



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Pitanja i odgovori o pregledu antifibrinolitika (aprotinina, aminokaproične kiseline i traneksamične kiseline)

Ishod postupka u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ, s dopunama

Dana 14. veljače 2012. Europska agencija za lijekove završila je pregled antifibrinolitika koji sadrže aprotinin, aminokaproičnu kiselinu i traneksamičnu kiselinu. Povjerenstvo za lijekove za primjenu kod ljudi (CHMP) pri Agenciji zaključilo je da koristi ovih lijekova nadmašuju s njima povezane rizike, te je preporučilo ukidanje suspenzije na razini EU-a odobrenja za stavljanje lijek u promet za lijekove koji sadrže aprotinin, a koja je na snazi od 2008. CHMP je odredio uvjete za ponovno stavljanje u promet lijekova koji sadrže aprotinin te je donio preporuke za uporabu aminokaproične kiseline i traneksamične kiseline.

Dana 19. lipnja 2012., nakon ponovnog pregleda, CHMP je potvrdio svoje prvotne zaključke, no odlučio je ukloniti zahtjev za farmakokinetičko ispitivanje za traneksamičnu kiselinu. CHMP je obaviješten o farmakokinetičkim ispitivanjima koja su u tijeku, a koja će biti zaključena i ocijenjena od nacionalnih nadležnih tijela.

Što su antifibrinolitici?

Antifibrinolitici su lijekovi koji se koriste za sprječavanje prekomjernog gubitka krvi. Korišteni su nekoliko desetljeća u bolesnika koji se podvrgavaju određenim stomatološkim ili kirurškim zahvatima kao i u drugih bolesnika izloženih riziku od komplikacija uslijed krvarenja.

Antifibrinolitici djeluju tako što sprječavaju fibrinolizu, prirodni proces kojim se razlažu krvni ugrušci. Djeluju tako što smanjuju aktivnost enzima naziva plazmin koje je odgovoran za razlaganje vlakana u krvnim ugrušcima. U bolesnika izloženih riziku od obilnog krvarenja, antifibrinolitici osiguravaju da se krvni ugrušci ne razgrađuju prebrzo, što pomaže pri smanjivanju gubitka krvi.

Aminokaproična kiselina i traneksamična kiselina često su primjenjivani antifibrinolitici u EU-u. Aprotinin je odobren u nekoliko država članica EU-a za bolesnike koji se podvrgavaju kirurškom zahvatu ugradnje srčane prenosnice, no Europska komisija suspendirala ga je na području EU-a u veljači 2008.



Zašto je proveden pregled antifibrinolitika?

Dana 5. studenog 2007. njemačka agencija za lijekove (BfArM) suspendirala je odobrenje za stavljanje u promet lijekova koji sadrže aprotinin u Njemačkoj. Ova odluka potaknuta je ranijim rezultatima ispitivanja (ispitivanje BART) kojim je utvrđen veći broj smrtnih slučajeva 30 dana nakon kirurškog zahvata na srcu u bolesnika koji su primili aprotinin u usporedbi s bolesnicima koji su primili druge terapije antifibrinolitikima (aminokaproičnom kiselinom i traneksamičnom kiselinom). Suspenzija u Njemačkoj rezultirala je pregledom diljem EU-a od strane CHMP-a, koji je preporučio suspenziju aprotinina na razini EU-a 21. studenog 2007.¹ U trenutku davanja svoje preporuke, CHMP je predvidio daljnji pregled nakon što konačni podaci ispitivanja BART postanu dostupni.

Aktualni pregled CHMP-a započet je na zahtjev njemačke agencije za lijekove da se u obzir uzmu daljnji podaci i analize iz ispitivanja BART te ostali izvori koji su postali dostupni od 2007. Dana 12. ožujka 2010. njemačka agencija za lijekove zatražila je od CHMP-a da provede potpunu ocjenu koristi i rizika aprotinina, kao i aminokaproične kiseline i traneksamične kiseline te da izda svoje mišljenje o njihovom odobrenju na razini EU-a.

Koje je podatke pregledao CHMP?

CHMP je pregledao podatke ispitivanja BART, uključujući dodatne podatke i analize koji su postali dostupni od 2007. Povjerenstvo je pregledalo podatke iz drugih kliničkih ispitivanja, objavljene literature, spontanijih prijava nuspojava i podatke dostavljene od tvrtki koje stavljaju antifibrinolitike u promet. Tijekom pregleda CHMP je prihvatio savjet znanstvene savjetodavne skupine sačinjene od stručnjaka na području kardiovaskularnih poremećaja i krvarenja.

