

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно окончателния доклад от наложеното неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS) за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното вещество аprotинин за интравенозно приложение, и засегнат(и) от окончателния доклад от PASS, научните заключения, са както следва:

ПРУ е представил окончателния доклад от проучването, версия 1.0 от 08 януари 2021 г., актуализирана на 31 май 2021 г, за категория 1 неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS), наложено като условие на разрешението за употреба на аprotинин. Регистърът на пациентите от държавите в Северна Европа, на които е приложен аprotинин, (Nordic Aprotinin Patient Registry, NAPaR) е многоцентрово, неинтервенционално проучване с активно наблюдение чрез регистър на експозицията при пациенти, което има за цел, освен друго, да определи честотата на проблеми с безопасността, свързани с действителната употреба на аprotинин.

Резултатите от NAPaR проучването са до голяма степен в съответствие с известния профил на безопасност на аprotинин, прилаган при одобрените показания, а за отразяване на тези резултати се предлага актуализация на продуктовата информация. Въпреки това наблюдаваната широка употреба извън одобрените показания (75% употреба на аprotинин при процедури, различни от iCABG, и 70% употреба при нисък или умерен риск от кървене) независимо от ограниченото разпространение в регистъра, е повод за съображения. Липсата на достатъчно информация (разбиране, че медицинската необходимост е при високорискови пациенти, подложени на сърдечни операции, или пациенти, подложени на сложни високорискови сърдечни операции) е едно от възможните обяснения за липсата на придържане към продуктовата информация.

Предвид съображенията, породени от широката употреба на аprotинин извън одобрените показания, докладващият член на PRAC счита за необходимо да се сведе риска до минимум и да се уведомят медицинските специалисти, че съотношението полза/риск на аprotинин не е установено за показания извън разрешението за употреба. Трябва да бъдат разпространени обучителни материали, които включват важни данни за рисковете, свързани с употребата на аprotинин, както и информация за неустановената роля на аprotинин при риск от смъртност и тежки кръвоизливи при употреба извън одобрените показания. Целта на обучителните материали е да се осигури предписването на аprotинин в съответствие с одобрените показания. Предложено е включването на придружаващо писмо към обучителните материали, но това трябва да бъде съгласувано с националните агенции. В актуализираните планове за управление на риска трябва да бъде включена оценка на ефикасността на мерките за свеждане на риска до минимум, а резултатите трябва да бъдат обсъдени в периодичните актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ).

Ето защо, с оглед на наличните данни относно окончателния доклад от PASS, докладващият член на PRAC счита, че е необходима актуализирана обучителна програма с цел намаляване на употребата извън одобрените показания на аprotинин за интравенозно приложение и информиране на медицинските специалисти за неговите основни рискове и как да се осигури адекватна антикоагулация по време на неговата употреба. Има основания за последваща актуализация на плана за управление на риска. Препоръчва се актуализиране на продуктовата информация.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за резултатите от проучването на лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното вещество аprotинин за интравенозно приложение, и засегнати от окончателния доклад от PASS, CMDh счита, че съотношението полза/риск за посочения(ите) по-горе лекарствен(и) продукт(и), е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CMDh достигна до становището, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, засегнати от този PASS, трябва да бъде(ат) изменено(и).

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан)

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

Може да се обмисли използването на подходящ тест за апротинин-специфични IgG антитела преди приложението на апротинин, **ако такъв е наличен** (виж т. 4.3).

...

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лабораторен мониторинг на антикоагулацията по време на кардиопулмонален байпас

Апротинин не е хепарин-съхраняващо средство и поддържането на адекватна антикоагулация с хепарин е важно при лечение с апротинин. Повишаването на парциалното тромбoplastиново време (РТТ) и целият активираното време на съсирване (Celite АСТ) е очаквано при пациенти, лекувани с апротинин по време на операция и в часовете след операцията. Поради това парциалното тромбoplastиново време (РТТ) не трябва да се използва за поддържане на адекватна антикоагулация с хепарин. При пациенти, подложени на кардиопулмонален байпас на лечение с

апротинин, се препоръчва един от следните три метода за поддържане на адекватна антикоагулация: активирано време на съсирване (АСТ), фиксирано дозиране на хепарин или титриране на хепарин (вж. по долу). Ако активираното време на съсирване (АСТ) се използва за

поддържане на адекватна антикоагулация, при наличие на апротинин се препоръчват минимално целият активирано време на съсирване от 750 секунди или каолин активирано време на съсирване от 480 секунди, независимо от ефектите на разреждане на кръвта и хипотермия.

