

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni završnog izvješća zadanog neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. *post-authorization safety study*, PASS) za lijek(ove) koji sadrži(e) djelatnu tvar intravenski aprotinin i na koji(e) se odnosi završno izvješće PASS ispitivanja, znanstveni zaključci su sljedeći:

Nositelj odobrenja dostavio je verziju 1.0 završnog izvješća ispitivanja dana 8. siječnja 2021., ažuriranu 31. svibnja 2021., za neintervencijsko PASS ispitivanje kategorije 1 koje je zadano kao uvjet za davanje odobrenja za aprotinin. Nordijski registar bolesnika liječenih aprotininom (engl. *Nordic Aprotinin Patient Registry*, NAPaR) je multicentrično, neintervencijsko ispitivanje s aktivnim praćenjem putem registra izloženosti bolesnika čiji je cilj, između ostalih ishoda, mjerenje incidencije sigurnosnih ishoda povezanih s primjenom aprotinina u stvarnom životu.

Rezultati NAPaR-a u osnovi su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom aprotinina kada se koristi u odobrenoj indikaciji te se predlaže ažuriranje informacija o lijeku kako bi se odrazili ti rezultati. Međutim, prekomjerna primjena izvan indikacije (75 % primjene aprotinina u drugim postupcima osim postupka operacije ugradnje prenosnice koronarne arterije koja nije u kombinaciji s drugim kardiovaskularnim kirurškim zahvatima (engl. *isolated coronary artery bypass graft*, iCABG) i 70 % primjene u bolesnika s niskim ili umjerenim rizikom od krvarenja) unatoč ograničenoj distribuciji primijećena u registru zabrinjavajuća je. Nedostatak znanja (pretpostavljena medicinska potreba u visokorizičnih bolesnika koji su podvrgnuti srčanim operacijama ili bolesnika koji su podvrgnuti složenim visokorizičnim srčanim operacijama) ponuđen je kao moguće objašnjenje nepridržavanja informacija o lijeku.

S obzirom na zabrinutost koju je izazvala prekomjerna primjena aprotinina izvan odobrene indikacije, izvjestitelj PRAC-a smatra da je potrebno minimizirati rizik i obavijestiti zdravstvene radnike da omjer koristi i rizika aprotinina nije utvrđen ni za jednu primjenu izvan odobrene indikacije. Potrebno je distribuirati edukacijski materijal koji uključuje ključne elemente o rizicima povezanim s primjenom aprotinina i informacije o nejasnoćama o ulozi aprotinina u rizicima od smrtnosti i teškog krvarenja pri primjeni izvan odobrene indikacije. Svrha edukacijskih materijala je osigurati propisivanje aprotinina u skladu s odobrenom indikacijom. Predlaže se popratno pismo uz edukacijski materijal koje je potrebno usuglasiti s nacionalnom agencijama. Procjenu učinkovitosti mjera minimizacije rizika potrebno je uključiti u ažuriranje RMP-a, a o rezultatima je potrebno raspraviti u PSUR izvješćima.

Stoga, s obzirom na dostupne podatke iz završnog izvješća PASS ispitivanja, izvjestitelj PRAC-a smatra da je potreban ažurirani edukacijski program s ciljem smanjenja primjene intravenskog aprotinina izvan odobrene indikacije te edukacije zdravstvenih radnika o njegovim ključnim rizicima i postupcima osiguravanja odgovarajuće antikoagulacijske terapije tijekom njegove primjene. Posljedično je potrebno ažuriranje plana upravljanja rizikom. Preporuča se ažuriranje informacija o lijeku.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka proizašlih iz rezultata ispitivanja za lijek(ove) koji sadrži(e) djelatnu tvar intravenski aprotin i na temelju završnog izvješća PASS ispitivanja, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika navedenog(ih) lijeka(ova) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove na koje se odnosi ovo završno izvješće PASS ispitivanja.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~preertan~~)

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje:

Prije primjene aprotinina može se razmotriti provođenje odgovarajućeg testa na IgG protutijela specifična za aprotinin, **ako je dostupan** (vidjeti dio 4.3).

...

