



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Antifibrinolüütiste ravimite (aprotiniin, aminokaproonhape ja traneksaamhape) läbivaatamise teave

Muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse tulemused

14. veebruaril 2012 lõpetas Euroopa Raviamet (EMA) antifibrinolüütiste ravimite aprotiniini, aminokaproonhappe ja traneksaamhappe andmete läbivaatamise. EMA inimravimite komitee järeldas, et nende ravimite kasulikkus on suurem kui nendega kaasnevad riskid, ja soovitas, et aprotiniini sisaldavate ravimite müügiloo peatamine, mis on kehtinud kogu Euroopa Liidus alates 2008. aastast, tuleb lõpetada. Inimravimite komitee kehtestas aprotiniini sisaldavate ravimite turule tagasitoomise tingimused ning andis ka aminokaproonhappe ja traneksaamhappe kasutamise soovitusi.

19. juunil 2012 kinnitas inimravimite komitee pärast taasläbivaatamist oma varasemaid järeldusi, kuid otsustas loobuda traneksaamhappe farmakokineetikauuringu nõudest. Inimravimite komiteele esitati praegu toimuvate farmakokineetikauuringute andmed, mille lõpetavad ja mida hindavad riikide ametiasutused.

Mis on antifibrinolüütised ravimid?

Antifibrinolüütised ravimid ehk antifibrinolüütikumid on ravimid, millega ennetatakse liigset verekaotust. Neid on kasutatud aastakümneid patsientidel, kellele tehakse teatud invasiivseid hambaraviprotseduure või kirurgilisi operatsioone, ning muudel patsientidel, kellel on verejooksudest tulenevate tüsistuste risk.

Antifibrinolüütikumid takistavad fibrinolüüsi ehk verehüüvete looduslikku lagunemist. Sellise toime tekitab antifibrinolüütikumide omadus vähendada ensüümi plasmiini aktiivsust; plasmiin lagundab verehüüvete kiude. Suure verejooksuriskiga patsientidel tagatakse antifibrinolüütikumide kasutamisega, et verehüübed lagunevad aeglasemalt, mis aitab vähendada verekaotust.

Aminokaproonhape ja traneksaamhape on Euroopa Liidus tavalised antifibrinolüütikumid. Aprotiniin oli mitmes Euroopa Liidu liikmesriigis näidustatud kasutamiseks patsientidel, kellele tehakse südame pärgarteri šuntimisoperatsioon, kuid Euroopa Komisjon peatas 2008. aasta veebruaris müügiloo Euroopa Liidus.



Miks antifibrinolüütiliste ravimite teave läbivaadati?

5. novembril 2007 peatas Saksamaa Ravimiamet (BfArM) Saksamaal aprotiniini sisaldavate ravimite müügiloa. Selle otsuse tingisid ühe uuringu (BART-uuringu) esialgsed tulemused, mille kohaselt oli aprotiniini kasutanud patsientide suurem 30 päeva pärast südameoperatsiooni suurem kui teistel antifibrinolüütikumide (aminokaproonhapet ja traneksaamhapet) kasutanud patsientidel. Ravimi müügiloa peatamise tõttu Saksamaal vaatas inimravimite komitee ravimi andmed kogu Euroopa Liidus üle ning soovitas 21. novembril 2007 aprotiniini kasutamise kogu Euroopa Liidus peatada.¹ Soovituse andmise ajal kavatses inimravimite komitee BART-uuringu lõplike tulemuste selgumise järel ravimi andmed uuesti läbi vaadata.

Käesolev inimravimite komitee korraldatav andmete läbivaatamine algatati Saksamaa Ravimiameti taotlusel, kes palus arvestada BART-uuringu uusi andmeid ja analüüse ning muid alates 2007. aastast kättesaadavad olnud allikaid. 12. märtsil 2010 palus Saksamaa Ravimiamet inimravimite komiteel aprotiniini, aminokaproonhappe ja traneksaamhappe kasulikkust ja riske põhjalikult hinnata ning esitada arvamus nende ravimite müügiloa kohta Euroopa Liidus.

Mis andmed inimravimite komitee läbi vaatas?

Inimravimite komitee vaatas läbi BART-uuringu andmed, sealhulgas alates 2007. aastast kättesaadavad olnud täiendavad andmed ja analüüsid. Komitee vaatas läbi ka teiste kliiniliste uuringute, avaldatud kirjanduse, kõrvalnähtude spontaansete teadete andmeid ning antifibrinolüütikumide turustavate ettevõtete esitatud andmed. Läbivaatamisel arvestas inimravimite komitee kardiovaskulaarsete haiguste ja hüübimishäirete teadusnõuanderühma arvamust.

