

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se závěrečné zprávy uložené neintervenční studie PASS pro léčivý přípravek obsahující léčivou látku intravenózní aprotinin a dotčenou závěrečnou zprávu PASS byly přijaty tyto vědecké závěry:

Držitel rozhodnutí o registraci předložil závěrečnou zprávu o studii verze 1.0 ze dne 08.01.2021, aktualizovanou dne 31.05.2021, pro neintervenční studii PASS kategorie 1, která byla uložena jako podmínka pro registraci aprotininu. Severský registr pacientů užívajících aprotinin (Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR)) je multicentrická neintervenční studie s aktivním sledováním prostřednictvím registru expozice pacientů, jejímž cílem je mimo jiné zhodnotit výskyt bezpečnostních situací spojených s používáním aprotininu v reálné praxi.

Výsledky NAPaR jsou v zásadě v souladu se známým bezpečnostním profilem aprotininu při použití ve schválené indikaci a navrhuje se aktualizace informací o přípravku, které by tyto výsledky zohlednily. Nicméně rozsáhlé off-label použití (75 % použití aprotininu při jiných zákrocích než iCABG a 70 % použití při nízkém nebo středním riziku krvácení) pozorované v registru navzdory omezené distribuci vyvolává obavy. Jako možné vysvětlení nedodržování informací o přípravku se nabízí nedostatečná informovanost (vnímaná lékařská potřeba u vysoce rizikových pacientů podstupujících kardiochirurgické operace nebo u pacientů podstupujících komplexní kardiochirurgické operace s vysokým rizikem).

Vzhledem k obavám vyvolaným rozsáhlým používáním aprotininu mimo registraci považuje zpravodaj výboru PRAC za nezbytné minimalizovat riziko a informovat zdravotnické pracovníky, že poměr přínosů a rizik aprotininu nebyl stanoven pro žádnou indikaci mimo registrovanou indikaci. Má být distribuován edukační materiál, který bude obsahovat klíčové informace týkající se rizik spojených s používáním aprotininu a informace o nejistotách ohledně role aprotininu při riziku úmrtí a závažného krvácení při použití mimo podmínek registrace. Účelem edukačních materiálů je zajistit, aby předepisování aprotininu bylo v souladu se schválenou indikací. Je navržen průvodní dopis, který bude edukační materiál doprovázet, ale má být odsouhlasen s národními agenturami. Hodnocení účinnosti RMM má být zahrnuto do aktualizace RMP a výsledky mají být projednány ve zprávách PSUR.

S ohledem na dostupné údaje týkající se závěrečné zprávy studie PASS se proto zpravodaj výboru PRAC domnívá, že je zapotřebí aktualizovaný edukační program, jehož cílem je omezit používání intravenózního aprotininu mimo schválenou registraci a informovat zdravotnické pracovníky o jeho hlavních rizicích a o tom, jak zajistit adekvátní antikoagulaci během jeho používání. Opodstatněná je pak následná aktualizace plánu řízení rizik. Doporučuje se aktualizace informací o přípravku.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se výsledků studie pro léčivý přípravek (léčivé přípravky) obsahující účinnou látku intravenózní aprotinin, kterého se týká závěrečná zpráva PASS, zastává CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik výše uvedeného léčivého přípravku (uvedených léčivých přípravků) zůstává nezměněn po provedení navrhovaných změn v informacích o přípravku.

CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků, kterých se týká tato závěrečná zpráva PASS.

Příloha II

Změny v informacích o přípravku u léčivého přípravku (léčivých přípravků) registrovaného na vnitrostátní úrovni

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text podtržený a zvýrazněný tučně, vymazaný text přeškrtnutý)

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování:

Před podáním aprotininu lze zvážit provedení vhodného testu na specifické IgG protilátky proti aprotininu, **pokud je k dispozici** (viz bod 4.3).

...

