

Dodatak II

Znanstveni zaključci i razlozi za ukidanje suspenzije te izmjena i dopuna odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže aprotinin Europske agencije za lijekove

Znanstveni zaključci

Cjelokupni sažetak znanstvene procjene karakteristika antifibrinolitika Lijekovi koji sadrže aprotinin (vidjeti Dodatak I)

Antifibrinolitici (npr. aprotinin, aminokaproična kiselina i traneksamična kiselina), klasa su hemostatika koji se koriste za sprječavanje prekomjernog gubitka krvi. Aprotinin, prirodni polipeptid, inhibitor je proteolitičkih enzima. Ima široko djelovanje na proteolitičke enzime kao što su plazmin, tripsin i kalikrein. Analogi lizina, epsilon aminokraproična kiselina (EACA, navodi se i kao aminokaproična kiselina) i traneksamična kiselina (TXA) specifičnije inhibiraju konverziju plazminogena u plazmin.

U ožujku 2010. Njemačka je potaknula postupak povezan s člankom 31 kako bi se procijenile koristi i rizici antifibrinolitika lijekova aprotinina, aminokaproične kiseline i traneksamične kiseline u svim odobrenim indikacijama. Davanja odobrenja za aprotinin bila su suspendirana kada je prethodna revizija 2007. godine potaknula zabrinutost u odnosu na sigurnost primjene aprotinina. Prema preliminarnim rezultatima randomiziranog kontroliranog kliničkog ispitivanja 'Čuvanje krvi primjenom antifibrinolitika: randomizirano ispitivanje u populaciji s kirurškim zahvatima na srcu' (*Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population*, BART) iako je primjena aprotinina bila povezana s manje ozbiljnim krvarenjem nego oba usporedbena lijeka, tijekom 30 dana opažen je porast smrtnosti zbog svih uzroka među bolesnicima koji su primali aprotinin u usporedbi s bolesnicima koji su uzimali druge lijekove. Ti su razlozi za zabrinutost odražavali ono što je objavljeno u nekoliko studija opažanja. Inicijalna revizija 2007. godine nije utjecala na davanje odobrenja za aminokaproičnu kiselinu i traneksamičnu kiselinu.

Nekoliko izvora podataka prenijelo je mišljenje Povjerenstva, uključujući dostupne podatke iz kliničkih ispitivanja, objavljene literature, spontanijh izvještaja i drugih podataka koje su podnijeli nositelji odobrenja (MAH) za lijekove koji sadrže aprotinin, EACA ili TXA. Sastanak znanstveno savjetodavne skupine (SAG) CHMP-a održan je u listopadu 2011. i njena mišljenja CHMP obrazlaže u okviru ovog dokumenta.

CHMP je izdao odvojena mišljenja i zaključke za tri antifibrinolitika (aprotinin, EACA i TXA). Ovaj dokument iznosi zaključke koji se odnose na aprotinin.

Aprotinin

Odobrenje za aprotinin bilo je suspendirano nakon preliminarnih rezultata ispitivanja BART 2007. godine te razloga za zabrinutost potaknutih nekim studijama opažanja. Konačni rezultati ispitivanja BART otada su postali dostupni, zajedno s važnim novim analizama podataka ispitivanja. Pristupilo se sveobuhvatnoj reviziji i CHMP je zaključio da konačne rezultate ispitivanja BART ozbiljno ugrožava nekoliko novo ustanovljenih velikih metodoloških nedostataka koji se smatraju ključnim za vjerodostojnost i interpretaciju rezultata. Nedostaci su uključivali neobjašnjivo isključivanje bolesnika iz analize, osnovne razlike u početnim karakteristikama između ispitivanih skupina koje nisu bile homogene usprkos randomizaciji i vidljivo smanjenu razinu heparinizacije u skupini koja je primala aprotinin, što bi povećalo rizik od trombogenih događaja u toj skupini.

Na temelju konačnih rezultata i novog dokaza ustanovljenog ponovnom analizom podataka nakon završetka ispitivanja BART koji ukazuje na nedostatke ispitivanja, CHMP smatra da ti podaci nisu pouzdani i ne mogu se uzeti u obzir u procjeni kardiovaskularnih rizika povezanih s aprotininom. Cjelokupno gledano, CHMP smatra da ispitivanje BART nije bilo osmišljeno da bi se pouzdano odredio rizik od smrti povezan s aprotininom u odnosu na EACA ili TXA, i veća smrtnost opažena u rezultatima za bolesnike liječene aprotininom može biti slučajnost. CHMP navodi da je od prve revizije 2007. postalo dostupno više podataka, posebice rezultati konačnog ispitivanja i što je još važnije, nova analiza ispitivanja BART. Ti su novi podaci sada omogućili identifikaciju glavnih propusta ispitivanja BART koji prije nisu bili prepoznati.

