



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18. septembra 2013
EMA/422612/2012 rev. 1
EMA/H/A-31/1267

Otázky a odpovede týkajúce sa prieskumu antifibrinolytických liekov (aprotinínu, kyseliny aminokapronovej a kyseliny tranexamovej)

Výsledok postupu podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien

Dňa 14. februára 2012 Európska agentúra pre lieky dokončila prieskum antifibrinolytických liekov aprotinínu, kyseliny aminokapronovej a kyseliny tranexamovej. Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) agentúry došiel k záveru, že prínosy týchto liekov prevyšujú riziká spojené s ich používaním a odporučil zrušiť v celej EÚ pozastavenie povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce aprotinín, ktoré bolo v platnosti od roku 2008. Výbor CHMP určil podmienky opätovného uvedenia liekov obsahujúcich aprotinín na trh a vypracoval tiež odporúčania týkajúce sa používania kyseliny aminokapronovej a kyseliny tranexamovej.

Dňa 19. júna 2012 výbor CHMP na základe opätovného preskúmania potvrdil svoje pôvodné závery, ale rozhodol sa upustiť od požiadavky uskutočniť farmakokinetickú štúdiu s kyselinou tranexamovou. Výbor CHMP bol informovaný o prebiehajúcich farmakokinetických štúdiách, ktoré majú byť dokončené a posúdené vnútroštátnymi orgánmi.

Čo sú antifibrinolytiká?

Antifibrinolytiká sú lieky, ktoré sa používajú na prevenciu nadmernej straty krvi. Používajú sa niekoľko desaťročí u pacientov podstupujúcich určité dentálne alebo chirurgické postupy a tiež u iných pacientov s rizikom komplikácií spojených s krvácaním.

Antifibrinolytiká účinkujú tak, že zabraňujú fibrinolyze, prirodzenému procesu, pri ktorom sa rozkladajú krvné zrazeniny. Účinkujú tak, že znižujú aktivitu enzýmu nazývaného plazmín, ktorý je zodpovedný za rozklad vlákien v krvných zrazeninách. U pacientov s rizikom silného krvácania antifibrinolytiká zabezpečujú, aby sa krvné zrazeniny nerozkladali príliš rýchlo, čo pomáha znížiť stratu krvi.

Kyselina aminokapronová a kyselina tranexamová sú v EÚ bežne používané antifibrinolytiká. Aprotinín je povolený v niekoľkých krajinách EÚ pre pacientov podstupujúcich operáciu srdca na zavedenie bajpasu, ale vo februári 2008 bol Európskou komisiou v EÚ pozastavený.



Prečo boli antifibrinolytiká preskúvané?

Dňa 5. novembra 2007 regulačný úrad pre lieky v Nemecku (BfArM) pozastavil v Nemecku povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce aprotinín. Toto rozhodnutie bolo iniciované včasnými výsledkami štúdie (štúdie BART), na základe ktorých sa preukázal vysoký počet úmrtí 30 dní po operácii srdca u pacientov, ktorí dostali aprotinín v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali inú antifibrinolytickú liečbu (kyselinu aminokapronovú a kyselinu tranexamovú). Pozastavenie lieku v Nemecku viedlo k prieskumu, ktorý výbor CHMP uskutočnil v celej EÚ a výbor 21. novembra 2007 odporučil pozastavenie aprotinínu v celej EÚ.¹ V čase tohto odporúčania výbor uvažoval o ďalšom prieskume, keďže boli k dispozícii konečné údaje zo štúdie BART.

Aktuálny prieskum výborom CHMP sa začal na žiadosť nemeckej agentúry pre lieky, aby boli zohľadnené ďalšie údaje a analýzy zo štúdie BART a ďalšie zdroje dostupné od roku 2007. Dňa 12. marca 2010 nemecká agentúra pre lieky požiadala výbor CHMP, aby uskutočnil dôkladné posúdenie prínosov a rizík aprotinínu, ako aj kyseliny aminokapronovej a kyseliny tranexamovej, a aby vydal stanovisko k ich povoleniu v EÚ.

Aké údaje preskúmal výbor CHMP?

Výbor CHMP preskúmal údaje zo štúdie BART vrátane ďalších údajov a analýz dostupných od roku 2007. Výbor preskúmal tiež údaje z ďalších klinických štúdií, publikovanú literatúru, spontánne hlásenia vedľajších účinkov a údaje, ktoré predložili spoločnosti uvádzajúce antifibrinolytiká na trh. Počas tohto prieskumu výbor konzultoval s vedeckou poradnou skupinou pozostávajúcou z odborníkov na kardiovaskulárne poruchy a poruchy krvácania.

