

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την άρση της αναστολής και την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν απροτινίνη, που παρουσιάστηκαν από τον EMA

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της παραπομπής για αντιπρωτοπλαστικά που περιέχουν απροτινίνη (βλ. παράρτημα Ι)

Τα αντιπρωτοπλαστικά (π.χ. απροτινίνη, αμινοκαπροϊκό οξύ και τρανεξαμικό οξύ) είναι μια κατηγορία αιμοστατικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται για την αποτροπή της υπερβολικής απώλειας αίματος. Η απροτινίνη, ένα φυσικό πολυπεπίτιδιο, είναι αναστολέας των πρωτεολυτικών ενζύμων. Έχει ευρεία δράση κατά πρωτεολυτικών ενζύμων όπως η πλασμίνη, η θρυψίνη και η καλλικρεΐνη. Τα ανάλογα της λυσίνης ε-αμινοκαπροϊκό οξύ (EACA, γνωστό και ως αμινοκαπροϊκό οξύ) και τρανεξαμικό οξύ (TXA) αναστέλλουν ειδικότερα τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη.

Τον Μάρτιο του 2010 η Γερμανία κίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 31 με σκοπό την αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων των αντιπρωτοπλαστικών φαρμάκων απροτινίνη, EACA και TXA σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους. Οι άδειες κυκλοφορίας για την απροτινίνη είχαν ανασταλεί όταν είχαν εκφραστεί ανησυχίες για την ασφάλειά της σε προηγούμενη εξέταση το 2007. Από τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής με τίτλο «Διατήρηση του αίματος με χρήση αντιπρωτοπλαστικών: τυχαιοποιημένη δοκιμή σε πληθυσμό καρδιοχειρουργικής επέμβασης» (μελέτη BART) είχε προκύψει ότι, αν και η χρήση της απροτινίνης σχετιζόταν με λιγότερο σοβαρή αιμορραγία σε σύγκριση με οποιονδήποτε εκ των συγκριτών, στους ασθενείς που λάμβαναν απροτινίνη παρατηρήθηκε αύξηση της θνησιμότητας από κάθε αιτιολογία εντός διαστήματος 30 ημερών σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν άλλα φάρμακα. Παρόμοιες ανησυχίες είχαν εκφραστεί και σε κάποιες δημοσιευμένες μελέτες παρατήρησης. Οι άδειες κυκλοφορίας του EACA και του TXA δεν είχαν επηρεαστεί από την αρχική εξέταση του 2007.

Η γνώμη της επιτροπής βασίστηκε σε αρκετές πηγές δεδομένων, περιλαμβανομένων των διαθέσιμων δεδομένων από κλινικές μελέτες, της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας, των αυθόρμητων αναφορών και άλλων δεδομένων που υποβλήθηκαν από κατόχους άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν απροτινίνη, EACA ή TXA. Τον Οκτώβριο του 2011 συνήλθε η επιστημονική συμβουλευτική ομάδα (SAG) της CHMP και η γνώμη της ελήφθη υπόψη από τη CHMP στο πλαίσιο της παρούσας εξέτασης.

Διαφορετικές γνώμες και πορίσματα εκδόθηκαν από τη CHMP για τα τρία αντιπρωτοπλαστικά (απροτινίνη, EACA και TXA). Το παρόν έγγραφο παρουσιάζει τα πορίσματα για την απροτινίνη.

Απροτινίνη

Βάσει των προκαταρκτικών αποτελεσμάτων της μελέτης BART το 2007, καθώς και των ανησυχιών που εκφράστηκαν ακολούθως ορισμένων μελετών παρατήρησης, ανεστάλησαν οι άδειες κυκλοφορίας για την απροτινίνη.