4.4 Zvláštní upozornění a bezpečnostní opatření pro použití

Laboratorní sledování antikoagulace během kardiopulmonálního bypassu

Aprotinin není heparin šetřící látka a je důležité, aby byla během léčby aprotininem zachována adekvátní antikoagulace heparinem. U pacientů léčených aprotininem se během operace a během několika hodin po operaci očekává zvýšení parciálního tromboplastinového času (PTT) a celitem aktivovaného času srážení krve (Celitem ACT). Proto se parciální tromboplastinový čas (PTT) nemá používat k udržení adekvátní antikoagulace heparinem. U pacientů podstupujících kardiopulmonální bypass s léčbou aprotininem se k udržení adekvátní antikoagulace doporučuje jedna ze tří metod: Aktivovaný čas srážení (ACT), fixní dávkování heparinu nebo titrace heparinu (viz níže). Pokud se k udržení adekvátní antikoagulace používá aktivovaný čas srážení (ACT), doporučuje se v přítomnosti aprotininu minimální celit- ACT 750 sekund nebo kaolin- ACT 480 sekund, nezávisle na účincích hemodiluce a hypotermie.

Další upozornění k použití s mimotělním oběhem

U pacientů podstupujících kardiopulmonální bypass s léčbou aprotininem se k udržení adekvátní antikoagulace doporučuje jedna z následujících metod:

** Aktivovaný čas srážení (ACT)*

ACT není standardizovaný koagulační test a různé formulace testu jsou přítomností aprotininu různě ovlivněny. Test je dále ovlivněn proměnlivými účinky ředění a teplotou během kardiopulmonálního bypassu. Bylo zjištěno, že ACT na bázi kaolinu se nezvyšuje v takové míře působením aprotininu jako ACT na bázi diatomitické zeminy (celitu). Ačkoli se protokoly liší, doporučuje se v přítomnosti aprotininu minimální celitová ACT 750 sekund nebo kaolinová ACT 480 sekund, nezávisle na účincích hemodiluce a hypotermie. Ohledně interpretace testu v přítomnosti aprotininu se poraďte s výrobcem testu ACT.

** Fixní dávkování heparinu*

Standardní nasycovací dávka heparinu podaná před kanylací srdce a množství heparinu přidané do základního objemu kardiopulmonálního bypassu má činit nejméně 350 IU/kg. Další heparin má být podáván ve fixním dávkovacím režimu podle hmotnosti pacienta a délky trvání kardiopulmonálního bypassu.

** Stanovení hladiny heparinu*

K měření hladiny heparinu lze použít titraci protaminem, což je metoda, která není ovlivněna aprotininem. Před podáním aprotininu má být provedena reakce na dávku heparinu, hodnocená pomocí titrace protaminem, aby se určila nasycovací dávka heparinu. Další heparin má být podáván na základě hladin heparinu změřených titrací protaminem. Hladiny heparinu během bypassu nemají klesnout pod 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) nebo pod hladinu určenou testováním závislosti dávky heparinu provedeným před podáním aprotininu.

Parciální tromboplastinový čas (PTT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT) jsou podobné a při vysokých dávkách heparinu se stávají neměřitelnými. Proto se APTT a PTT nemají

používat k monitorování antikoagulace heparinem u pacientů podstupujících kardiopulmonální bypass.

U pacientů podstupujících kardiopulmonální bypass s léčbou aprotininem se k udržení adekvátní antikoagulace doporučuje jedna z následujících metod:

