



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013. gada 18. septembris  
EMA/422612/2012 red. 1  
EMA/H/A-31/1267

## Jautājumi un atbildes par antifibrinolītisko līdzekļu (aprotinīna, aminokaprnskābes un traneksāmskābes) pārskatīšanu

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veiktās procedūras iznākums

Eiropas Zāļu aģentūra 2012. gada 14. februārī pabeidza antifibrinolītisko līdzekļu aprotinīna, aminokaprnskābes un traneksāmskābes pārskatīšanu. Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) secināja, ka šo zāļu sniegtie ieguvumi attaisno to radīto risku un ieteica visā Eiropas Savienībā atcelt aprotinīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības darbības apturēšanu, kas bija spēkā kopš 2008. gada. *CHMP* izvirzīja nosacījumus aprotinīnu saturošo zāļu atkārtotai laišanai tirdzniecībā, kā arī sagatavoja ieteikumus par aminokaprnskābes un traneksāmskābes lietošanu.

*CHMP* 2012. gada 19. jūnijā pēc atkārtotas izvērtēšanas apstiprināja tās sākotnējos secinājumus, bet nolēma atsaukt prasību par nepieciešamību veikt farmakokinētikas pētījumu ar traneksāmskābi. *CHMP* saņēma informāciju par notiekošiem farmakokinētikas pētījumiem, kas vēl jāpabeidz un jānovērtē valstu kompetentām iestādēm.

### Kas ir antifibrinolītiskie līdzekļi?

Antifibrinolītiskie līdzekļi ir zāles, ko lieto pārmērīga asins zuduma novēršanai. Tie ir lietoti vairākus desmitus gadu pacientiem, kuriem veic noteiktas stomatoloģiskas vai ķirurģiskas operācijas, kā arī citiem pacientiem, kuriem pastāv ar asiņošanu saistītu komplikāciju risks.

Antifibrinolītiskie līdzekļi darbojas, novēršot fibrinolīzi, dabīgu procesu, kura rezultātā sadalās asins recekļi. Tie darbojas, samazinot par plazmīnu dēvēta enzīma aktivitāti. Šis enzīms nodrošina asins recekļos esošo šķiedru sadalīšanos. Pacientiem, kuriem ir nozīmīgas asiņošanas risks, antifibrinolītiskie līdzekļi nodrošina, ka asins recekļi nesadalās pārāk strauji, kas palīdz mazināt asins zudumu.

Aminokaprnskābe un traneksāmskābe ir Eiropas Savienībā bieži lietoti antifibrinolītiskie līdzekļi. Aprotinīns ir reģistrēts vairākās Eiropas Savienības valstīs pacientiem, kuriem veic sirds asinsvadu šuntēšanas operāciju, bet Eiropas Komisija 2008. gada februārī apturēja tā reģistrācijas apliecības darbību visā Eiropas Savienībā.



## Kādēļ pārskatīja antifibrinolītisko līdzekļu lietu?

Vācijas Zāļu kompetentā iestāde (*BfArM*) 2007. gada 5. novembrī apturēja aprotinīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību darbību Vācijā. Šā lēmuma pamatā bija sākotnējie (*BART*) pētījuma rezultāti, kas liecināja par lielāku nāves gadījumu skaitu 30 dienu laikā pēc sirds operācijas pacientiem, kuriem lietoja aprotinīnu, salīdzinot ar pacientiem, kuriem lietoja citus antifibrinolītiskos līdzekļus (aminokapronskābi un traneksāmskābi). Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības darbības apturēšanu Vācijā, *CHMP* veica šo zāļu pārskatīšanu visā Eiropas Savienībā, 2007. gada 21. novembrī iesakot apturēt aprotinīna reģistrācijas apliecības darbību visā Eiropas Savienībā<sup>1</sup>. Ieteikuma sniegšanas laikā *CHMP* paredzēja turpmāku pārskatīšanu pēc tam, kad būs kļuvuši pieejami *BART* pētījuma galīgie dati.

Šo pārskatīšanu *CHMP* sāka pēc Vācijas Zāļu aģentūras lūguma ņemt vērā papildu datus un analīzes no *BART* pētījuma un citiem avotiem, kas kļuvuši pieejami kopš 2007. gada. Vācijas Zāļu aģentūra lūdza 2010. gada 12. martā *CHMP* veikt pilnīgu aprotinīna, aminokapronskābes un traneksāmskābes ieguvumu un riska novērtēšanu, kā arī sniegt atzinumu par to reģistrēšanu Eiropas Savienībā.

## Kādus datus *CHMP* pārskatīja?

*CHMP* pārskatīja *BART* pētījuma datus, tostarp papildu datus un analīzes, kas kļuvušas pieejamas kopš 2007. gada. Komiteja izvērtēja arī citu klīnisko pētījumu datus, publicēto literatūru, spontānos ziņojumus par blakusparādībām un datus, ko iesnieguši uzņēmumi, kas laiž tirgū antifibrinolītiskos līdzekļus. Pārskatīšanas laikā *CHMP* konsultējās ar zinātnisko padomdevēju grupu, kurā iesaistīti kardiovaskulāro slimību un ar asiņošanu saistīto traucējumu ārstēšanas eksperti.