Έκτοτε έχουν καταστεί διαθέσιμα τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης BART, μαζί με εκτεταμένη νέα ανάλυση των δεδομένων της μελέτης. Μετά τη διενέργεια αναλυτικής εξέτασης, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης BART αμφισβητούνται σε μεγάλο βαθμό από αρκετές προσφάτως διαπιστωθείσες σοβαρές μεθοδολογικές ελλείψεις, οι οποίες θεωρήθηκαν κρίσιμες για την εγκυρότητα και ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Στις ελλείψεις περιλαμβάνονταν ο ανεξήγητος αποκλεισμός ασθενών από την ανάλυση, οι υποκείμενες διαφορές στα χαρακτηριστικά αναφοράς μεταξύ των ομάδων μελέτης -οι οποίες δεν ήταν ομοιογενείς παρά την τυχαιοποίηση- και το φαινομενικά χαμηλό επίπεδο ηπαρίνισμού στο σκέλος της απροτινίνης του οποίου αποτέλεσμα θα ήταν η αύξηση του κινδύνου θρομβογονικότητας στη συγκεκριμένη ομάδα.

Με βάση τα τελικά αποτελέσματα και τις νέες αποδείξεις από την επαναληπτική ανάλυση των δεδομένων που εντόπισε τις ελλείψεις της μελέτης οι οποίες ανέκυψαν μετά την οριστικοποίηση της μελέτης BART, η CHMP είναι της άποψης ότι τα εν λόγω δεδομένα δεν είναι αξιόπιστα και δεν μπορούν να ληφθούν υπόψη για τη εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τους καρδιαγγειακούς κινδύνους της απροτινίνης. Συνολικά, η CHMP έκρινε ότι ο σχεδιασμός της μελέτης BART δεν ήταν κατάλληλος για τον αξιόπιστο καθορισμό του κινδύνου θανάτου που συσχετίζεται με την απροτινίνη σε σχέση με το EACA ή το TXA, τα δε αποτελέσματα υψηλότερης θνησιμότητας που παρατηρήθηκαν αρχικά στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με απροτινίνη ίσως να είναι τυχαία. Η CHMP επεσήμανε ότι μετά την αρχική εξέταση το 2007, κατέστησαν διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα, ιδιαίτερα τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης και, ακόμα πιο σημαντικό, τα αποτελέσματα της νέας ανάλυσης της μελέτης BART. Με αυτά τα νέα δεδομένα καθίσταται πλέον εφικτός ο εντοπισμός των βασικών σφαλμάτων της μελέτης BART, τα οποία δεν μπορούσαν να προσδιοριστούν προηγουμένως.

Η CHMP επεσήμανε ότι από τα πορίσματα άλλων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και της μετα-ανάλυσης τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (όταν εξαιρεθεί η μελέτη BART) δεν προκύπτει συσχέτιση μεταξύ της απροτινίνης και της περιεγχειρητικής θνησιμότητας.

Στην αρχική εξέταση του 2007, τα ευρήματα τριών μελετών παρατήρησης ήγειραν επίσης κάποιες ανησυχίες. Τα αποτελέσματα της επαναληπτικής ανάλυσης δύο εξ αυτών των μελετών δεν κατέδειξαν στατιστικά σημαντικό συσχετισμό της θεραπείας με απροτινίνη και του εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς και άλλων καρδιαγγειακών τελικών σημείων. Η τρίτη μελέτη παρατήρησης ήγειρε ζητήματα μεθοδολογίας, καθώς η συμπληρωματική ανάλυση δεν κατέδειξε σημαντικό συσχετισμό μεταξύ της απροτινίνης και της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας σε διάστημα επτά ημερών. Νέες μελέτες παρατήρησης είναι πλέον διαθέσιμες, τα δε αποτελέσματα δείχνουν ότι η απροτινίνη δεν επηρέασε την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα, ενώ μία μελέτη ανέφερε ένα στατιστικά σημαντικό «όφελος» ως προς τη θνησιμότητα για την απροτινίνη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, σε σύγκριση με το ΤΧΑ. Η CHMP επεσήμανε τις αμφιβολίες και εξέφρασε την άποψη ότι η ερμηνεία όλων των διαθέσιμων δεδομένων από μελέτες παρατήρησης είναι περιορισμένη. Η CHMP έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα της απροτινίνης έχει καταδειχθεί σαφώς σε προοπτικές τυχαιοποιημένες δοκιμές και μετα-αναλύσεις κλινικών δοκιμών από όπου προκύπτει ότι η απροτινίνη μειώνει την εμφάνιση μαζικής αιμορραγίας και περιορίζει την ανάγκη μετάγγισης προϊόντων του αίματος και νέας χειρουργικής επέμβασης για την επίσχεση της αιμορραγίας, σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση που απαιτεί καρδιοπνευμονική παράκαμψη (CPB).

