

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)  
autorização(ões) de introdução no mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório final de avaliação do PRAC relativo ao estudo PASS não-intervencional imposto para o(s) medicamento(s) contendo a substância ativa aprotinina intravenosa e as preocupações suscitadas pelo relatório final do PASS, as conclusões científicas são as seguintes:

O titular da AIM submeteu o relatório final do estudo, versão 1.0 datada de 08-JAN-2021, atualizada em 31-MAI-2021, do estudo PASS de categoria 1 não-intervencional imposto como condição para a AIM da aprotinina. O *Nordic Aprotinin Patient Registry* (NAPaR) é um estudo multicêntrico, não-intervencional com vigilância ativa através de um registo de exposição dos doentes com o objetivo, entre outros resultados, de medir a incidência dos resultados de segurança associados com o uso de aprotinina na vida real.

Os resultados do NAPaR são essencialmente concordantes com o perfil de segurança conhecido da aprotinina quando usada na indicação aprovada e são propostas atualizações na informação do medicamento para refletir estes resultados. Contudo, é motivo de preocupação a extensa utilização observada fora da indicação aprovada (75% da aprotinina usada em procedimentos que não o CABG e 70% de utilização no risco baixo ou moderado de hemorragia) apesar de uma distribuição restringida no estudo. A ausência de conhecimento (perceção da necessidade clínica em doentes de alto risco submetidos a cirurgias cardíacas ou doentes submetidos a cirurgias cardíacas de alto risco complexas) surge como possível explicação para a não adesão à informação do medicamento.

Devido às preocupações levantadas pela extensa utilização da aprotinina fora da indicação aprovada, o Relator do PRAC considera que para minimizar o risco é necessário informar os profissionais de saúde de que o balanço entre o benefício/risco da aprotinina não foi estabelecido para qualquer indicação que não seja a que se encontra autorizada. Deve ser distribuído um Material Educacional que inclui elementos-chave acerca dos riscos associados com a utilização da aprotinina e informação acerca das incertezas no papel da aprotinina nos riscos de mortalidade e de hemorragias graves quando esta é utilizada fora da indicação aprovada. Os Materiais Educacionais têm como objetivo assegurar que a prescrição de aprotinina é feita de acordo com a indicação autorizada. Propõe-se uma carta para acompanhar o material educacional, a qual deverá ser acordada com as agências nacionais. A avaliação da eficácia das MMR deve ser incluída na atualização do PGR e os resultados devem ser discutidos nos RPS.

Deste modo, com base nos dados disponíveis no relatório final do estudo PASS, o Relator do PRAC considera ser necessário um programa educacional atualizado com o objetivo de reduzir a utilização da aprotinina intravenosa fora da indicação aprovada e informar os profissionais de saúde acerca dos seus principais riscos e de como assegurar uma anticoagulação adequada durante a sua utilização. É necessária a consequente atualização do plano de gestão do risco. Recomenda-se a atualização da informação do medicamento.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas dos resultados do estudo para o(s) medicamento(s) contendo a substância ativa aprotinina intravenosa e as preocupações levantadas pelo relatório final do estudo PASS, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) acima mencionados se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh recomenda que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado dos produtos englobados no relatório final deste estudo PASS devem ser alterados.

## **Anexo II**

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)  
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

## **Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento** (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

### 4.2. Posologia e modo de administração

Posologia:

Pode ser considerado um teste adequado de anticorpo IgG específico para aprotinina, **se disponível**, antes da administração de aprotinina (ver secção 4.3).

...

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Monitorização laboratorial da anticoagulação durante um bypass cardiopulmonar

A aprotinina não é um agente poupador de heparina e é importante que seja mantida a anticoagulação adequada com heparina durante a terapêutica com aprotinina. ~~São de prever elevações do tempo de tromboplastina parcial (TTP) e do tempo de coagulação ativado à base de celite (TCA de celite) em doentes tratados com aprotinina durante a cirurgia e nas horas após a cirurgia. Por conseguinte, o tempo de tromboplastina parcial (TTP) não deve ser utilizado para manter a anticoagulação adequada com heparina. Em doentes submetidos a bypass cardiopulmonar e a terapêutica com aprotinina recomenda-se a utilização de um de três métodos para manter uma anticoagulação adequada: Tempo de Coagulação Ativado (TCA), Posologia Fixa de Heparina ou Titulação de Heparina (ver a seguir). Se for utilizado o tempo de coagulação ativado (TCA) para manter a anticoagulação adequada recomenda-se, na presença de aprotinina, um TCA de celite mínimo de 750 segundos ou um TCA de caulino mínimo de 480 segundos, independentemente dos efeitos da hemodiluição e hipotermia.~~