Koje je zaključke donio CHMP?

CHMP je revidirao svoju raniju preporuku za aprotinin, uzimajući u obzir nove informacije ispitivanja BART. Nove su analize pokazale nedostatke u načinu provođenja ispitivanja, što baca sumnju na prethodne zaključke. U ispitivanju je nekonzistentno i povremeno neprimjereno provedena terapija razrjeđivanja krvi (poput heparinom), a to je moglo doprinijeti većem broju smrtnih slučajeva u bolesnika koji su primali aprotinin od očekivanog. Prisutni su bili i problemi s načinom na koji su podaci pojedinih bolesnika isključeni iz početnih analiza i s nedostatkom odgovarajućeg nadziranja lijekova za razrjeđivanje krvi u bolesnika koji su ih uzimali.

Rezultati ispitivanja BART nisu replicirani u drugim ispitivanjima, a nakon što su podaci iz nekoliko ispitivanja (isključujući BART) analizirani zajedno, rezultati nisu pokazali da je aprotinin povezan s povišenim rizikom od smrti u usporedbi s drugim antifibrinolitikima. Stoga je CHMP zaključio da koristi od aprotinina nadmašuju s njim povezane rizike u bolesnika kojima se upravlja na primjeren način, a koji se podvrgavaju izoliranom kirurškom zahvatu ugradnje srčane prenosnice (koja nije u kombinaciji s drugim kirurškim zahvatima na srcu), te je za ovu revidiranu indikaciju preporučio ukidanje suspenzije na razini EU-a za lijekove koji sadrže aprotinin .

CHMP je također preporučio važne izmjene u informacijama za propisivanje lijekova koji sadrže aprotinin, uključujući ograničavanje njihove uporabe na izolirani kirurški zahvat ugradnje srčane prenosnice u odraslih osoba izloženih povećanom riziku od velikog gubitka krvi i uključivanje upozorenja o riziku u slučaju primjene premale količine heparina u bolesnika („nedostatna heparinizacija“). Nadalje, CHMP savjetuje da se koristi i rizici aprotinina pažljivo razmotre, kao i dostupnost alternativnih liječenja. Potrebno je uvesti registar na razini EU-a kako bi se pratila uporaba aprotinina, a CHMP odobrio je plan upravljanja rizikom za lijekove koji sadrže aprotinin.

¹ [Pitanja i odgovori o suspenziji aprotinina](#)

Dopunjene informacije za propisivanje lijekova koji sadrže aprotinin za liječnike dostupne su [ovdje](#).

CHMP je proveo pregled aminokaproične kiseline i traneksamične kiseline koje su trenutno dostupne na tržištu EU-a, te nije otkrio nova sigurnosna pitanja. S obzirom da su ovi lijekovi odobreni za uporabu od 1960.-ih, CHMP je pregledao dostupne dokaze o njihovim koristima u različitim stanjima i dao preporuke za usklađivanje stanja u kojima se ovi lijekovi smiju koristiti u EU-u.

Dopunjene informacije za propisivanje lijekova koji sadrže aminokaproičnu kiselinu za liječnike dostupne su [ovdje](#). Dopunjene informacije za propisivanje lijekova koji sadrže traneksamičnu kiselinu dostupne su [ovdje](#).

Koje su preporuke donesene za bolesnike i propisivače?

- Nakon što aprotinin ponovno postane dostupan, propisivačima se savjetuje da imaju na umu revidiranu indikaciju te da se strogo pridržavaju ažuriranom savjetu za propisivanje lijeka.
- Uvest će se registar u EU-u kako bi se nadzirao uzorak uporabe aprotinina. Propisivačima će se dostaviti informacije o načinu uporabe registra.
- Propisivači se trebaju pridržavati novih usklađenih preporuka za uporabu aminokaproične kiseline i traneksamične kiseline.
- Ako imaju bilo kakvih pitanja, bolesnici se moraju obratiti svojem liječniku ili ljekarniku.

Povjerenstvo je s tvrtkama koje stavljaju lijekove u promet usuglasilo pismo koje će se slati relevantnim zdravstvenim djelatnicima u EU-u, a u kojem se objašnjavaju promjene u informacijama za propisivanje lijeka.

Europska komisija izdala je odluku o aminokaproičnoj kiselini 10. listopada 2012.

Europska komisija izdala je odluku o traneksamičnoj kiselini 10. listopada 2012.

Europska komisija izdala je odluku o aprotininu 18. rujna 2013.