

II Lisa

**Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja
aprotiniini sisaldavate ravimite müügilubade peatamise
lõpetamise ja müügilubade muutmise alused**

Teaduslikud järeldused

Antifibrinolüütilise toimega ravimite esildise teadusliku hindamise üldkokkuvõte Aprotiniini sisaldavad ravimid (vt I lisa)

Antifibrinolüütikumid (nt aprotiniin, aminokaproonhape ja traneksaamhape) on hemostaatilise toimega ainete klass, mida kasutatakse liigse verekaotuse ennetamiseks. Aprotiniin on looduslik polüpeptiid, mis pärssib proteolüütilisi ensüüme. Sellel on laialtlevinud toime sellistele proteolüütilistele ensüümidele nagu plasmiin, trüpsiin ja kallikrein. Plasminogeeni muutmist plasmiiniks pärssivad spetsiifiliselt lüsiini analoogid ϵ -aminokaproonhape (EACA, ka aminokaproonhape) ja traneksaamhape (TXA).

2010. aasta märtsis algatas Saksamaa artikli 31 kohase esildise antifibrinolüütilise toimega ravimite aprotiniini, aminokaproonhappe ning traneksaamhappe kasulikkuse ja riskide hindamiseks kõikide heakskiidetud näidustuste korral. Aprotiniini müügiload peatati, kui varasema, 2007. aasta menetluses tõstatati ravimi ohutuse küsimus. Randomiseeritud ja kontrollitud kliinilise uuringu *Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population* (BART) esmased tulemused näitasid, et kuigi aprotiniini seostati kergema verejooksuga kui kummagi võrdlusravimi korral, täheldati aprotiniini kasutanud patsientidel teisi ravimeid saanud patsientidega võrreldes 30-päevase üldsuse suurenenud suurenemist. Need küsimused sarnanesid mõnes varem avaldatud vaatlusuuringus tõstatatud küsimustele. Algne 2007. aasta menetlus ei mõjutanud siiski aminokaproonhappe ja traneksaamhappe müügilube.

Komitee arvamust toetasid mitmed andmeallikad, sh kliiniliste uuringute, spontaansete teadete ja avaldatud kirjanduse olemasolevad andmed ning muud aprotiniini, aminokaproonhapet või traneksaamhapet sisaldavate ravimite müügilubade hoidjate esitatud andmed. Oktoobris 2011 toimus inimravimite komitee teadusnõuanderühma koosolek, mille seisukohti võttis inimravimite komitee käesoleva läbivaatamise raames ka arvesse.

Inimravimite komitee esitas kolme antifibrinolüütikumi (aprotiniin, aminokaproonhape ja traneksaamhape) kohta erinevad arvamused ja järeldused. Selles dokumendis esitatakse järeldused aprotiniini kohta.

Aprotiniin

Aprotiniini müügiload peatati pärast 2007. aastal avaldatud uuringu BART esmaseid tulemusi, kui tõstatati küsimused mõne vaatlusuuringu suhtes.

Uuringu BART lõplikud tulemused koos uuringuandmete uue olulise analüüsiga on nüüd olemas. Põhjaliku läbivaatamise tulemusel järeldas inimravimite komitee, et uuringu BART lõplikud tulemused on ebausaldusväärsed mitme asja leitud suure metodoloogiapuuduse tõttu, mida peeti tulemuste õigsuse ja tõlgendamise suhtes väga oluliseks. Puudused olid patsientide põhjendamatu analüüsist väljajätmine, lähteomaduste erinevused uuringurühmades, mis ei olnud randomiseerimisele vaatamata homogeensed, ning näiliselt väiksem hepariniseeritus aprotiniinirühmas, mis suurendanuks rühmas trombootiliste juhtude riski.

Inimravimite komitee leidis, et lõplike tulemuste ja andmete kordusanalüüsil leitud uute, uuringu BART lõpetamisel ilmnunud puudustele viitavate andmete alusel ei ole uuringuandmed usaldusväärsed ja neid ei saa arvestada aprotiniini kardiovaskulaarsete riskide hindamisel arvestada. Kokkuvõttes järeldas inimravimite komitee, et uuring BART ei määratlenud usaldusväärselt aprotiniini ja ϵ -aminokaproonhappe või traneksaamhappega seotud surmariski ning aprotiniiniga ravitud patsientide algselt täheldatud suurema suremuse andmed võivad muutuda. Inimravimite komitee märkis, et alates esmasest menetlusest 2007. aastal on saadud rohkem andmeid, eelkõige lõplikke uuringuandmeid, ning eriti olulised on uuringu BART uus analüüs. Nende uute andmete alusel ilmnemise uuringu BART varem avastamata olulised puudused.

