Europæiske Lægemiddelagentur en gennemgang af de antifibrinolytiske lægemidler aprotinin, aminocaprønsyre og tranexamsyre. Agenturets udvalg for lægemidler til mennesker (CHMP) konkluderede, at fordelene ved disse lægemidler er større end risiciene, og anbefalede ophævelse af den suspendering af markedsføringstilladelsen i EU for lægemidler indeholdende aprotinin, der har været i kraft siden 2008. CHMP fastsatte betingelserne for, at lægemidler indeholdende aprotinin kan komme tilbage på markedet, samt anbefalinger for anvendelsen af aminocaprønsyre og tranexamsyre.

Den 19. juni 2012 bekræftede CHMP efter fornyet overvejelse sine oprindelige konklusioner, men besluttede at slette et krav om en farmakokinetisk undersøgelse med tranexamsyre. CHMP blev informeret om igangværende farmakokinetiske undersøgelser, som skal afsluttes og vurderes af de nationale myndigheder.

Hvad er antifibrinolytika?

Antifibrinolytika er lægemidler til forebyggelse af for stort blodtab. De har været anvendt i adskillige årtier hos patienter, der får foretaget tandbehandling og kirurgiske indgreb, samt andre patienter med risiko for blødningskomplikationer.

Antifibrinolytika virker ved at forhindre fibrinolyse, som er den naturlige proces til nedbrydning af blodpropper. Virkningen skyldes, at de nedsætter aktiviteten af enzymet plasmin, der er ansvarligt for nedbrydning af fibrene i blodpropperne. Hos patienter med risiko for betydelig blødning sikrer antifibrinolytika, at blodpropperne ikke nedbrydes for hurtigt, hvorved blodtabet mindskes.

Aminocaprønsyre og tranexamsyre er de oftest anvendte antifibrinolytika i EU. Aprotinin har været godkendt i flere EU-lande til patienter, der får foretaget bypassoperationer på hjertet, men blev af Europa-Kommissionen suspenderet i EU i februar 2008.



Hvorfor blev antifibrinolytika vurderet igen?

Den 5. november 2007 suspendede den tyske lægemiddelstyrelse (BfArM) markedsføringstilladelseerne for lægemidler indeholdende aprotinin i Tyskland. Denne afgørelse blev foranlediget af de indledende resultater af en undersøgelse (BART-undersøgelsen), der viste et højere antal dødsfald 30 dage efter hjerteoperation hos patienter, der fik aprotinin, end hos patienter, der fik andre antifibrinolytiske midler (aminocaprønsyre og tranexamsyre). Suspendingen i Tyskland førte til, at CHMP foretog en EU-dækkende gennemgang og anbefalede suspending af aprotinin i hele EU den 21. november 2007¹. På tidspunktet for denne anbefaling havde CHMP påtænkt at foretage en yderligere gennemgang, når de endelige resultater af BART-undersøgelsen forelå.

Den aktuelle CHMP-gennemgang blev indledt på foranledning af den tyske lægemiddelstyrelse med henblik på at tage hensyn til yderligere data og analyser fra BART-undersøgelsen og andre kilder, der er blevet tilgængelige siden 2007. Den 12. marts 2010 anmodede den tyske lægemiddelstyrelse CHMP om at foretage en fuldstændig vurdering af fordelene og risiciene ved aprotinin samt af aminocaprønsyre og tranexamsyre og afgive en udtalelse om deres godkendelse i EU.

Hvilke data gennemgik CHMP?

CHMP gennemgik data fra BART-undersøgelsen, herunder supplerende data og analyser, der var blevet tilgængelige siden 2007. Udvalget så desuden på data fra andre kliniske undersøgelser, den videnskabelige litteratur, spontane bivirkningsindberetninger og data indsendt af virksomheder, der markedsfører antifibrinolytika. Under gennemgangen konsulterede CHMP en videnskabelig rådgivende gruppe af eksperter i hjerte-karsygdomme og blødningsforstyrrelser.