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Laboratorijsko praćenje antikoagulacije tijekom kardiopulmonalnog premoštenja

Aprotinin nije lijek koje štedi heparin i važno je da se tijekom terapije aprotininom održava odgovarajuća antikoagulacija heparinom. Povišenja u parcijalnom tromboplastinskom vremenu (PTT) i celitnom vremenu aktiviranog zgrušavanja (Celite ACT) očekuju se u bolesnika liječenih aprotininom tijekom operacije i u satima nakon operacije. Stoga se djelomično tromboplastinsko vrijeme (PTT) ne smije koristiti za održavanje odgovarajuće antikoagulacije heparinom. U bolesnika koji se podvrgavaju kardiopulmonalnoj prenosnici s aprotininskom terapijom preporučuje se jedna od tri metode za održavanje odgovarajuće antikoagulacije: Aktivirano vrijeme zgrušavanja (ACT), Fiksno doziranje heparina ili Heparin titracija (vidi dolje). Ako se aktivirano vrijeme zgrušavanja (ACT) koristi za održavanje odgovarajuće antikoagulacije, preporučuje se minimalni celit ACT od 750 sekundi ili kaolin ACT od 480 sekundi, neovisno o učincima hemodilucije i hipotermije, u prisutnosti aprotinina.

Dodatna napomena o upotrebi s izvantjelesnom cirkulacijom

U bolesnika koji se podvrgavaju kardiopulmonalnoj prenosnici s aprotininskom terapijom preporučuje se jedna od sljedećih metoda za održavanje odgovarajuće antikoagulacije:

* Aktivirano vrijeme zgrušavanja (ACT)

ACT nije standardizirani test zgrušavanja, a na različite formulacije testa različito utječe prisutnost aprotinina. Na test dodatno utječu varijabilni učinci razrjeđivanja i temperatura tijekom kardiopulmonalne prenosnice. Primijećeno je da se ACT ovi na bazi kaolina ne povećavaju u istoj mjeri aprotininom kao što su dijatomejski (kelite) ACT ovi na bazi zemlje. Iako se protokoli razlikuju, u prisutnosti aprotinina preporučuje se minimalni celite ACT od 750 sekundi ili kaolin ACT od 480 sekundi, neovisno o učincima hemodilucije i hipotermije. Posavjetujte se s proizvođačem ACT testa u vezi s tumačenjem testa u prisutnosti aprotinina.

* Fiksno doziranje heparina

Standardna doza heparina za punjenje, primijenjena prije kanilacije srca, plus količina heparina dodana primarnom volumenu kardiopulmonalnog prenosnice, trebala bi iznositi najmanje 350 IU/kg. Dodatni heparin treba primijeniti u režimu fiksne doze na temelju težine pacijenta i trajanja kardiopulmonalne prenosnice.

* Određivanje razine heparina

Titracija protamina, metoda na koju ne utječe aprotinin, može se koristiti za mjerenje razine heparina. Odgovor na dozu heparina, procijenjen titracijom protamina, treba provesti prije primjene aprotinina kako bi se odredila doza opterećenja heparinom. Dodatni heparin treba primijeniti na temelju razine heparina mjerene titracijom protamina. Ne smije se dopustiti da razine heparina tijekom prenosnice padnu ispod 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) ili ispod razine naznačene ispitivanjem doze i odgovora na heparina provedenim prije primjene aprotinina.

Parcijalno trombotično vrijeme (engl. *partial thromboplastin time*, PTT) i aktivirano parcijalno trombotično vrijeme (engl. *activated partial thromboplastin time*, APTT) slični su i postaju nemjerljivi pri visokim dozama heparina. Stoga se APTT i PTT ne smiju koristiti za praćenje antikoagulacije heparinom u bolesnika koji su podvrgnuti ugradnji prenosnice uz uporabu kardiopulmonalnog premoštenja.