Aké sú závery výboru CHMP?

Výbor CHMP revidoval svoje predchádzajúce odporúčanie týkajúce sa aprotinínu, pričom vzal do úvahy nové informácie zo štúdie BART. Novými analýzami sa preukázali nedostatky v spôsobe vedenia štúdie, ktoré spochybnili predchádzajúce závery. Spôsob, akým sa v štúdiu používali ďalšie lieky na riedenie krvi (napríklad heparín), bol nekonzistentný a niekedy nevhodný, čo mohlo prispieť k vyššej miere úmrtí u pacientov užívajúcich aprotinín, ako je predpokladaná miera úmrtí. Vyskytli sa tiež problémy v súvislosti so spôsobom, akým boli z pôvodných analýz vylúčené údaje o niektorých pacientoch a v súvislosti s nedostatočným vhodným monitorovaním liekov na riedenie krvi, ktoré pacienti užívali.

Výsledky štúdie BART sa nezopakovali v iných štúdiách a keď sa spolu analyzovali údaje z niekoľkých štúdií (okrem štúdie BART), na základe výsledkov sa nepreukázalo, že aprotinín je spojený s vyšším rizikom úmrtia v porovnaní s inými antifibrinolytikami. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že prínosy aprotinínu prevažujú riziká spojené s jeho používaním u vhodne manažovaných pacientov podstupujúcich samostatnú operáciu srdca na zavedenie bajpasu (nekombinovanú s inou operáciou srdca) a odporučil zrušiť v EÚ pozastavenie liekov obsahujúcich aprotinín pre túto zmenenú indikáciu.

Výbor CHMP tiež odporučil dôležité zmeny v informácii o predpisovaní liekov obsahujúcich aprotinín vrátane obmedzenia ich použitia na samostatnú operáciu srdca na zavedenie bajpasu u dospelých s vysokým rizikom závažnej straty krvi a uvedenia upozornenia na riziko podávania príliš malého množstva heparínu pacientom (slabá heparinizácia). Výbor CHMP tiež odporučil venovať sa dôkladnému posúdeniu prínosov a rizík aprotinínu a dostupnosti alternatívnej liečby. V EÚ bude vytvorený register na monitorovanie používania aprotinínu a výbor CHMP schválil plán riadenia rizík pre lieky obsahujúce aprotinín.

¹ [Otázky a odpovede týkajúce sa pozastavenia aprotinínu](#)

Zmenená informácia o predpisovaní liekov obsahujúcich aprotinín pre lekárov sa nachádza [tu](#).

Na základe prieskumu kyseliny aminokapronovej a kyseliny tranexamovej, ktoré sú v súčasnosti na trhu v EÚ, ktorý uskutočnil výbor CHMP, sa neodhalili žiadne nové výhrady týkajúce sa bezpečnosti. Keďže tieto lieky sú povolené od šesťdesiatych rokov 20. storočia, výbor CHMP preskúmal dostupné dôkazy o ich prínosoch pri rôznych stavoch a vypracoval odporúčania na harmonizovanie stavov, pri ktorých sa tieto lieky majú v EÚ používať.

Zmenená informácia o predpisovaní liekov obsahujúcich kyselinu aminokapronovú pre lekárov sa nachádza [tu](#). Zmenená informácia o predpisovaní liekov obsahujúcich kyselinu tranexamovú sa nachádza [tu](#).

Aké sú odporúčania pre pacientov a predpisujúce osoby?

- Keďže aprotinín je znova dostupný, predpisujúcim osobám sa odporúča, aby vzali na vedomie revidovanú indikáciu a aby prísne dodržiavali aktualizované odporúčania týkajúce sa predpisovania lieku.
- V EÚ bude vytvorený register na monitorovanie vzorca používania aprotinínu. Predpisujúcim osobám budú zaslané informácie o tom, ako majú používať tento register.
- Predpisujúce osoby musia dodržiavať nové harmonizované odporúčania týkajúce sa používania kyseliny aminokapronovej a kyseliny tranexamovej.
- Pacienti, ktorí majú akékoľvek otázky, by sa mali porozprávať so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Výbor schválil spolu so spoločnosťami, ktoré uvádzajú tieto lieky na trh, list vysvetľujúci zmeny v informácii o predpisovaní lieku, ktorý má byť zaslaný príslušným zdravotníckym pracovníkom v EÚ.

Európska komisia vydala rozhodnutie týkajúce sa kyseliny aminokapronovej 10. októbra 2012.

Európska komisia vydala rozhodnutie týkajúce sa kyseliny tranexamovej 10. októbra 2012.

Európska komisia vydala rozhodnutie týkajúce sa aprotinínu 18. septembra 2013.