CHMP je uočio da nalazi drugih randomiziranih kliničkih ispitivanja i metaanaliza randomiziranih kliničkih ispitivanja (kada se isključi ispitivanje BART) ne pružaju dokaz povezanosti između aprotinina i perioperacijske smrtnosti.

U prvoj reviziji 2007. godine zabrinutost su također potaknuli nalazi triju studija opažanja. Rezultati ponovne analize dviju od tih studija nisu pokazale statistički značajnu povezanost između terapije aprotininom i infarkta miokarda i drugih kardiovaskularnih ishoda; postavljala su se metodološka pitanja za treću studiju opažanja u kojoj dodatna analiza također nije pokazala značajnu povezanost

između aprotinina i bolničke smrtnosti tijekom sedam dana. Sada su dostupna nove studije opažanja i rezultati su pokazali da aprotinin nije utjecao na bolničku smrtnost, s tim da je jedno ispitivanje u odnosu na smrtnost zabilježilo statistički značajnu 'korist' aprotinina u usporedbi s TXA u kardiokirurških bolesnika visokog rizika. CHMP je uočio te nesigurnosti i ustvrdio da je interpretacija svih raspoloživih podataka iz studija opažanja ograničena.

CHMP smatra da je djelotvornost aprotinina jasno dokazana u prospektivnim randomiziranim ispitivanjima i metaanalizi kliničkih ispitivanja koja pokazuju da aprotinin smanjuje incidenciju masivnog krvarenja, smanjuje potrebu za transfuzijom krvnih preparata i smanjuje potrebu za ponovnim kirurškim zahvatom zbog krvarenja u bolesnika kojima je prilikom operacije srca potrebna kardiopulmonalna obilaznica (CPB).

Aprotinin je već bio indiciran za profilaktičku upotrebu radi smanjenja perioperacijskog gubitka krvi i potrebe za transfuzijom krvi u onih bolesnika podvrgnutih postupku CABG primjenom kardiopulmonalne obilaznice koji su bili pod povećanim rizikom od gubitka krvi i potrebe za transfuzijom krvi. Dostupno je dovoljno dokaza o djelotvornosti u toj populaciji bolesnika. Međutim, novi podaci koji su danas dostupni pokazali su da indikacija i drugi dijelovi informacije o lijeku zaslužuju promjenu te da se pri tome na odgovarajući način uzmu u obzir poznati rizici i nepredviđeni događaji povezani s takvim rizicima. Lijek se upotrebljavao izvan svoje indikacije i rizici su opaženi u nekoliko ispitivanja provedenih u široj populaciji bolesnika. CHMP smatra da u tekst indikacije treba uključiti objašnjenje koje će pokazati da lijek treba upotrebljavati u bolesnika u kojih se tijekom 'izoliranog zahvata CABG' primjenjuje kardiopulmonalna obilaznica, jer djelotvornost i sigurnost aprotinina u ekstenzivnijoj kirurgiji nije bila dostatno opisana. Osim toga aprotinin treba primjenjivati samo u odraslih bolesnika (nema podataka za djecu) za koje postoji visoki rizik od velikog gubitka krvi. Nema indikacija da djelotvornost varira s dobi ili da je profil sigurnosti aprotinina različit u starijih bolesnika u usporedbi s cjelokupnom ispitivanom populacijom.

Provedene su promjene informacija o lijeku kako bi se odredila dogovorena ciljna populacija i ažurirao klinički dio informacije o lijeku i time osiguralo da zdravstveni djelatnici i bolesnici dobiju najnovije informacije. Ta je revizija obuhvaćala i provjeru kvalitete predložaka dokumenata.

CHMP smatra da sveukupno podaci ilustriraju rizike povezane s neodgovarajućim praćenjem antikoagulacijskog učinka heparina primijenjenog u postupku ugradnje aortokoronarne prenosnice (CABG). Druga uočljiva sigurnosna pitanja uključuju identificiran rizik od prolaznog oštećenja bubrežne funkcije, što je dobro karakteriziran nepovoljni učinak liječenja aprotininom. To je važno uzeti u obzir pri liječenju bolesnika s poznatim otprije postojećim oštećenjem te u bolesnika istodobno liječenih lijekovima koji mogu utjecati na bubrežnu funkciju. Anafilaktične reakcije drugi su dobro poznati štetni učinak koji se prvenstveno javlja nakon ponovljenog liječenja. U slučaju ponovljenog liječenja, liječnici trebaju biti svjesni rizika i odgovarajuće liječiti svoje bolesnike. CHMP smatra da se svi ti rizici, zajedno s nesigurnostima u vezi s nalazima kliničkih ispitivanja i studija opažanja o smrtnosti, trebaju biti odgovarajuće iskazani kroz upozorenja i preporuke u informaciji o lijeku i prikazani u planu upravljanja rizikom.