U bolesnika koji se podvrgavaju ugradnji prenosnice uz uporabu kardiopulmonalnog premoštenja uz terapiju aprotininom, preporučuje se jedna od sljedećih metoda za održavanje odgovarajuće antikoagulacije:

- 1. Potrebno je razmotriti individualizirano doziranje heparina i protamina kako bi se smanjile postoperativne abnormalnosti koagulacije i komplikacije krvarenja u operacijama srca uz uporabu kardiopulmonalnog premoštenja (engl. *cardiopulmonary bypass*, CPB). Individualizirano doziranje ili titracija heparina temelji se na računalnim sustavima za doziranje heparina, mjerenjima anti-Xa ili mjerenjima heparina u krvi uz aktivirano vrijeme zgrušavanja (engl. *Activated Clotting Time*, ACT). Aprotinin ne utječe na mjerenje anti-Xa i mjerenje heparina u krvi i treba ih provoditi u skladu s uputama proizvođača testova.**
- 2. U nedostatku individualiziranih alata za doziranje heparina, preporučuje se da se ACT testovi provode u redovitim intervalima na temelju protokola ustanove, te se heparin dozira u skladu s istima. Traženi ciljni ACT ovisi o vrsti aktivatora i korištenoj opremi. Povišenja kaolinom i celitom aktiviranog vremena zgrušavanja očekuju se u bolesnika na terapiji aprotininom tijekom operacije i u satima nakon operacije. U bolesnika koji se podvrgavaju kardiopulmonalnom premoštenju uz primjenu aprotinina preporučuje se minimalni celit ACT od 750 sekundi ili kaolin ACT od 480 sekundi za održavanje antikoagulacije, neovisno o učincima hemodilucije i hipotermije. Testove ACT-a pomoću mješavine aktivatora potrebno je provoditi u skladu s uputama proizvođača testova.**

Doziranje protamina

Budući da aprotinin ne utječe na rezultate protaminskog testa u bolesnika liječenih aprotininom, neutralizacija heparina protaminom nakon završetka kardiopulmonalnog premoštenja trebala bi se ~~trebala~~ temeljiti na fiksnom omjeru u odnosu na količinu primijenjenog heparina ili bi se trebala kontrolirati metodom titracije protamina **provoditi u skladu s uputama proizvođača testova.**

~~Važno: aprotinin nije sredstvo koje šteti heparin.~~

...

Oštećenje funkcije bubrega

Rezultati ~~nedavnih~~ **prethodnih** opservacijskih ispitivanja ukazuju da aprotinin može izazvati poremećaj funkcije bubrega, posebno u bolesnika s već postojećom disfunkcijom bubrega. Analiza svih objedinjenih placebo kontroliranih ispitivanja u bolesnika koji su podvrgnuti ugradnji prenosnice koronarnih arterija (CABG) otkrila je u bolesnika na terapiji aprotininom povišene vrijednosti kreatinina u serumu > 0,5 mg/dL iznad polazne vrijednosti (vidjeti dio 5.1).

Stoga se prije primjene aprotinina savjetuje pažljivo razmatranje ravnoteže rizika i koristi pacijentima s već postojećim oštećenom bubrenom funkcijom ili onima s čimbenicima rizika (kao što je istodobno liječenje aminoglikozidima).

Zabilježen je porast zatajenja bubrega i smrtnosti kod bolesnika liječenih aprotininom koji su podvrgnuti kardiopulmonalnom premoštenju s dubokim hipotermičkim cirkulacijskim zastojem tijekom operacije

torakalne aorte u usporedbi s povijesnim kontrolama usklađenima po dobi. Mora se osigurati odgovarajuća antikoagulacija heparinom (vidi također gore).

Stoga se savjetuje pažljivo razmatranje omjera koristi i rizika lijeka prije primjene aprotinina u bolesnika s već postojećim oštećenjem bubrežne funkcije ili onima s čimbenicima rizika (kao što je istodobno liječenje aminoglikozidima).

Mortalitet

Informacije o smrtnosti iz randomiziranih kliničkih ispitivanja navedene su u dijelu 5.1.

...

Publikacija Fergusson et al iz 2008. analizirala je podatke iz randomiziranog kontroliranog ispitivanja, Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART) i izvijestila o većoj stopi smrtnosti u bolesnika liječenih aprotininom u usporedbi s onima liječenim traneksamatnom kiselinom ili aminokaproatnom kiselinom.

...