Inimravimite komitee märkis, et teiste randomiseeritud kliiniliste uuringute tulemused ja randomiseeritud kliiniliste uuringute (v.a BART) metaanalüüs ei näita aprotiniini ning perioperatiivse suremuse seost.

Esmase menetluse käigus 2007. aastal tõstatati küsimused ka kolme vaatlusuuringu alusel. Neist kahe uuringu kordusanalüüsi tulemused ei näidanud aprotiniinravi ja müokardiinfarkti ning muude kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate statistiliselt olulist seost; tõstatati metodoloogilised küsimused kolmanda vaatlusuuringu suhtes, mille lisaanalüüs ei näidanud samuti aprotiniini ja 7-päevase haiglasuremuse olulist seost. Uued vaatlusuuringud on nüüd olemas ja tulemused näitasid, et aprotiniin ei mõjutanud haiglasuremust. See esines ühes uuringus, kus ilmnis aprotiniini statistiliselt oluline kasulikkus suure riskiga südamekirurgia patsientide suremuse korral võrreldes traneksaamhappega. Inimravimite komitee võttis ebaselgused teadmiseks ja leidis, et vaatlusuuringute kõikide olemasolevate andmete tõlgendamine on piiratud.

Inimravimite komitee leidis, et aprotiniini efektiivsus on kindlalt tõentatud prospektiivsetes randomiseeritud uuringutes ja kliiniliste uuringute metaanalüüsis, mille kohaselt aprotiniin vähendab tugeva verejooksu esinemissagedust ning vereülekannete ja verejooksust tingitud korduvoperatsioonide vajadust südamekirurgiapatsientidel, kellel kasutatakse kehavälist vereringet.

Aprotiniin oli juba näidustatud profülaktiliseks kasutamiseks, et vähendada perioperatiivset verekaotust ja vereülekannete vajadust patsientidel, kellel kasutati pärgarteri šunteerimisel kehavälist vereringet ning kellel esines verekaotuse ja vereülekande suurenenud risk. Selles patsiendipopulatsioonis on olemas piisavad andmed efektiivsuse kohta. Uued andmed näitasid siiski, et näidustust ja teisi ravimiteabe osi tuleb muuta, et arvestada teadaolevaid riske ja nendega seotud ebaselgusi. Ravimit on kasutatud ka muudel kui heakskiidetud näidustustel ja mitu riski täheldanud uuringut toimusid suuremas patsiendipopulatsioonis. Inimravimite komitee leidis, et näidustuse sõnastusse tuleb lisada selgitus, et ravimit tohib kasutada patsientidel, kellel pärgarteri isoleeritud šunteerimise operatsiooni ajal kasutatakse kehavälist vereringet, sest ulatuslikumate operatsioonide korral ei ole aprotiniini efektiivsust ja ohutust piisavalt iseloomustatud. Lisaks tohib aprotiniini kasutada ainult täiskasvanud patsientidel (laste andmed puuduvad), kellel esineb suure verekaotuse suur risk. Puuduvad andmed, et efektiivsus eri vanuses patsientidel oleks erinev või aprotiniini ohutusandmed eakatel patsientidel erineks üldiste uuringupopulatsioonide ohutusandmetest.

Sihtrühma määramiseks ja ravimiteabe kliinilise osa uuendamiseks vaadati ravimiteabe läbi, et tagada ajakohastatud teabe jõudmine tervishoiutöötajate ning patsientideni. Läbivaatamisel võeti arvesse ka dokumendivormide kvaliteedikontrolli.

Inimravimite komitee järeldas, et esitatud andmed kajastavad üldiselt riske, mis tulenevad pärgarterite šunteerimise ajal manustatava hepariini hüübimisvastase toime ebapiisavast jälgimisest. Teised märkimisväärsed ohutusprobleemid on näiteks ajutise neerukahjustuse tuvastatud risk, mis on aprotiniinravi teadaolev kõrvalnäht. Seda on oluline arvestada olemasoleva kahjustusega patsientide ravimisel ja ka nende patsientide korral, kes võtavad samal ajal neerutalitlust häirida võivaid ravimeid. Teine hästi teadaolev kõrvalnäht, mis tekib peamiselt kordusravi järel, on anafülaktilised reaktsioonid. Kordusravi korral peavad arstid seda riski teadma ja arvestama patsientide ravis. Inimravimite komitee leidis, et kõik need riskid – ning peale nende kliiniliste uuringute tulemuste ja vaatlusuuringute suremusandmete ebamäärasus – peavad olema ravimiteabes adekvaatselt kajastatud hoiatuste ja soovitusena ning hõlmatud riskijuhtimiskavaga.