1. Při kardiochirurgických operacích s kardiopulmonálním bypasse (CPB) je třeba zvážit individuální podávání heparinu a protaminu, aby se snížily pooperační koagulační abnormality a krvácivé komplikace. Individuální nastavení léčby nebo titrace heparinu je založena na počítačových systémech dávkování heparinu, měření anti-Xa nebo měření heparinu v krvi kromě aktivovaného času srážení (ACT). Měření anti-Xa a měření heparinu v krvi nejsou aprotininem ovlivněna a mají být prováděna podle upozornění výrobce testu.
2. Vzhledem k absenci individuálních nástrojů pro dávkování heparinu se doporučuje provádět testy ACT v pravidelných intervalech na základě protokolů zdravotnického zařízení a podle toho podávat dávky heparinu. Požadovaná cílová hodnota ACT závisí na typu použitého aktivátoru a vybavení. U pacientů léčených aprotininem se očekává zvýšení kaolinového a celitového ACT během operace a několika hodin po operaci. U pacientů podstupujících kardiopulmonální bypass s léčbou aprotininem se k udržení antikoagulace doporučuje minimální celitový ACT 750 sekund nebo kaolinový ACT 480 sekund, a to nezávisle na účincích hemodiluce a hypotermie. Testy ACT s použitím směsi aktivátorů mají být prováděny podle upozornění výrobce testu.

Podávání protaminu

Protože protaminový test není ovlivněn aprotininem, neutralizace heparinu protaminem po ukončení kardiopulmonálního bypassu má být provedena založena buď na pevném poměru k množství aplikovaného heparinu, nebo kontrolována metodou titrace protaminu podle pokynů výrobce testu.

Důležité: aprotinin není heparin šetřící látka.

...

Porucha funkce ledvin

Výsledky ~~nedávných~~ předchozích observačních studií naznačují, že aprotinin může vyvolat renální dysfunkci, zejména u pacientů s již existující renální dysfunkcí. Analýza všech souhrnných placebem kontrolovaných studií u pacientů podstupujících koronární bypass (CABG) zjistila u pacientů léčených aprotininem zvýšení hodnot sérového kreatininu >0,5 mg/dl nad výchozí hodnotu (viz bod 5.1).

~~Před podáním aprotininu pacientům s již existující poruchou funkce ledvin nebo pacientům s rizikovými faktory (např. souběžná léčba aminoglykosidy) se proto doporučuje pečlivě zvážit poměr rizik a přínosů.~~

U pacientů léčených aprotininem podstupujících kardiopulmonální bypass s hlubokou hypotermickou zástavou oběhu během operace hrudní aorty bylo zaznamenáno zvýšení selhání ledvin a úmrtnosti ve srovnání s věkově odpovídajícími historickými kontrolami. ~~Musí být zajištěna adekvátní antikoagulace heparinem (viz také výše).~~

Před podáním aprotininu pacientům s již existující poruchou funkce ledvin nebo pacientům s rizikovými faktory (např. souběžná léčba aminoglykosidy) se proto doporučuje pečlivě zvážit poměr rizik a přínosů.

Mortalita

Informace o mortalitě z randomizovaných klinických studií jsou uvedeny v bodě 5.1.

...

Publikace Fergussona a kol. z roku 2008 analyzovala údaje z randomizované kontrolované studie Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART) a uvádí vyšší mortalitu u pacientů léčených aprotininem ve srovnání s pacienty léčenými kyselinou tranexamovou nebo kyselinou aminokapronovou.

...

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aprotinin má na dávce závislý inhibiční účinek na účinek trombolytických látek, např. streptokinázy, urokinázy, alteplázy (r-tPA). **Zvláštní pozornost je třeba věnovat koagulaci u pacientů, kteří dostávají aktivní trombolytické látky, o nichž je známo, že jsou cílem aprotininu.**

Porucha funkce ledvin může být vyvolána aprotininem, zejména u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin. **Léčiva se silným nefrotoxickým profilem (např. aminoglykosidy a inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron) jsou rizikovým faktorem pro vznik renální dysfunkce. Zvláštní pozornost ochraně ledvin je třeba věnovat při expozici pacientů aprotininu a také jiným léčivým přípravkům, které by mohly vyvolat dysfunkci ledvin.**

...