Hvilke konklusioner traf CHMP?

CHMP gennemgik på ny sin tidligere anbefaling om aprotinin under hensyntagen til de nye oplysninger fra BART-undersøgelsen. Nye analyser viste fejl i undersøgelsernes udførelse, hvilket rejste tvivl om de foregående konklusioner. Den måde, hvorpå der i undersøgelsen blev anvendt supplerende blodfortyndende medicin (såsom heparin), var inkonsekvent og undertiden uhensigtsmæssig, og dette kan have været medvirkende til, at dødeligheden hos patienter på aprotinin var højere end forventet. Andre problemer var den måde, hvorpå dataene fra visse patienter blev udelukket af de indledende analyser, og den manglende passende overvågning af de blodfortyndende lægemidler, som patienterne fik.

Resultaterne af BART-undersøgelsen gentog sig ikke i andre undersøgelser, og når dataene fra adskillige undersøgelser (bortset fra BART) blev analyseret samlet, viste resultaterne ikke højere dødsrisiko med aprotinin end med andre antifibrinolytika. CHMP konkluderede derfor, at fordelene ved aprotinin overstiger dets risiko hos passende behandlede patienter, der får foretaget isoleret bypassoperation på hjertet (dvs. ikke kombineret med andre hjerteoperationer). Udvalget anbefalede ophævelse af suspendingen i EU af lægemidler indeholdende aprotinin til denne reviderede anvendelse.

CHMP anbefalede desuden vigtige ændringer i produktinformationen for lægemidler indeholdende aprotinin, herunder, at deres anvendelse skal begrænses til isoleret bypassoperation på hjertet hos voksne med høj risiko for større blodtab, og at der skal indsættes en advarsel om risikoen ved at give for lille heparindosis ("underheparinisering"). CHMP anbefalede desuden nøje afvejning af aprotinins fordele og risici i betragtning af, at andre behandlinger er tilgængelige. Der skal oprettes et register i

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

EU til overvågning af anvendelsen af aprotinin, og CHMP har godkendt en risikostyringsplan for lægemidler indeholdende aprotinin.

Den ændrede produktinformation for lægemidler indeholdende aprotinin (beregnet for læger) findes [her](#).

CHMP's gennemgang af aminocaprønsyre og tranexamsyre, der begge er på markedet i EU, afslørede ingen nye sikkerhedsproblemer. Da disse lægemidler har været godkendt siden 1960'erne, gennemgik CHMP de foreliggende vidnesbyrd om deres fordele ved forskellige sygdomme og fremsatte anbefalinger til harmonisering af betingelserne for anvendelse af disse lægemidler i EU.

Den ændrede produktinformation for lægemidler indeholdende aprotinin (beregnet for læger) findes [her](#). Den ændrede produktinformation for tranexamsyre findes [her](#).

Hvilke anbefalinger gælder for patienter og ordinerende læger?

- Når aprotinin igen bliver tilgængeligt, anbefales de ordinerende læger at tage den reviderede anvendelse til efterretning og nøje overholde de ajourførte ordineringsoplysninger.
- Der skal oprettes et register i EU til at overvåge anvendelsesmønstret for aprotinin. De ordinerende læger vil få tilsendt oplysninger om, hvordan de skal benytte registret.
- De ordinerende læger bør overholde de nye harmoniserede anbefalinger for anvendelse af aminocaprønsyre og tranexamsyre.
- Patienter, der har spørgsmål, bør kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Udvalget besluttede sammen med de virksomheder, der markedsfører disse lægemidler, at udsende et brev til de pågældende sundhedspersoner i EU med forklaring af ændringerne i ordineringsoplysningerne.

Europa-Kommissionen traf en beslutning om aminocaprønsyre den 10. oktober 2012.

Europa-Kommissionen traf en beslutning om tranexamsyre den 10. oktober 2012.

Europa-Kommissionen traf en beslutning om aprotinin den 18. september 2013.