



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013. szeptember 18.
EMA/422612/2012 1. változat
EMA/H/A-31/1267

Kérdések és válaszok az antifibrinolitikus gyógyszerek (aprotinin, aminokapronsav és tranexámsav) felülvizsgálatával kapcsolatban

A módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárás eredménye

2012. február 14-én az Európai Gyógyszerügynökség felülvizsgálta az aprotinin, az aminokapronsav és a tranexámsav antifibrinolitikus gyógyszereket. Az Ügynökségnél működő emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) arra a következtetésre jutott, hogy ezen gyógyszerek előnyei meghaladják a kockázatokat, és javasolta az aprotinin-tartalmú gyógyszerekre vonatkozó forgalomba hozatali engedély 2008 óta érvényben lévő felfüggesztésének megszüntetését az Európai Unió egész területén. A CHMP feltételeket szabott az aprotinin-tartalmú gyógyszereknek a piacra való újbóli bevezetéséhez, valamint ajánlásokat tett az aminokapronsav és a tranexámsav alkalmazásával kapcsolatban.

2012. június 19-én, egy újbóli vizsgálatot követően, a CHMP megerősítette eredeti következtetéseit, de a tranexámsavval kapcsolatos egyik farmakokinetikai vizsgálat esetében az egyik feltétel törléséről döntött. A CHMP értesült olyan folyamatban lévő farmakokinetikai vizsgálatokról, amelyek befejezése és a nemzeti hatóságok általi kiértékelése még nem zárult le.

Mik az antifibrinolitikumok?

Az antifibrinolitikumok olyan gyógyszerek, amelyeket a túlzott vérvesztés megelőzésére alkalmaznak. Ezeket a gyógyszereket évtizedek óta alkalmazzák egyes fogászati és sebészeti beavatkozások esetén, illetve olyan betegeknél, akiknél vérzéses szövődmények kockázata léphet fel.

Az antifibrinolitikumok úgy fejtik ki hatásukat, hogy gátolják a vérrögök feloldásának természetes folyamatát, a fibrinolízist. A vérrögökben található rostok lebontásáért felelős plazmin nevű enzim működését csökkentik. Olyan betegeknél, akiknél fennáll a jelentős vérzés kockázata, az antifibrinolitikumok biztosítják, hogy a vérrögök ne oldódjanak fel túl gyorsan, és így segítik a vérvesztés csökkentését.

Az Európai Unióban általában alkalmazott antifibrinolitikumok az aminokapronsav és a tranexámsav. Az aprotinint korábban az Európai Unió számos tagállamában engedélyezték a szívkoszorúér-műtéten



átesett betegeknel, de az Európai Bizottság 2008 februárjában felfüggesztette alkalmazását az Európai Unióban.

Miért vizsgálták felül az antifibrinolitikumokat?

2007. november 5-én a német gyógyszerügyi szabályozó hatóság (BfArM) felfüggesztette az aprotinin-tartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét Németországban. Ezt a döntést a BART-vizsgálat előzetes eredményeivel indokolták, amelyben kimutatták, hogy 30 nappal a szívűtét után magasabb az elhalálozás az aprotininnel kezelt betegeknel, mint a más antifibrinolitikumokkal (aminokapronsavval, illetve tranexámsavval) kezeltéknel. A németországi felfüggesztés nyomán a CHMP az egész EU-ra kiterjedő felűlvizsgálatot végzett, és 2007. november 21-én az aprotinin felfüggesztését javasolta az Unió teljes területén.¹ Az ajánlás kiadásakor a CHMP további felűlvizsgálatot is kilátásba helyezett a BART-vizsgálat végleges eredményeinek közzétételét követően.

A jelenlegi CHMP felűlvizsgálatot a német gyógyszerűgynökség kezdeményezte a BART-vizsgálatból és egyéb, 2007 óta elérhetővé vált forrásokból származó adatok és elemzések figyelembe vétele céljából. 2010. március 12-én a német gyógyszerűgynökség felkérte a CHMP-t, hogy végezze el az aprotinin, valamint az aminokapronsav és a tranexámsav előnyei és kockázatainak teljes körű értékelését, és fogalmazzon meg véleményt az EU-ban történő engedélyezésükkel kapcsolatban.

Milyen adatok felűlvizsgálatát végezte el a CHMP?

A CHMP a BART-vizsgálatból származó adatokat, illetve a 2007 óta elérhetővé vált kiegészítő adatokat és elemzéseket vizsgálta felűl. A bizottság figyelembe vette továbbá az egyéb klinikai vizsgálatokból származó adatokat, a közzétett szakirodalmat, a spontán jelentett mellékhatásokat és az antifibrinolitikumokat forgalmazó vállalatok által benűjtött adatokat is. A felűlvizsgálat során a CHMP kikérte a kardiovaszkuláris és vérzési rendellenességekben jártas egyik szakértői tudományos tanácsadói csoport véleményét is.