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost aprotininu byla hodnocena ve více než 45 studiích fáze II a fáze III zahrnujících více než 3 800 pacientů vystavených aprotininu. Celkem se nežádoucí účinky vyskytly přibližně u 11 % pacientů léčených aprotininem. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem byl infarkt myokardu. **Bezpečnost aprotininu byla v NAPaR sledována od února 2016 do listopadu 2020. Z celkového počtu 6 682 zařazených pacientů byl výskyt nežádoucích účinků 1,1 %.** Nežádoucí účinky je třeba interpretovat v rámci chirurgického prostředí.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky založené na všech placebem kontrolovaných klinických studiích s aprotininem seřazených podle kategorií frekvence dle CIOMS III (aprotinin n=3 817 a placebo n=2 682; stav: duben 2005) **a na základě NAPaR** jsou uvedeny v následující tabulce:

Není známo: z dostupných údajů nelze určit.

Třída orgánových systémů dle MedDRA	<u>Časté</u> $\geq 1/100$ až $< 1/10$	<u>Méně časté</u> $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	<u>Vzácné</u> $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	<u>Velmi vzácné</u> $< 1/10\ 000$
Poruchy imunitního systému		<u>Alergická reakce</u> <u>Anafylaktická / anafylaktoidní reakce</u>	Alergická reakce Anafylaktická / anafylaktoidní reakce	Anafylaktický šok (potenciálně život ohrožující)
Poruchy krve a lymfatického systému				Diseminovaná intravaskulární koagulace Koagulopatie

Srdeční poruchy		Ischemie myokardu Okluze/ trombóza koronárního řečiště Infarkt myokardu Perikardiální výpotek		
Cévní poruchy		Trombóza, <u>embolická mozková příhoda</u>	Arteriální trombóza (a její orgánově specifické projevy, které se mohou vyskytnout v životně důležitých orgánech, jako jsou ledviny, plíce nebo mozek), <u>plicní embolie</u>	<u>Plicní embolie</u>
Poruchy ledvin a močových cest		Oligurie, <u>akutní poškození poškození ledvin selhání ledvin,</u> renální tubulární nekróza		
Celkové poruchy nebo <u>a</u> reakce v místě aplikace				Reakce v místě injekce a infuze (Trombo-) flebitida v místě infuze
<u>Vyšetření</u>	<u>Zvýšený kreatinin v krvi</u>			

* Nežádoucí účinky odvozené z hlášení po uvedení na trh jsou vytištěny tučnou kurzívou.

...

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

...

Severský registr pacientů léčených aprotininem (NAPaR), multicentrická neintervenční studie s aktivním sledováním po registraci, se mimo jiné zaměřila na hodnocení výskytu bezpečnostních výsledků. Aprotininem byla léčena podskupina 1 384 pacientů podstupujících izolovaný CABG (iCABG). Mortalita během hospitalizace byla 1,3 % (95% CI: 0,73 %, 1,96 %). Incidence infarktu myokardu a tromboembolických příhod (TEE) byla 0,9 % (95% CI: 0,39 %, 1,39 %), resp. 2,5 % (95% CI: 1,63 %, 3,28 %). Renální dysfunkce (pooperační zvýšení hladiny kreatininu > 0,5 mg/dl) a renální selhání (pooperační zvýšení hladiny kreatininu v séru > 2,0 mg/dl) byly pozorovány s incidencí

2,7 % (95% CI: 1,82 %, 3,55 %), resp. 0,15 % (95% CI: 0,02 %, 0,54 %). Do 24 hodin po zákroku podstoupilo 1,3 % (95% CI: 0,73 %, 1,96 %) pacientů opakovaný zákrok pro krvácení. Při porovnání s kontrolou historických údajů z literatury byly výsledky NAPaR v zásadě v souladu se známým bezpečnostním profilem aprotininu ve schválené indikaci.

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text podtržený a zvýrazněný tučně, vymazaný text přeškrtnutý)

4. Možné vedlejší účinky

...

Další nežádoucí účinky jsou:

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 pacientů.