Arutati aprotiniini kõiki seni teadaolevaid riske. Kui mitte arvestada uuringut BART, puuduvad randomiseeritud kliiniliste uuringute andmed aprotiniini ja perioperatiivse suremuse seose kohta. Vaatlusuuringud on seoses suremusega pakkunud vasturääkivaid tulemusi, nagu eespool mainitud. Aprotiniini kliiniliselt olulisteks toimeteks peetakse massiivse verejooksu, vereülekande vajaduse ja verejooksu tõttu kordusoperatsiooni riski vähenemist. Teadaolevate riskide üldandmeid arutades leidis inimravimite komitee, et tasakaal on tuvastatud patsiendipopulatsioonis selgelt positiivne. Verejooksu tõttu toimuva kordusoperatsiooniga kaasneb suurema haigestumuse suur risk, mida rõhutas ka inimravimite komiteele nõu andnud välisekspertide rühm. Aprotiniini korral tõendatud kordusoperatsiooni vajaduse vähenemist pärast pärgarteri šunteerimist peetakse kliiniliselt oluliseks kasulikkuseks. Kõiki andmeid arvestades otsustati seepärast, et varasem signaal aprotiniini kasutamisega seotud suurema suremuse kohta ei kehti, kui aprotiniini kasutatakse tuvastatud sihtpopulatsioonis ja järgitakse ravimi kasutamissoovitusi. Selles osas on vaja aprotiniini kasutamisprofiili uuringut, eriti arvestades piisava antikoagulatsiooni tähtsust. Inimravimite komitee leidis, et käesolevas ülevaates käsitletavate aprotiniini sisaldavate ravimite müügilubade hoidjad peavad pidama patsiendiregistrit. Ravimi kasutamise jaoks

kohustuslik register jälgib kasutamiseviise osalevates riikides ja registreerib kasutusteabe, näiteks aprotiniini saanud patsientide arvu, manustamise näidustused, patsientide omadused ja riskitegurid ning kasutustingimused, sealhulgas aprotiniiniga ravitud patsientide hepariniseerimise andmed. Müügilubade hoidjad esitavad patsiendiregistri läbivaadatud aruande pädevatele riiklikele asutustele.

Võttes arvesse kogu seni olemasolevat aprotiniini ohutus- ja efektiivsusteavet, järeldas inimravimite komitee, et on olemas selged andmed patsiendipopulatsiooni kohta, kellel on süsteemse aprotiniini efektiivsus selgelt suurem kui sellega kaasnevad riskid. Kavandatud näidustus on profülaktiline kasutamine, et vähendada verekaotust ja vereülekannete vajadust suure verekaotuse riskiga täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse isoleeritud pärgarteri šunteerimine (st pärgarteri šunteerimine, mis ei toimu koos muu kardiovaskulaarse operatsiooniga).

Selle tulemusena nõustus komitee, et aprotiniini kasutamise peatamine tuleb lõpetada, ja leidis, et aprotiniini kasulikkuse ja riski suhe on positiivne järgmisel läbivaadatud näidustusel:

Aprotiniin on näidustatud profülaktiliseks kasutamiseks, et vähendada verekaotust ja vereülekannete vajadust suure verekaotuse riskiga täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse pärgarteri isoleeritud šunteerimine (st pärgarteri šunteerimine, mis ei toimu koos muu kardiovaskulaarse operatsiooniga).

Aprotiniini tohib kasutada alles pärast kasulikkuse ja riskide ning teiste olemasolevate alternatiivsete ravimeetodite hoolikat kaalumist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Lahknevad seisukohad on lisatud arvamusele.

Otsustati koostada tervishoiustöötajate teatis, mis teavitab ravimi määrajaid aprotiniini ohutusteabe läbivaatamisest ja uuendamisest.