Допълнително пояснение за употребата при екстракорпорално кръвообращение

При пациенти, подложени на кардиопулмонален байпас на лечение с апротинин, за поддържане на адекватна антикоагулация се препоръчва един от следните методи:

* Активирано време на съсирване (АСТ)

АСТ не е стандартизиран коагулационен тест и различните варианти на теста се повлияват по различен начин от наличието на апротинин. Тестът се повлиява допълнително от променливите ефекти на разреждане и от температурата на пациента по време на кардиопулмоналния байпас. Наблюдавано е, че каолин активираното време на съсирване не се повишава в същата степен от апротинин, както диатомит активираното (целит) време на съсирване. Независимо от разликите в протоколите, при наличие на апротинин се препоръчва минимално целият активирано време на съсирване от 750 секунди или каолин активирано време на съсирване от 480 секунди, независимо от ефектите на разреждане на кръвта и хипотермия. Консултирайте се с производителя на теста за активирано време на съсирване относно интерпретирането на резултата от изследването при наличие на апротинин.

* Фиксирана доза хепарин

Стандартната натоварваща доза хепарин, приложена преди канюлирането на сърцето, плюс количеството хепарин, добавено към обема на основния разтвор на системата за кардиопулмонален

байпас, трябва да бъде най-малко на 350 IU/kg. Допълнително количество хепарин трябва да се приложи в схема с фиксирана доза според теглото на пациента и продължителността на

кардиопулмоналния байпас.

* Определяне на нивата на хепарин

За измерване на нивата на хепарин може да се използва протамин-титрационният метод, който не се влияе от апротинин. Трябва да се направи оценка на отговора на дозата хепарин, чрез титриране с протамин, преди приложението на апротинин, за да бъде определена натоваращата доза хепарин. Допълнителното количество хепарин трябва да бъде приложено въз основа на нивата хепарин, измерени чрез титриране с протамин. Нивата на хепарин по време на байпас не трябва да спадат под 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) или под нивото, показано чрез тестване на отговора на дозата хепарин, преди приложението на апротинин.

Парциалното тромбластиново време (РТТ) и активираното парциално тромбластиново време (аРТТ) са сходни и стават неизмерими при високи дози хепарин. Поради това аРТТ и РТТ не трябва да се използват за проследяване на антикоагулацията с хепарин при пациенти, които са подложени на операция за поставяне на кардиопулмонален байпас.

При пациенти, подложени на операция за поставяне на кардиопулмонален байпас, които са на лечение с апротинин, за поддържане на адекватна антикоагулация се препоръчва един от следните методи:

- 1. Трябва да се обмисли индивидуализиран подход при използване на хепарин и протамин, за да се сведат до минимум постоперативните нарушения на коагулацията и усложненията, свързани с кървене, при сърдечни операции с кардиопулмонален байпас. Индивидуализираният подход при използване или титриране на хепарин се определя въз основа на компютърни системи за дозиране на хепарин, измерване на анти-Ха активността или измерване на хепарина в кръвта, в допълнение към определяне на активираното време на съсирване (АСТ). Измерването на анти-Ха активността и измерванията на хепарина не се повлияват от апротинин и трябва да се провеждат при спазване на указанията на производителя на теста.**
- 2. При липсата на устройства за индивидуално дозиране на хепарин се препоръчва периодично провеждане на тестове за АСТ, съгласно протоколите на лечебното заведение, и дозите хепарин трябва да се предписват съобразно това. Необходимото таргетно АСТ зависи от вида на активатора и използваното оборудване. При пациенти на лечение с апротинин по време на операцията и в часовете след нея се очаква повишаване на АСТ при използване на каолин и целит. При пациенти, подложени на кардиопулмонален байпас, на лечение с апротинин, за поддържане на антикоагулацията се препоръчва минимално целит-активирано време на съсирване 750 секунди или каолин-активирано време на съсирване 480 секунди, независимо от ефектите на хемодилуция и хипотермия. Тестове за АСТ, при които се използва смес от активатори, трябва да се провеждат съгласно указанията на производителя на теста.**

Употреба на протамин

Тъй като тестът с протамин не се повлиява от апротинин, при пациенти, лекувани с апротинин, неутрализирането на хепарина с протамин след приключване на процедурата за кардиопулмонален байпас трябва да е въз основа или на фиксирано отношение към количеството

на приложения хепарин или да се контролира с протамин титрационен метод **се провежда съгласно указанията на производителя на теста.**

Важно: ~~апротинин не е хепарин съхраняващо средство.~~

...

Бъбречно увреждане

Резултатите от последните **предходни** обсервационни проучвания показват, че апротинин може да отключи бъбречна дисфункция, особено при пациенти с предшестваща такава. Анализ на всички сборни плацебо-контролирани изпитвания при пациенти, подложени на операция за коронарен артериален байпас (CABG), показва увеличаване на стойностите на серумния креатинин над 0,5 mg/dl над изходното ниво при пациенти, лекувани с апротинин (вж. точка 5.1).