Mis olid inimravimite komitee järeldused?

Inimravimite komitee vaatas läbi oma varasema soovitusel aprotiniini kohta, arvestades BART-uuringu uusi andmeid. Uued analüüsid näitasid, et uuringu ülesehituses oli puudusi, mis seab varasemad järeldused kahtluse alla. Täiendavate antikoagulantide (hüübimisvastaste ainete, nt hepariini) kasutamine uuringus oli ebaühtlane ja mõnikord asjakohatu, mis võis aidata kaasa aprotiniini kasutanud patsientide eeldatust suuremale suremusele. Probleeme esines ka meetodites, kuidas osade patsientide andmed jäeti esialgsetest analüüsides kõrvale, ja sellega, et patsientidele manustatavate antikoagulantide asjakohane jälgimine puudus.

Teised uuringud ei korranud BART-uuringu tulemusi ning mitme muu kui BART-uuringu andmete koondanalüüsi tulemused ei näidanud aprotiniini seost suurema suremusega kui teiste antifibrinolüütikumide kasutamisel. Inimravimite komitee järeldas seepärast, et aprotiniini kasulikkus patsientidel, kellele tehakse südame pärgarteri isoleeritud (muu südameoperatsiooniga mitteseostuv) šuntimisoperatsioon, on õige kasutamise korral suurem kui riskid, ning soovitas aprotiniini sisaldavate ravimite müügiloa peatamise Euroopa Liidus selle läbivaadatud näidustuse korral lõpetada.

Inimravimite komitee soovitas teha ka olulisi muudatusi aprotiniini sisaldavate ravimite määramise teabes, sealhulgas piirates nende kasutamist südame pärgarteri isoleeritud šuntimisoperatsiooni korral suure verekaotuse riskiga täiskasvanutega ning lisades hoiatuse patsientidele liiga väikeses koguses hepariini manustamise kohta (nn alahepariniseerimine). Samuti soovitas inimravimite komitee hoolikalt kaaluda aprotiniini kasulikkust ja riske ning teisi raviviise. Euroopa Liidus luuakse aprotiniini kasutamise jälgimiseks patsiendiregister ning inimravimite komitee on heaks kiitnud aprotiniini sisaldavate ravimite riskijuhtimiskava.

¹ [Aprotiniini müügiloa peatamise teave](#)

Muudetud määramisteave arstidele aprotiniini sisaldavate ravimite kohta on [siin](#).

Inimravimite komitee vaatas läbi ka praegu Euroopa Liidus turustatavate aminokaproonhappe ja traneksaamhappe teabe, kuid selles ei ilmnenud uusi ohutusprobleeme. Nendel ravimitel on müügiluba juba alates 1960. aastatest, mistõttu vaatas inimravimite komitee üle olemasolevad andmed nende kasulikkuse kohta mitmesugustes tingimustes ning soovitas, kuidas saab nende ravimite kasutustingimusi Euroopa Liidus ühtlustada.

Muudetud määramisteave arstidele aminokaproonhappe kohta on [siin](#). Traneksaamhappe muudetud teave on [siin](#).

Mis on komitee soovitused patsientidele ja ravimit määravatele arstidele?

- Kui aprotiniini turustamine algab uuesti, peavad ravimit määravad arstid arvestama läbivaadatud näidustust ning järgima hoolikalt uusi ravimi määramise soovitusi.
- Aprotiniini kasutusviiside jälgimiseks luuakse Euroopa Liidu patsiendiregister. Ravimit määravatele arstidele saadetakse teave, kuidas patsiendiregistrit kasutada.
- Ravimit määravad arstid peavad järgima aminokaproonhappe ja traneksaamhappe uusi ühtlustatud kasutussoovitusi.
- Küsimuste korral peab patsient pöörduma arsti või apteekri poole.

Komitee leppis ravimeid turustavate ettevõtetega kokku, et Euroopa Liidu asjaomastele tervishoiutöötajatele saadetakse teatis, milles selgitatakse ravimi määramise teabe muudatusi.

Euroopa Komisjon tegi otsuse aminokaproonhappe kohta 10. oktoobril 2012.

Euroopa Komisjon tegi otsuse traneksaamhappe kohta 10. oktoobril 2012.

Euroopa Komisjon tegi otsuse aprotiniini kohta 18. septembril 2013.