Η απροτινίνη ενδείκνυται ήδη ως προφυλακτικό μέσο για τον περιεγχειρητικό περιορισμό της απώλειας αίματος και για τον περιορισμό της ανάγκης μετάγγισης αίματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη στο πλαίσιο χειρουργικής επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα (CABG) οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο απώλειας αίματος ή κίνδυνο να χρειαστούν μετάγγιση αίματος. Οι αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα στον εν λόγω πληθυσμό ασθενών είναι επαρκείς. Ωστόσο, τα νέα διαθέσιμα δεδομένα κατέδειξαν ότι η ένδειξη και άλλα τμήματα των πληροφοριών του προϊόντος χρήζουν αλλαγών προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι γνωστοί κίνδυνοι και οι αμφιβολίες που σχετίζονται με τους εν λόγω κινδύνους. Το προϊόν χρησιμοποιείται πέραν των εγκεκριμένων ενδείξεών του, ενώ διενεργήθηκαν αρκετές δοκιμές, στο πλαίσιο των οποίων διαπιστώθηκαν κίνδυνοι, σε ευρύτερο πληθυσμό ασθενών. Η CHMP έκρινε ότι απαιτείται αναδιτύπωση της ένδειξης προκειμένου να αποσαφηνίζεται ότι το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη στο πλαίσιο μεμονωμένης χειρουργικής επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα, καθώς η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της απροτινίνης σε πιο εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις δεν είναι επαρκώς χαρακτηρισμένη. Επιπλέον, η απροτινίνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ενήλικους ασθενείς (δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για χρήση σε παιδιά) οι οποίοι διατρέχουν «υψηλό κίνδυνο» μείζονος απώλειας αίματος. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η αποτελεσματικότητά μπορεί να ποικίλει ανάλογα με την ηλικία ή ότι η εικόνα ασφάλειας της απροτινίνης θα είναι διαφορετική σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης. Οι πληροφορίες του προϊόντος εξετάστηκαν εκ νέου προκειμένου να προσδιοριστεί ο συμφωνηθείς πληθυσμός-στόχος και να επικαιροποιηθεί το κλινικό σκέλος των πληροφοριών του προϊόντος, καθώς και να διασφαλιστεί ότι οι πληροφορίες προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και τους ασθενείς είναι επικαιροποιημένες. Κατά την εν λόγω αναθεώρηση ελήφθη υπόψη ο έλεγχος ποιότητας των προτύπων εγγράφων.

Η CHMP έκρινε ότι τα υποβληθέντα δεδομένα στο σύνολό τους αποσαφηνίζουν τους κινδύνους που σχετίζονται με την ανεπαρκή παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης της ηπαρίνης που χορηγείται στο πλαίσιο της επέμβασης CABG. Άλλες σημαντικές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια αφορούν τον διαπιστωμένο κίνδυνο παροδικής νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία αποτελεί μια επαρκώς χαρακτηρισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με απροτινίνη. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη θεραπεία ασθενών με γνωστή προϋπάρχουσα ανεπάρκεια και ασθενών που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα τα οποία ενδέχεται να επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία. Οι αναφυλακτικές αντιδράσεις αποτελούν άλλη γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία εμφανίζεται κυρίως μετά από επανάληψη της θεραπείας. Σε περίπτωση επανάληψης της θεραπείας, οι ιατροί πρέπει να γνωρίζουν τον κίνδυνο και να διαχειρίζονται τους ασθενείς τους καταλλήλως. Η CHMP έκρινε ότι όλοι αυτοί οι κίνδυνοι, σε συνδυασμό με τις αβεβαιότητες των πορισμάτων των κλινικών δοκιμών και των μελετών παρατήρησης για τη θνησιμότητα, πρέπει να αποτυπώνονται σε προειδοποιήσεις και συστάσεις στις πληροφορίες του προϊόντος και να συμπεριλαμβάνονται στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου.