Razmotreni su svi do danas poznati rizici aprotinina. Nema dokaza o povezanosti između aprotinina i perioperacijske smrtnosti iz randomiziranih kliničkih ispitivanja kada je isključeno ispitivanje BART. Studije opažanja dale su konfliktne rezultate s obzirom na smrtnost kako je prethodno opisano. Smanjenje masivnog krvarenja, potreba za transfuzijom i rizik od ponovnog kirurškog zahvata zbog krvarenja smatraju se značajnim, klinički važnim učincima aprotinina te kad se uzmu u obzir svi podaci o poznatim rizicima, CHMP smatra da je u identificiranoj populaciji bolesnika omjer koristi i rizika jasno pozitivan. Ponovni kirurški zahvat zbog krvarenja nosi visoki rizik od povećanog morbiditeta, što je također naglasila skupina vanjskih stručnjaka koju je konzultirao CHMP. To što je uz aprotinin dokazano smanjenje potrebe za ponovljenim kirurškim zahvatom nakon ugradnje aortokoronarne prenosnice (CABG), smatra se koristi od velikog kliničkog značenja. Stoga, uzimajući u obzir sveukupne podatke, zaključeno je da se prijašnje upozorenje o povećanoj smrtnosti povezanoj s primjenom aprotinina odbaci, uz uvjet da se aprotinin primjenjuje u identificiranoj ciljnoj populaciji te uz pridržavanje preporuka za njegovu upotrebu. U tom smislu, potrebno je provesti ispitivanje profila primjene aprotinina, a osobito s obzirom na važnost adekvatne antikoagulacije. CHMP smatra da nositelji odobrenja za lijekove koji sadrže aprotinin, i na koje se odnosi ova revizija, moraju provesti ispitivanje (registar) koje će biti obavezno za primjenu proizvoda, nadzirat će obrazac upotrebe u zemljama sudionicama i bilježiti podatke o korištenju. Broj bolesnika koji prime aprotinin, indikacija za primjenu, značajke bolesnika i čimbenici rizika te uvjeti upotrebe uključujući podatke o heparinizaciji bolesnika liječenih aprotininom, neki su od podataka koji će se prikupljati. Nositelji odobrenja podnijet će revidirani protokol vođenja registra nacionalnim nadležnim tijelima.

Uzimajući u obzir sve podatke o djelotvornosti i sigurnosti aprotinina dostupne do danas, CHMP smatra da postoji jasan dokaz za populaciju bolesnika u kojoj djelotvornost sistemskog aprotinina jasno nadilazi njegove rizike. Predložena indikacija odnosi se na profilaktičku upotrebu radi smanjenja gubitka krvi i potrebe za transfuzijom u odraslih bolesnika koji su tijekom izoliranog kirurškog zahvata ugradnje aortokoronarne prenosnice (tj. kirurški zahvat ugradnje prenosnice koronarne arterije koji nije kombiniran s drugim kardiovaskularnim zahvatom) pod visokim rizikom od velikog gubitka krvi.

Kao rezultat, Povjerenstvo se složilo skinuti suspenziju za aprotinin, s tim da se omjer rizika i koristi smatra pozitivnim, u sljedećoj revidiranoj indikaciji aprotinina:

Aprotinin indiciran za profilaktičku primjenu radi smanjenja gubitka krvi i potrebe za transfuzijom krvi u odraslih bolesnika koji su pod visokim rizikom od velikog gubitka krvi zbog izoliranog kirurškog zahvata kardiopulmonalne prenosnice (tj. kirurški zahvat ugradnje prenosnice koronarne arterije koji nije kombiniran s drugim kardiovaskularnim zahvatom).

Aprotinin treba primjenjivati samo nakon pažljive procjene koristi i rizika te razmatranja jesu li mogući drugi oblici liječenja (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

Mišljenju su pridodani različiti stavovi.

U izravnom priopćenju zdravstvenim djelatnicima (DHPC) usuglašeno je da se liječnicima koji će propisivati lijek navedu informacije o ovoj reviziji i ažurirane sigurnosne informacije za aprotinin.