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aprotinin ima inhibitorni o dozi ovisan učinak na djelovanje trombolitičkih lijekova, npr. streptokinaze, urokinaze, alteplaze (r-tPA). **Posebnu pozornost zgrušavanju treba posvetiti kod bolesnika koji primaju aktivne trombolitičke lijekove za koje se zna da su mete aprotinina.**

Aprotinin može izazvati poremećaj funkcije bubrega, posebno u bolesnika s već postojećom disfunkcijom bubrega. **Lijekovi potentnog nefrotoksičnog profila (kao što su aminoglikozidi-i inhibitori renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava) faktori su rizika za disfunkciju bubrega. Posebnu pozornost treba posvetiti zaštiti bubrega u slučaju izlaganja bolesnika i aprotininu i drugim lijekovima koji bi mogli izazvati poremećaj funkcije bubrega.**

...

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost aprotinina procijenjena je u više od 45 ispitivanja faze II i faze III, uključujući više od 3800 bolesnika izloženih aprotininu. Ukupno, oko 11 % bolesnika liječenih aprotininom doživjelo je nuspojave. Najozbiljnija nuspojava bila je infarkt miokarda. **Sigurnost aprotinina praćena je u NAPaR-u razdoblju od veljače 2016. do studenog 2020. Od 6682 upisanih bolesnika, stopa nuspojava bila je 1,1 %.** Nuspojave treba tumačiti unutar kirurških uvjeta.

Tablični prikaz nuspojave

Nuspojave temeljene na svim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima s aprotininom razvrstanim prema CIOMS III kategorijama učestalosti (aprotinin n = 3817 i placebo n = 2682; status: travanj 2005.) **i na temelju NAPaR-a** navedene su u donjoj tablici:

Nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$

Poremećaji imunološkog sustava		<u>Alergijska reakcija</u> <u>Anafilaktična / anafilaktoidna reakcija</u>	Alergijska reakcija Anafilaktička / anafilaktoidna reakcija	Anafilaktički šok (potencijalno opasan po život)
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Diseminirana intravaskularna koagulacija Koagulopatija
Srčani poremećaji		Ishemija miokarda Koronarna okluzija/ tromboza Infarkt miokarda Perikardni izljev		
Krvožilni poremećaji		Tromboza, <u>Embolijski moždani udar</u>	Arterijska tromboza (i njezine manifestacije specifične za organe koje se mogu pojaviti u vitalnim organima kao što su bubrezi, pluća ili mozak), <u>Plućna embolija</u>	Plućna embolija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Oligurija, <u>akutno oštećenje bubrega</u> , akutno zatajenje bubrega , bubrežna tubularna nekroza		
Opći poremećaji ili i reakcije na mjestu primjene				Reakcije na mjestu ubrizgavanja i infuzije, (Trombo-) flebitis na mjestu infuzije
<u>Pretrage</u>	<u>Povećan kreatinin u krvi</u>			

* Nuspojave lijekova izvedene iz postmarketinških prijava tiskane su podebljanim kurzivom

...

5.1 Farmakodinamička svojstva

...

Nordijski registar bolesnika liječenih aprotininom (NAPaR), multicentrično neintervencijsko, ispitivanje nakon davanja odobrenja s aktivnim praćenjem, imalo je za cilj, između ostalih ishoda, mjerenje incidencije sigurnosnih ishoda. Podskupina od 1384 bolesnika koji su podvrgnuti izoliranom CABG-u (iCABG) liječena je aprotininom. Bolnička smrtnost iznosila je 1,3 % (95 % CI: 0,73 %, 1,96 %). Incidencija infarkta miokarda i tromboembolijskih događaja (engl. thromboembolic events, TEE) bila je 0,9 % (95 % CI: 0,39 %, 1,39 %) odnosno 2,5 % (95 % CI: 1,63 %, 3,28 %). Disfunkcija bubrega (postoperativni porast razine kreatinina > 0,5 mg/dl) i zatajenje bubrega (postoperativni porast razine kreatinina u serumu > 2,0 mg/dl) opaženo si s incidencijom od 2,7 % (95 % CI: 1,82 %, 3,55 %) odnosno 0,15 % (95 % CI: 0,02 %, 0,54 %). U roku od 24 sata od zahvata 1,3 % (95 % CI: 0,73 %, 1,96 %) bolesnika podvrgnuto je ponovnom istraživanju krvarenja. U usporedbi s povijesnom kontrolom iz literature, nalazi NAPaR-a u osnovi su bili u skladu s poznatim sigurnosnim profilom aprotinina u odobrenoj indikaciji.