~~Затова се препоръчва внимателна оценка на съотношението риск/полза преди приложение на апротинин при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция или при такива с рискови фактори (като напр. съпътстващо лечение с аминокликозиди).~~

Съобщава се за повишена честотата на бъбречна недостатъчност и смъртност, в сравнение с възрастово съпоставими исторически контроли, при пациенти, лекувани с апротинин, подложени на кардиопулмонален байпас с дълбок хипотермичен циркулаторен арест при операция на торакалната аорта. Трябва да се осигури адекватна антикоагулация с хепарин (вж. също по-горе).

Затова се препоръчва внимателна оценка на съотношението полза/риск преди приложение на апротинин при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция или при такива с рискови фактори (като напр. съпътстващо лечение с аминокликозиди).

Смъртност

Информация за смъртността при рандомизирани клинични изпитвания е представена в точка 5.1.

...

Публикация на Fergusson et al през 2008 г. анализира данните от рандомизирано контролирано клинично изпитване: консервиране на кръв при използване на антифибринолитици в рандомизирано изпитване (BART), и съобщава за по-висока честота на смъртност при пациенти, лекувани с апротинин, в сравнение с лекуваните с транексамова киселина или аминокaproнова киселина.

...

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Апротинин има дозозависим инхибиторен ефект върху действието на тромболитичните средства, като стрептокиназа, урокиназа, алтеплаза (r-tPA). **Трябва да се обърне специално внимание на коагулацията при пациенти, които получават тромболитични средства, за които е известно, че са таргети на апротинин.**

Апротинин може да отключи бъбречна дисфункция, особено при пациенти с предшестваща такава. **Лекарства със силен нефротоксичен ефект (като аминокликозиди и инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система)** са рисков фактор за бъбречна дисфункция. **Трябва да се обърне специално внимание за предпазването на бъбреците при едновременна експозиция на пациенти на апротинин и на други лекарства, които могат да отключат бъбречна дисфункция.**

...

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на аprotинин е оценена в повече от четиридесет и пет проучвания от фаза II и фаза III, включващи над 3800 пациенти, с експозиция на аprotинин. Нежелани лекарствени реакции са установени при около общо 11% от лекуваните с аprotинин пациенти. Най-сериозната нежелана лекарствена реакция е миокарден инфаркт. **Безопасността на аprotинин е проследена в NAPaR между февруари 2016 г. и ноември 2020 г. Изчислената честота на нежелани лекарствени реакции при включените 6 682 пациенти е 1,1%.** Нежеланите лекарствени реакции трябва да се интерпретират в рамките на хирургичното лечение.

Резюме на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) на база всички плацебо-контролирани клинични изпитвания с аprotинин, подредени по категории по честота на CIOMS III (аprotинин n=3 817 и плацебо n=2 682; състояние към: април 2005), **и въз основа на NAPaR** са изброени в таблицата по-долу:

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

Стандартни системно-органични класове по MedDRA	<u>Чести</u> $\geq 1/100$ до $< 1/10$	<u>Нечести</u> $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	<u>Редки</u> $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$	<u>Много редки</u> $< 1/10\ 000$
Нарушения на имунната система		Алергична реакция Анафилактична/анафилактоидна реакция	Алергична реакция Анафилактична/анафилактоидна реакция	Анафилактичен шок (потенциално животозастрашаващ)
Нарушения на кръвта и лимфната система				Дисеминирана вътресъдова коагулация Коагулопатия
Сърдечни нарушения		Миокардна исхемия Коронарна оклузия/ тромбоза Инфаркт на миокарда Перикарден излив		
Съдови нарушения		Тромбоза, емболичен инсулт	Артериална тромбоза (и съответните специфични органи прояви, които могат да се появят в жизненоважни органи, като бъбреци, бели дробове или	Белодробен емболизъм

			мозък), Белодробен емболизъм	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Олигурия, остро бъбречно увреждане остра-бъбречна недостатъчност, бъбречна тубуларна некроза		
Общи нарушения или ефекти на мястото на приложение				Реакции на мястото на инжектиране и инфузия (Тромбо-)флебит на мястото на инфузията
Изследвания	Повишен креатинин в кръвта			

* НЛР от постмаркетингови съобщения са дадени в подчертан курсив

...

5.1 Фармакодинамични свойства

...