Razlozi za ukidanje suspenzije i dopunu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže aprotinin navedene u Dodatku I

S obzirom na sljedeće

- Povjerenstvo je razmotrilo postupak opisan u članku 31 Direktive 2001/83/EZ za aprotinin, aminokaproičnu kiselinu i traneksamičnu kiselinu (vidjeti Dodatak I).
- Povjerenstvo je razmotrilo sve podatke primljene pismenim putem od nositelja odobrenja te usmena objašnjenja, uključujući podatke iz literature i zaključaka znanstvene savjetodavne grupe.
- Povjerenstvo je zaključilo da dokazi randomiziranih kliničkih ispitivanja i studija opažanja podupiru upotrebu aprotinina za smanjenje incidencije masivnog krvarenja, potrebe za transfuzijom krvnih preparata i potrebu za ponovljenim kirurškim zahvatom zbog krvarenja.
- CHMP je zaključilo da se podaci ispitivanja BART i upozorenje o povećanoj smrtnosti povezanoj s aprotininom u usporedbi s EACA i TXA ne smatraju pouzdanima na temelju sveukupnih sada dostupnih dokaza prikupljenih od revizije aprotinina provedene 2007. godine, uključujući novije studije opažanja, nove analize podataka ispitivanja BART i ustanovljenih velikih nedostataka studije te uzimajući u obzir savjet znanstveno savjetodavne skupine. CHMP navodi da je od prve revizije 2007. godine postalo dostupno više podataka, kao što su nove studije opažanja, konačni rezultati ispitivanja BART i što je još važnije, nove analize ispitivanja BART. Ti novi podaci sada su omogućili prepoznavanje velikih nedostataka ispitivanja BART, koji prije nisu bili opaženi.
- Povjerenstvo smatra da dostupno randomizirano kliničko ispitivanje i metaanaliza kliničkih ispitivanja (uz isključeno ispitivanje BART) ne dokazuju povezanost između aprotinina i perioperacijske smrtnosti. Na temelju ispitivanja BART ne može se stvoriti čvrsti zaključak o kardiovaskularnim rizicima, zbog nekoliko ustanovljenih ozbiljnih metodoloških teškoća. Osim toga, studije opažanja dale su konfliktne rezultate. Uzimajući u obzir sveukupne podatke zaključak je da prijašnje upozorenje o povećanoj smrtnosti povezanoj s primjenom aprotinina treba odbaciti, uz uvjet da se lijek daje identificiranoj ciljanoj populaciji odraslih bolesnika koja je pod velikim rizikom od velikog gubitka krvi zbog izoliranog kirurškog zahvata ugradnje aortokoronarne prenosnice (CABG) te uz pridržavanje preporuka za upotrebu aprotinina.
- Povjerenstvo smatra da informacije o proizvodu treba ažurirati kako bi se zajamčilo da će zdravstveni djelatnici dobiti najnovije informacije. Preporuke o odgovarajućem nadzoru antikoagulacijskog učinka heparina primijenjenog u postupku CABG trebaju se odražavati u informaciji o lijeku. Posebnu pozornost treba usmjeriti na bolesnike s bubrežnim oštećenjem te mogućoj pojavi anafilaktičnih reakcija. Sve rizike valja obuhvatiti planom upravlja rizicima. Osim toga, nositelji odobrenja trebaju provoditi ispitivanje (registar) za lijekove koji sadrže aprotinin kako bi se prikupilo više informacija o profilu upotrebe aprotinina. Predviđa se ograničena distribucija aprotinina s tim da je aprotinin dostupan samo centrima koja provode kirurške zahvate s ugradnjom kardiopulmonalnih prenosnica i koji se slažu da sudjeluju u registru.

Stoga CHMP zaključuje da je omjer rizika i koristi za aprotinin pozitivan u normalnim uvjetima upotrebe, uz reviziju indikacija kako slijedi:

profilaktička upotreba radi smanjenja gubitka krvi i potrebe za transfuzijom krvi u odraslih bolesnika koji su pod visokim rizikom od velikog gubitka krvi zbog izoliranog kirurškog zahvata ugradnje aortokoronarne prenosnice (tj. CABG koji se ne kombinira s drugim kardiovaskularnim zahvatom) Aprotinin treba primjenjivati samo nakon pažljive procjene koristi i rizika te razmatranja jesu li mogući drugi oblici liječenja (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

Na temelju gore navedenog Povjerenstvo preporučuje ukidanje suspenzije i izmjenu i dopunu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže aprotinin navedenih u Dodatku I za koje su dopune informacije o lijeku određene u dodatku III mišljenja.

Znanstveni zaključci i razlozi ukidanja suspenzije te promjena i dopuna davanja odobrenja određene su u Dodatku II mišljenja.

Uvjeti s obzirom na sigurnu i djelotvornu upotrebu lijeka koje trebaju ispuniti zemlje članice određeni su u Dodatku IV mišljenja.