I lisa loetletud aprotiniini sisaldavate ravimite müügilubade peatamise lõpetamise ja müügilubade muutmise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee vaatas läbi direktiivi nr 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise aprotiniini, aminokaproonhappe ja traneksaamhappe kohta (vt I lisa).
- Inimravimite komitee võttis arvesse kõiki müügilubade hoidjate kirjalikult ja suuliselt esitatud andmeid, sh avaldatud kirjandusest pärit andmeid ja teadusnõuanderühma töö tulemusi.
- Inimravimite komitee järeldas, et randomiseeritud kliiniliste uuringute ja vaatlusuuringute andmed toetavad aprotiniini kasutamist tugeva verejooksu ning vereülekannete ja verejooksust tingitud korduvoperatsioonide ennetamisel.
- Lähtudes pärast 2007. aasta esmast menetlust saadud tulemustest, sealhulgas uuringu BART uutest analüüsitulemustest ilmnenu olulistest puudujääkidest ja uute vaatlusuuringute andmetest, ning arvestades teadusnõuanderühma soovitusi, järeldas inimravimite komitee, et uuringu BART andmed ja andmed aprotiniinist tingitud suremuse suurenemise kohta võrreldes aminokaproonhappe ja traneksaamhappega ei ole usaldusväärsed. Komitee märkis, et alates esmasest menetlusest 2007. aastal on kasutamiseks olemas rohkem andmeid, eelkõige lõplikke uuringuandmeid, eriti uuringu BART uued analüüsitulemused. Uued andmed on praegu võimaldanud tuvastada uuringu BART varem avastamata olulisi puudusi.
- Inimravimite komitee leidis, et olemasolevad randomiseeritud kliinilised uuringud ja kliiniliste uuringute (v. a uuringu BART) metaanalüüs ei tõenda aprotiniini ja perioperatiivse suremuse seost. Metodoloogiliste puuduste tõttu ei ole võimalik teha uuringu BART alusel kindlaid järeldusi kardiovaskulaarsete riskide kohta. Samuti on vaatlusuuringute tulemused vastuolulised. Kõiki andmeid arvestades otsustati seepärast, et varasem signaal aprotiniini kasutamisega seotud suurema suremuse kohta ei kehti, kui aprotiniini kasutatakse tuvastatud sihtpopulatsioonis ja järgitakse ravimi kasutamissoovitusi, mis koosneb täiskasvanud, olulise verekaotuse suure riskiga patsientidest, kellele tehakse isoleeritud pärgarteri šunteerimine, ja järgitakse ravimi kasutamissoovitusi.
- Inimravimite komitee leidis, et ravimiteavet tuleb uuendada, et tervishoiutöötajad ja patsiendid saaksid ajakohast teavet. Ravimiteabes peavad kajastuma pärgarteri šunteerimisel manustatava hepariini hüübimisvastase toime adekvaatse jälgimise soovitused. Erilist tähelepanu tuleb pöörata ka neerukahjustusega patsientidele ja võimalikele anafülaktilistele reaktsioonidele. Kõik riskid peavad olema hõlmatud riskijuhtimiskavaga. Lisaks peavad aprotiniini sisaldavate ravimite müügilubade hoidjad pidama aprotiniini kasutamisprofiili kohta lisateabe saamiseks patsiendiregistrit. Kavandatakse aprotiniini piiratud levitamist, kus aprotiniini kasutatakse üksnes keskustes, kus tehakse südameoperatsioone kehavälise vereringega ja kes nõustuvad osalema registris.

Seetõttu järeldas inimravimite komitee, et aprotiniini riski ja kasulikkuse suhe on normaalsete kasutustingimuste korral positiivne järgmisel läbivaadatud näidustusel:

Aprotiniin on näidustatud profülaktiliseks kasutamiseks, et vähendada verekaotust ja vereülekannete vajadust suure verekaotuse riskiga täiskasvanud patsientidel, kellele tehakse pärgarteri isoleeritud šunteerimine (st pärgarteri šunteerimine, mis ei toimu koos muu kardiovaskulaarse operatsiooniga).

Aprotiniini tohib kasutada alles pärast kasulikkuse ja riskide ning teiste olemasolevate alternatiivsete ravimeetodite hoolikat kaalumist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Eeltoodu alusel soovitab komitee I lisa nimetatud aprotiniini sisaldavate ravimite müügilubade peatamise lõpetada ja müügilube muuta. Ravimiteabe muudatused on komitee arvamuse III lisa.

Teaduslikud järeldused ning müügilubade peatamise lõpetamise ja müügilubade muutmise alused on komitee arvamuse II lisa.

Liikmesriikides kohaldatavad ravimite ohutu ja efektiivse kasutamise tingimused on komitee arvamuse IV lisa.