Регистърът на пациенти от държавите в Северна Европа, на които е приложен аprotинин, (NAPaR) е многоцентрово, неинтервенционално постмаркетингово проучване с активно наблюдение, което има за цел, освен други резултати, да определи честотата на проблеми с безопасността. Подгрупа от 1 384 пациенти, подложени на отделна операция за коронарен артериален байпас (iCABG), е лекувана с аprotинин. Вътреболничната смъртност е била 1,3% (95% CI: 0,73%, 1,96%). Случаите на миокарден инфаркт и тромбоемболия (ТЕЕ) са съответно 0,9% (95% CI: 0,39%, 1,39%) и 2,5% (95% CI: 1,63%, 3,28%). Случаи на бъбречна дисфункция (следоперативно повишение на серумния креатинин >0,5 mg/dL) и бъбречна недостатъчност (следоперативно повишаване на серумния креатинин >2,0 mg/dL) са наблюдавани съответно при 2,7% (95% CI: 1,82%, 3,55%) и 0,15% (95% CI: 0,02%, 0,54%). В рамките на 24 часа след процедурата 1,3% (95% CI: 0,73%, 1,96%) от пациентите са били подложени на реекплорация поради кървене. При сравнение с исторически контроли от литературата, находките от NAPaR по същество са в съответствие с известния профил на безопасност на аprotинин при одобреното показание.

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтрият текст е задраскан)

4. Възможни нежелани реакции

...

Други нежелани реакции включват:

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 пациенти

- **Отклонения в резултатите от изследване на бъбречната функция (повишен креатинин в кръвта)**

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 пациенти

- гръдна болка (миокардна исхемия, коронарно запушване/тромбоза), сърдечен пристъп (инфаркт на миокарда)
- изтичане на течност в кухината около сърцето (перикарден излив)
- кръвен съсирек (тромбоза)
- **Намалено или прекъснато кръвоснабдяване на мозъка (инсулт)**
- бъбречно заболяване (остра бъбречно увреждане, бъбречна тубуларна некроза)
- отделяне на по-малко урина от нормалното
- **Остра алергична реакция (анафилактична/анафилактоидна реакция)**

Редки: могат да засегнат до 1 на 1000 пациенти

- кръвен съсирек в кръвоносните съдове (артерии)
- **кръвен съсирек в белите дробове (белодробен емболизъм)**
- ~~Остра алергична реакция (анафилактична/анафилактоидна реакция)~~

Много редки: могат да засегнат до 1 на 10 000 пациенти

- подуване на кожата на и около мястото на инжектиране (реакции на мястото на инжектиране и инфузия, (тромбофлебит на мястото на инфузия)
- ~~кръвен съсирек в белите дробове (белодробен емболизъм)~~
- тежко нарушение на кръвосъсирването, което води до увреждане на тъканите и кръвене (дисеминирана вътресъдова коагулация)
- неспособност на кръвта да се съсирва и сгъстява нормално (коагулопатия)
- тежък алергичен шок (анафилактичен шок), който е потенциално животозастрашаващ.

Приложение III
Условия на разрешението(ята) за употреба

Промени, които трябва да се направят в условията на разрешението(ята) за употреба на лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното вещество апротинин за интравенозно приложение, засегнат(и) от окончателния доклад на наложеното неинтервенционално посмаркетингово проучване за безопасност (PASS).

Притежателят на разрешението(ята) за употреба променя следното(ите) условие(я) (новият текст е **подчертан и удебелен**).

Условията за притежателят(ите) на разрешения за употреба за пряко съобщение до медицинските специалисти (ПСМС), регистър и ограничено разпространение се заменят от условието(ята) по-долу, което(ито) трябва да се изпълни(ят) в посочения срок:

Притежателят на разрешението за употреба трябва да представи в срок до 6 месеца съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение, както и други аспекти на програмата, на националните компетентни органи за одобрение.

Обучителната програма има за цел да намали употребата извън одобрените показания на апротинин за интравенозно приложение и да обучи медицинските специалисти по отношение на неговите основни рискове и как да се осигури адекватна антикоагулация по време на неговата употреба.

Във всяка държава членка, където апротинин за интравенозно приложение е пуснат на пазара, ПРУ трябва да гарантира, че всички медицински специалисти, които се очаква да предписват, отпускат или използват апротинин, имат достъп до/са снабдени със следния обучителен пакет:

Обучителен материал за лекаря:

- **Кратка характеристика на продукта**
- **Ръководство за медицински специалисти (когато е приложимо, с придружително писмо), което съдържа следните основни елементи:**
 - **Съотношението полза/риск на апротинин не е установено за показания извън одобрените. Продължава да е налице несигурност за ролята на апротинин при риска от смъртност и тежък кръвоизлив при употреба извън одобрените показания, поради което апротинин не трябва да се използва при комбинация от операция за коронарен артериален байпас и друга сърдечносъдова операция.**
 - **Основните рискове, свързани с употребата на апротинин, и важността от адекватното наблюдение на антикоагулацията при пациенти, които получават апротинин.**

Освен това ПРУ, които имат наличен ПУР, трябва да представят на своя национален компетентен орган актуализиран ПУР в срок до шест месеца, с цел да се включат следните въпроси:

- **Посочените по-горе актуализации**
- **Оценка на ефективността на информационния материал за лекаря**
- **Цялостна актуализация на ПУР**

Приложение IV

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юли 2023 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	20 декември 2023 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	20 януари 2024 г.