Milyen következtetésekre jutott a CHMP?

A CHMP felűlbírálta korábbi ajánlását az aprotininre vonatkozóan, figyelembe véve a BART-vizsgálatból származó új információkat. Az új elemzések hiányosságokat mutattak ki a vizsgálat elvégzésében, és emiatt kétségek merűltek fel az akkori következtetéseket illetően. A vizsgálatban következtelenűl és néha nem megfelelő módon alkalmazták a kiegészítő véralvadástgátló kezeléseket (pl. heparin), és ez is közrejátszhatott az aprotininnel kezelt betegeknel a vártnál magasabb halálozási arányhoz. Problémát jelentett az is, ahogyan néhány beteg adatait kizárták a kezdeti elemzésekből, illetve az, hogy a betegek által szedett véralvadástgátló gyógyszereket nem monitorozták megfelelően.

Más vizsgálatok nem jutottak a BART-vizsgálat eredményeire, és amikor több más (a BART-on kívűli) vizsgálat adatait összevetették, az eredmények nem igazolták, hogy összefűggés lenne az aprotinin és a magasabb halálozási arány között, összehasonlítva a többi antifibrinolitikummal. A CHMP ezért arra a következtetésre jutott, hogy az aprotinin előnyei meghaladják a kockázatokat a kizárólag (más szívűtéttel nem kombinált) szívkoszorűr-űtétén átesett, megfelelően kezelt betegek esetében, és javasolta az aprotinin-tartalmú gyógyszerek felfüggesztésének megsűntetését az EU-ban a módosított javallatnak megfelelően.

A CHMP továbbá fontos változtatásokat javasolt az aprotinin-tartalmú gyógyszerek felírására vonatkozóan, beleértve az alkalmazás korlátozását a kizárólag szívkoszorűr-űtétén átesű, jelentős

¹[Kérdések és válaszok az aprotinin felfűggesztésével kapcsolatban](#)

vérveszteség kockázatának kitett felnőtt betegeknel, valamint a túl kevés heparin (nem megfelelő heparinizáció) alkalmazásának kockázataira vonatkozó figyelmeztetés feltüntetését is. A CHMP az aprotinin előnyeinek és kockázatainak alapos mérlegelését, valamint az alternatív kezelési módok figyelembe vételét javasolta. Az EU-ban regisztert készítenek az aprotinin alkalmazásának monitorozására, és a CHMP kockázatkezelési tervet fogadott el az aprotinin-tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan.

Az aprotinin-tartalmú gyógyszerekre vonatkozó, orvosok számára készült módosított felírási információk [itt](#) érhetőek el.

Az EU-ban jelenleg forgalmazott, aminokaprónsav- és tranexámsav-tartalmú készítmények CHMP általi felülvizsgálata nem tárt fel újabb biztonságossági aggályokat. Mivel ezek a gyógyszerek az 1960-as évek óta engedélyezettek, a CHMP felülvizsgálta a különböző körülmények között mutatott előnyökre vonatkozó, rendelkezésre álló bizonyítékokat, és ajánlásokat tett az EU-ban történő forgalmazás feltételeinek harmonizációjára.

Az aminokaprónsavra vonatkozó, orvosok számára készült módosított felírási információk [itt](#) érhetőek el. A tranexámsavra vonatkozó módosítások [itt](#) érhetőek el.

Melyek a gyógyszert felíró orvosokra és betegekre vonatkozó ajánlások?

- Ha az aprotinin újra elérhető lesz, a felíró orvosoknak javasolják a módosított javallatok figyelembe vételét és a módosított felírási ajánlások pontos követését.
- Az EU-ban regiszter készül az aprotinin alkalmazási gyakorlatának monitorozására. A felíró orvosoknak információkat küldenek a regiszter használatával kapcsolatban.
- A felíró orvosoknak követniük kell az új, harmonizált ajánlásokat az aminokaprónsav és a tranexámsav alkalmazására vonatkozóan.
- A betegek kérdéseikkel forduljanak kezelőorvosukhoz vagy gyógyszerészükhöz.

A bizottság megállapodott az említett gyógyszereket forgalmazó vállalatokkal egy levél kiküldéséről az érintett EU-beli egészségügyi szakemberek számára, amelyben elmagyarázzák a felírási információk módosításait.

Az aminokaprónsavval kapcsolatban az Európai Bizottság 2012. október 10-én adta ki határozatát.

A tranexámsavval kapcsolatban az Európai Bizottság 2012. október 10-én adta ki határozatát.

Az aprotininnel kapcsolatban az Európai Bizottság 2013. szeptember 18-án adta ki határozatát.