Εξετάστηκαν όλοι οι έως τώρα γνωστοί κίνδυνοι της απροτινίνης. Σύμφωνα με τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, δεν υπάρχουν αποδείξεις συσχετισμού μεταξύ της απροτινίνης και της περιεγχειρητικής θνησιμότητας με εξαίρεση τη μελέτη BART. Από τις μελέτες παρατήρησης προέκυψαν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τη θνησιμότητα, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω. Η μείωση στη μείζονα αιμορραγία, η ανάγκη μετάγγισης και ο κίνδυνος νέας επέμβασης λόγω αιμορραγίας κρίνονται σημαντικές κλινικές επιδράσεις της απροτινίνης και, λαμβανομένων υπόψη όλων των δεδομένων σχετικά με τους

γνωστούς κινδύνους, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι σαφώς θετική για τον προσδιορισμένο πληθυσμό ασθενών. Μια νέα επέμβαση λόγω αιμορραγίας συνεπάγεται υψηλό κίνδυνο αυξημένης νοσηρότητας, γεγονός που τονίστηκε ιδιαίτερα από την ομάδα των εξωτερικών εμπειρογνομόνων στους οποίους απευθύνθηκε η CHMP. Η μείωση της ανάγκης νέας επέμβασης μετά από χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα (CABG) που επέδειξε η απροτινίνη θεωρείται ότι αποτελεί όφελος μεγάλης κλινικής σημασίας. Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των δεδομένων, η επιτροπή έκρινε ότι αντικρούεται η προηγούμενη ένδειξη αυξημένης θνησιμότητας που σχετίζεται με τη χρήση της απροτινίνης, υπό την προϋπόθεση ότι η απροτινίνη χορηγείται στον προσδιορισμένο πληθυσμό-στόχο και ότι τηρούνται οι συστάσεις αναφορικά με τη χρήση της. Στο πλαίσιο αυτό, απαιτείται η διενέργεια μιας μελέτης για την εικόνα της χρήσης της απροτινίνης, ειδικότερα ενόψει της σπουδαιότητάς της ως προς την αναστολή της πήξης. Η CHMP έκρινε ότι οι KAK πρέπει να δημιουργήσουν ένα μητρώο για την απροτινίνη στο οποίο θα περιλαμβάνονται τα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επηρεάζονται από την παρούσα εξέταση. Το μητρώο, το οποίο θα είναι υποχρεωτικό για τη χρήση του προϊόντος, θα παρακολουθεί το πρότυπο χρήσης του προϊόντος στις συμμετέχουσες χώρες και θα καταγράφει τις συναφείς πληροφορίες. Μεταξύ των πληροφοριών που πρέπει να συλλεχθούν περιλαμβάνονται ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν απροτινίνη, η ένδειξη για την οποία χορηγείται, τα χαρακτηριστικά των ασθενών, οι παράγοντες κινδύνου και οι συνθήκες χρήσης, καθώς και τα δεδομένα σχετικά με τη μείωση της πηκτικότητας του αίματος με τη χορήγηση ηπαρίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με απροτινίνη. Οι KAK θα υποβάλουν στις εθνικές αρμόδιες αρχές αναθεωρημένο πρωτόκολλο για το μητρώο.