- **Neobvyklé výsledky vyšetření funkce ledvin (zvýšený kreatinin v krvi).**

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů.

- bolest na hrudi (ischemie myokardu, koronární okluze/trombóza), srdeční infarkt (infarkt myokardu).
- únik srdeční tekutiny do okolní tělesné dutiny (perikardiální výpotek).
- krevní sraženina (trombóza)
- **snížené nebo přerušené prokrvení mozku (mrtvice)**
- onemocnění ledvin (akutní **poškození ledvin**, renální tubulární nekróza).
- vylučování menšího množství moči, než je obvyklé
- **těžká alergická reakce (anafylaktická / anafylaktoidní reakce).**

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů.

- krevní sraženina v cévách (tepnách)
- **krevní sraženina v plicích (plicní embolie).**
- ~~těžká alergická reakce (anafylaktická / anafylaktoidní reakce).~~

Velmi vzácné: mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů.

- otok na kůži nebo v okolí místa vpichu (reakce v místě vpichu a infuze, tromboflebitida v místě infuze)
- ~~krevní sraženina v plicích (plicní embolie).~~
- závažná porucha srážlivosti krve, která vede k poškození tkání a krvácení (diseminovaná intravaskulární koagulace)
- neschopnost srážet krev nebo porucha krevní srážlivosti (koagulopatie)
- těžký alergický šok (anafylaktický šok), který může ohrozit život.

Příloha III
Podmínky registrace

Změny, které mají být provedeny v podmínkách registrace léčivého přípravku (léčivých přípravků) obsahujícího léčivou látku intravenózní aprotinin, kterých se týká závěrečná zpráva předepsané neintervenci studie PASS

Držitel(é) rozhodnutí o registraci změny následující podmínku(y) (nový text je **podtržen a zvýrazněn tučně**)

Podmínky pro držitele rozhodnutí ohledně DHPC, registru a omezené distribuce se nahrazují níže uvedenou podmínkou (podmínkami), které je třeba splnit ve stanovené lhůtě:

Držitel rozhodnutí o registraci má do 6 měsíců předložit příslušným národním orgánům ke schválení obsah a formu edukačního programu, včetně komunikačních médií, distribučního plánu a dalších aspektů programu.

Cílem edukačního programu je omezit off-label použití intravenózního aprotininu a poučit zdravotnické pracovníky o jeho hlavních rizicích a o tom, jak zajistit adekvátní antikoagulaci při jeho používání.

MAH má zajistit, aby v každém členském státě, kde je intravenózní aprotinin uváděn na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci, kteří budou předepisovat, vydávat nebo používat intravenózní aprotinin, přístup k následujícímu edukačnímu balíčku:

Edukační materiály pro lékaře:

- **Souhrn údajů o přípravku**
- **Příručka pro zdravotnické pracovníky (případně s průvodním dopisem), která obsahuje tyto klíčové informace:**
 - **Poměr přínosů a rizik aprotininu nebyl stanoven pro žádnou indikaci mimo schválenou indikaci. Přetrvává nejistota ohledně role aprotininu v riziku mortality a závažného krvácení při použití off-label, proto se aprotinin nemá používat, pokud je operace CABG kombinována s jinou kardiovaskulární operací.**
 - **Zásadní rizika spojená s používáním aprotininu a důležitost adekvátního antikoagulačního monitorování pacientů, kteří dostávají aprotinin.**

Kromě toho mají držitelé rozhodnutí o registraci, kteří mají zavedený RMP, do šesti měsíců předložit příslušnému národnímu orgánu aktualizovaný RMP, ve kterém budou řešeny:

- **výše uvedené aktualizace**
- **hodnocení efektivity edukačních materiálů pro lékaře**
- **komplexní aktualizace RMP**

Příloha IV

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	Na zasedání skupiny CMDh v červenci 2023
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	20. 12. 2023
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	20. 1. 2024