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~preertan~~)

4. Moguće nuspojave

...

Ostale nuspojave su:

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika

- **abnormalni test funkcije bubrega (povećan kreatinin u krvi)**

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 bolesnika

- bol u prsima (ishemija miokarda, koronarna okluzija / tromboza), srčani udar (infarkt miokarda)
- curenje tekućine u šupljinu oko srca (perikardni izljev)
- krvni ugrušak (tromboza)
- **smanjena ili prekinuta opskrba mozga krvlju (moždani udar)**
- bolesti bubrega (akutna ozljeda bubrega, bubrežna tubularna nekroza)
- izlučivanje manje urina nego što je normalno
- **teška alergijska reakcija (anafilaktična / anafilaktoidna reakcija)**

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 bolesnika

- krvni ugrušak u krvnim žilama (arterijama)
- **krvni ugrušak u plućima (plućna embolija)**
- ~~teška alergijska reakcija (anafilaktična / anafilaktoidna reakcija)~~

Vrlo rijetko: mogu se javiti u do 1 na 10 000 bolesnika

- otekline na ili oko mjesta ubrizgavanja na koži (reakcije na mjestu ubrizgavanja i infuzije, (trombo-) flebitis na mjestu infuzije)

- ~~krvni ugrušak u plućima (plućna embolija)~~
- teški poremećaj zgrušavanja krvi koji rezultira oštećenjem tkiva i krvarenjem (diseminirana intravaskularna koagulacija)
- nemogućnost normalnog zgrušavanja ili koagulacije krvi (koagulopatija)
- teški alergijski šok (anafilaktični šok), koji je potencijalno opasan po život

Prilog III.

Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijek(ove) koji sadrži(e) djelatnu tvar intravenski aprotinin na koji(e) se odnosi završno izvješće neintervencijskog zadanog PASS ispitivanja

Nositelj(i) odobrenja za stavljanje lijeka u promet će izmijeniti sljedeći(e) uvjet(e) (novi tekst je **podcrtan i podebljan**)

Uvjeti za nositelje odobrenja za stavljanje lijeka u promet DHPC, registar i ograničena distribucija zamjenjuju se dolje navedenim uvjetom(ima) koji(e) treba ispuniti unutar navedenog vremenskog roka:

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora u roku od šest mjeseci nadležnim nacionalnim tijelima dostaviti na odobrenje sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući puteve komunikacije, oblike distribucije i sve druge aspekte programa.

Edukacijski program usmjeren je na smanjenje primjene intravenskog aprotinina izvan odobrene indikacije i edukaciju zdravstvenih radnika o njegovim ključnim rizicima i osiguravanju odgovarajuće antikoagulacije tijekom njegove primjene.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je intravenski aprotinin stavljen na tržište, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da propisuju, izdaju ili primjenjuju intravenski aprotinin imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

Edukacijski materijal za liječnika:

- **Sažetak opisa svojstava lijeka**
- **Vodič za zdravstvene radnike (s popratnim pismom, ako je primjenjivo), koji sadrži sljedeće ključne elemente:**
 - **Omjer koristi i rizika aprotinina nije utvrđen ni za jednu indikaciju izvan odobrene indikacije. I dalje postoji nejasnoća o ulozi aprotinina u rizicima smrtnosti i teškog krvarenja pri primjeni izvan odobrene indikacije, stoga se aprotinin ne smije primjenjivati kada se operacija ugradnje premosnice koronarne arterije (engl. *coronary artery bypass graft, CABG*) kombinira s drugom kardiovaskularnom operacijom.**
 - **Ključni rizici povezani s primjenom aprotinina i važnost odgovarajućeg praćenja antikoagulacije u bolesnika koji primaju aprotinin.**

Osim toga, nositelji odobrenja koji imaju uspostavljen plan upravljanja rizikom (RMP) moraju dostaviti nadležnom nacionalnom tijelu ažurirani RMP u roku od šest mjeseci kako bi se riješila sljedeća pitanja:

- **gore navedena ažuriranja**
- **ocjena učinkovitosti edukacijskog materijala za liječnika**
- **sveobuhvatno ažuriranje RMP-a**

Prilog IV.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u srpnju 2023.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	20. prosinca 2023.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	20. siječnja 2024.