Έχοντας λάβει υπόψη τα έως τώρα διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της απροτινίνης, η CHMP έκρινε ότι υπάρχουν σαφείς αποδείξεις για έναν πληθυσμό ασθενών στους οποίους η αποτελεσματικότητα της συστημικής απροτινίνης υπερτερεί σαφώς των κινδύνων που συνδέονται με αυτήν. Η προτεινόμενη ένδειξη είναι η προφυλακτική χρήση με σκοπό τη μείωση της απώλειας αίματος και της ανάγκης μετάγγισης σε ενήλικους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μείζονος απώλειας αίματος κατά τη διάρκεια μεμονωμένης χειρουργικής επέμβασης καρδιοπνευμονικής παράκαμψης με μόσχευμα (δηλ. χειρουργικής επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα η οποία δεν συνδυάζεται με άλλη καρδιαγγειακή επέμβαση).

Κατά συνέπεια, η επιτροπή ενέκρινε την άρση της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας της απροτινίνης κρίνοντας θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου στην ακόλουθη αναθεωρημένη ένδειξη για την απροτινίνη:

Η απροτινίνη ενδείκνυται για προφυλακτική χρήση με σκοπό τη μείωση της απώλειας αίματος και της ανάγκης μετάγγισης σε ενήλικους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μείζονος απώλειας αίματος κατά τη διάρκεια μεμονωμένης χειρουργικής επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα (δηλ. χειρουργικής επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα η οποία δεν συνδυάζεται με άλλη καρδιαγγειακή επέμβαση).

Η απροτινίνη πρέπει να χορηγείται μόνο κατόπιν προσεκτικής εξέτασης των οφελών και των κινδύνων καθώς και της πιθανότητας χρήσης εναλλακτικών θεραπειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι αποκλίνοσες θέσεις επισυνάπτονται στη γνώμη.

Εγκρίθηκε η έκδοση άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) προκειμένου να παρασχεθούν στους συνταγογράφους πληροφορίες σχετικά με την αναθεώρηση και την επικαιροποίηση των πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια της απροτινίνης.

Λόγοι για την άρση της αναστολής και τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας των προϊόντων που περιέχουν απροτινίνη και παρατίθενται στο παράρτημα I