## Kādi ir *CHMP* secinājumi?

*CHMP* pārskatīja tās iepriekšējo atzinumu par aprotinīnu, ņemot vērā jauno, *BART* pētījumā iegūto informāciju. Jaunās analīzes atklāja nepilnības veidā, kā veikts pētījums, kas radīja šaubas par iepriekš izdarītajiem secinājumiem. Veids, kādā pētījumā izmantoja papildu asinis šķidrinošus ārstēšanas līdzekļus (piemēram, heparīnu), bija nekonsekvents un dažkārt nepiemērots, kā arī varēja būt cēlonis lielākam nāves gadījumu skaitam nekā sagaidāms to pacientu vidū, kurus ārstēja ar aprotinīnu. Problēmas bija saistītas arī ar veidu, kā datus par dažiem pacientiem izslēdza no sākotnējās analīzes, un ar faktu, ka nebija nodrošināta attiecīga uzraudzība pacientu lietotajām asinis šķidrinošajām zālēm.

*BART* pētījuma rezultāti citos pētījumos neapstiprinājās, un, analizējot vairāku pētījumu (izņemot *BART* pētījumu) datus, rezultāti neliecināja, ka aprotinīns būtu saistīts ar palielinātu nāves risku salīdzinājumā ar citiem antifibrinolītiskiem līdzekļiem. Tādēļ *CHMP* secināja, ka aprotinīna sniegtie ieguvumi attaisno tā radīto risku atbilstošā veidā ārstētiem pacientiem, kuriem veic tikai sirds asinsvadu šuntēšanas operāciju (nekombinējot ar citu sirds operāciju), un ieteica atcelt aprotinīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību darbības apturēšanu šīs pārskatītās indikācijas gadījumā.

Tāpat *CHMP* ieteica veikt nozīmīgas izmaiņas aprotinīnu saturošo zāļu aprakstā, iekļaujot lietošanas ierobežojumu — tikai izolētas sirds asinsvadu šuntēšanas operācijas gadījumā pieaugušajiem ar augstu masīva asins zuduma risku, kā arī brīdinājumu par risku kāds rodas, ja pacientiem lieto pārāk maz heparīna (nepietiekamas heparinizācijas gadījumā). *CHMP* ieteica rūpīgi apsvērt aprotinīna sniegtos ieguvumus un risku, kā arī alternatīvu ārstēšanas veidu pieejamību. Eiropas Savienībā izveidos reģistru aprotinīna lietošanas uzraudzībai, un *CHMP* apstiprināja aprotinīnu saturošo zāļu riska pārvaldības plānu.

Grozītā informācija ārstiem par aprotinīnu saturošo zāļu parakstīšanu ir atrodamā [šeit](#).

---

<sup>1</sup> [Jautājumi un atbildes par aprotinīna reģistrācijas apliecības darbības apturēšanu.](#)

CHMP veiktā pašlaik Eiropas Savienības tirgū pieejamās aminokapronskābes un traneksāmskābes pārskatīšana neradīja jaunas bažas par drošumu. Tā kā šīs zāles ir reģistrētas kopš 20. gadsimta 60. gadiem, CHMP pārskatīja pieejamos pierādījumus par to ieguvumiem dažādos apstākļos un sniedza ieteikumus saskaņot šo zāļu lietošanas nosacījumus Eiropas Savienībā.

Grozītā informācija ārstiem par aminokapronskābes parakstīšanu ir atrodama [šeit](#). Grozītā informācija par traneksāmskābi ir atrodama [šeit](#).

## **Kādi ir ieteikumi pacientiem un zāļu parakstītājiem?**

- Kad aprolināns atkal būs pieejams, zāļu parakstītājiem ieteicams ņemt vērā pārskatīto indikāciju un stingri ievērot atjauninātos ieteikumus par zāļu parakstīšanu.
- Eiropas Savienībā izveidos reģistru aprolināna lietošanas veida uzraudzībai. Zāļu parakstītājiem nosūtīs informāciju par reģistra lietošanu.
- Zāļu parakstītājiem jāievēro jaunie saskaņotie ieteikumi par aminokapronskābes un traneksāmskābes lietošanu.
- Pacientiem, kuriem ir kādi jautājumi, jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu.

Komiteja vienojās ar uzņēmumiem, kas laiž tirgū šīs zāles, par vēstuli, kas nosūtāma atbilstošiem veselības aprūpes speciālistiem Eiropas Savienībā un kurā izskaidrotas zāļu parakstīšanas informācijas izmaiņas.

Eiropas Komisija pieņēma lēmumu par aminokapronskābi 2012. gada 10. oktobrī.

Eiropas Komisija pieņēma lēmumu par traneksāmskābi 2012. gada 10. oktobrī.

Eiropas Komisija pieņēma lēmumu par aprolinānu 2013. gada 18. septembrī.