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, για την απροτινίνη, το αμινοκαπροϊκό οξύ και το τρανεξαμικό οξύ (βλ. παράρτημα I).
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα δεδομένα που παρασχέθηκαν από τους ΚΑΚ γραπτώς, όπως και στο πλαίσιο προφορικών εξηγήσεων, περιλαμβανομένων των δεδομένων από βιβλιογραφικές επισκοπήσεις και της εισήγησης μιας επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας.
- Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και τις μελέτες παρατήρησης υποστηρίζουν τη χρήση της απροτινίνης για την επίσχεση μαζικής αιμορραγίας και τον περιορισμό της ανάγκης μετάγγισης προϊόντων αίματος και νέας επέμβασης λόγω αιμορραγίας.
- Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα δεδομένα της μελέτης BART και η ένδειξη αυξημένης θνησιμότητας που σχετίζεται με την απροτινίνη σε σύγκριση με το EACA και το ΤΧΑ δεν θεωρούνται αξιόπιστα, με βάση το σύνολο των επί του παρόντος διαθέσιμων αποδείξεων μετά την εξέταση της απροτινίνης που διενεργήθηκε το 2007, περιλαμβανομένων των πιο πρόσφατων μελετών παρατήρησης, της νέας ανάλυσης των δεδομένων της μελέτης BART και των βασικών σφαλμάτων της μελέτης που εντοπίστηκαν, και λαμβάνοντας υπόψη την εισήγηση της επιτροπής SAG. Η CHMP επεσήμανε ότι μετά την αρχική εξέταση το 2007 κατέστησαν διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα, όπως νέες μελέτες παρατήρησης, τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης BART και, ακόμα πιο σημαντικό, νέες αναλύσεις της μελέτης BART. Τα νέα αυτά δεδομένα επιτρέπουν πλέον τον εντοπισμό των βασικών σφαλμάτων της μελέτης BART, κάτι το οποίο δεν ήταν εφικτό προηγουμένως.
- Η επιτροπή έκρινε ότι από τις διαθέσιμες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και από τη μετα-ανάλυση των κλινικών δοκιμών (όταν εξαιρεθεί η μελέτη BART) δεν προκύπτει συσχέτιση μεταξύ της απροτινίνης και της περιεχειρητικής θνησιμότητας. Από τη μελέτη BART δεν προκύπτουν αξιόπιστα συμπεράσματα για τους καρδιαγγειακούς κινδύνους, λόγω αρκετών σοβαρών μεθοδολογικών ζητημάτων που εντοπίστηκαν. Επιπλέον, τα αποτελέσματα των μελετών παρατήρησης είναι αντικρουόμενα.
- Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των δεδομένων, η επιτροπή έκρινε ότι αντικρούεται η προηγούμενη ένδειξη αυξημένης θνησιμότητας που σχετίζεται με τη χρήση της απροτινίνης, υπό την προϋπόθεση ότι το φάρμακο χορηγείται στον προσδιορισμένο πληθυσμό-στόχο των ενήλικων ασθενών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μείζονος απώλειας αίματος κατά τη διάρκεια μεμονωμένης χειρουργικής επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα (CABG) και τηρούνται οι συστάσεις για τη χρήση του.
- Η επιτροπή έκρινε ότι οι πληροφορίες προϊόντος πρέπει να επικαιροποιηθούν ώστε να διασφαλιστεί ότι οι πληροφορίες που παρέχονται προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και τους ασθενείς είναι επίκαιρες. Στις πληροφορίες προϊόντος πρέπει να περιλαμβάνονται συστάσεις περί κατάλληλης παρακολούθησης της αντιπηκτικής επίδρασης της ηπαρίνης που χορηγείται στο πλαίσιο της διαδικασίας CABG. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και στην πιθανή εμφάνιση αναφυλακτικών αντιδράσεων. Όλοι οι κίνδυνοι πρέπει να αποτυπώνονται στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνων. Επιπλέον, οι ΚΑΚ φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν απροτινίνη πρέπει να καταρτίσουν ένα μητρώο πληροφοριών σχετικά με την εικόνα της χρήσης της απροτινίνης. Ο περιορισμός της διανομής της απροτινίνης μπορεί να επιτευχθεί με τη διάθεση της απροτινίνης μόνο σε κέντρα όπου πραγματοποιούν χειρουργικές επεμβάσεις καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και τα οποία δεσμεύονται να μετέχουν στο μητρώο.

Κατά συνέπεια, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της απροτινίνης είναι θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, υπό την προϋπόθεση ότι η ένδειξη θα αναθεωρηθεί ως εξής:

προφυλακτική χρήση με σκοπό τη μείωση της απώλειας αίματος και της ανάγκης μετάγγισης σε ενήλικους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μείζονος απώλειας αίματος κατά τη διάρκεια μεμονωμένης χειρουργικής επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα (δηλ. χειρουργικής επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα η οποία δεν συνδυάζεται με άλλη καρδιαγγειακή επέμβαση). Η απροτινίνη πρέπει να χορηγείται μόνο κατόπιν προσεκτικής εξέτασης των οφελών και των κινδύνων καθώς και της πιθανότητας χρήσης εναλλακτικών θεραπειών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Βάσει των παραπάνω, η επιτροπή εισηγήθηκε την άρση της αναστολής και την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν απροτινίνη και αναφέρονται στο παράρτημα I, για τα οποία οι τροποποιήσεις των πληροφοριών προϊόντος περιγράφονται στο παράρτημα III της γνώμης.

Τα επιστημονικά πορίσματα και οι λόγοι για την άρση της αναστολής και την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας παρατίθενται στο παράρτημα II της γνώμης.

Οι όροι για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος, οι οποίοι πρόκειται να εφαρμοστούν από τα κράτη μέλη, παρατίθενται στο παράρτημα IV της γνώμης.