~~Nota adicional sobre a utilização com circulação extracorporeal:~~

~~Em doentes submetidos a bypass cardiopulmonar e a terapêutica com aprotinina, recomenda-se a utilização de um dos seguintes métodos para manter uma anticoagulação adequada:~~

~~Tempo de Coagulação Ativado (TCA)~~

~~Um TCA não constitui um teste de coagulação normalizado e formulações diferentes do teste são afetadas de modo diferente pela presença de aprotinina. O teste também é influenciado pelos efeitos da diluição variável e pela temperatura existente durante o bypass cardiopulmonar. Observou-se que os TCAs à base de caulino não são aumentados pela aprotinina na mesma proporção que os TCAs baseados em terras de diatomáceas (celite). Com a variação de protocolos, recomenda-se, na presença da aprotinina, um TCA de celite mínimo de 750 segundos ou um TCA de caulino mínimo de 480 segundos, independentemente dos efeitos da hemodiluição e hipotermia. Consulte o fabricante do teste de TCA relativamente à interpretação do ensaio na presença de aprotinina.~~

~~Posologia Fixa de Heparina~~

~~Uma dose de carga padrão de heparina, administrada antes da canulação do coração, mais a quantidade de heparina adicionada ao volume de enchimento do circuito de bypass cardiopulmonar deverá perfazer um total de, pelo menos, 350 UI/kg. Deve efetuar-se a administração adicional de heparina num regime de posologia fixa baseado no peso corporal do doente e na duração do bypass cardiopulmonar.~~

~~Determinação dos níveis de Heparina~~

~~Pode utilizar-se a titulação com protamina, um método que não é afetado pela aprotinina, para medição dos níveis de heparina. Uma resposta à dose de heparina, avaliada por titulação com~~

protamina, deve ser efetuada antes da administração de aprotinina para determinar a dose de carga da heparina. Deve efetuar-se a administração adicional de heparina com base nos níveis de heparina, medidos por titulação com protamina. Os níveis de heparina durante o bypass não devem descer para níveis inferiores a 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) ou abaixo do nível indicado pelo teste de resposta à dose de heparina efetuado antes da administração de aprotinina.

**O tempo de tromboplastina parcial (TTP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) são semelhantes e tornam-se imensuráveis com doses elevadas de heparina. Assim, o TTPA e o TTP não devem ser usados para monitorizar a anticoagulação com heparina em doentes submetidos a uma cirurgia de bypass cardiopulmonar.**

**Nos doentes submetidos a uma cirurgia de bypass cardiopulmonar tratados com aprotinina, recomenda-se que seja usado um dos seguintes métodos para manter uma anticoagulação adequada:**

- 1. Deve considerar-se um controlo individualizado da heparina e da protamina para reduzir alterações pós-operatórias da coagulação e complicações hemorrágicas na cirurgia cardíaca de bypass cardiopulmonar (BPC). O controlo ou titulação individualizada da heparina baseia-se em sistemas computadorizados de cálculo da dose de heparina, doseamentos de anti-Xa ou doseamentos de heparina no sangue adicionalmente ao Tempo de Coagulação Ativado (TCA). O doseamento do Anti-Xa e os doseamentos da heparina no sangue não são afetados pela aprotinina e devem ser efetuados seguindo as instruções dos fabricantes dos testes.**
- 2. Na ausência de sistemas para o cálculo da dose individual de heparina, recomenda-se que as determinações de TCA sejam efetuadas a intervalos regulares com base em protocolos institucionais e as doses de heparina têm de ser administradas em conformidade. O valor pretendido para o TCA depende do tipo de ativador e do equipamento que for utilizado. São exetáveis aumentos do TCA de caulino e de celite nos doentes tratados com aprotinina durante a cirurgia e algumas horas após a cirurgia. Nos doentes tratados com aprotinina e submetidos a cirurgia de bypass cardiopulmonar, recomenda-se um TCA de celite mínimo de 750 segundos ou um TCA de caulino mínimo de 480 segundos para manutenção da anticoagulação, independentemente dos efeitos da hemodiluição e da hipotermia. Os testes de TCA que utilizam uma mistura de ativadores devem ser efetuados seguindo as instruções dos fabricantes dos testes.**

### **Controlo da protamina**

**Dado que o teste da protamina não é afetado pela aprotinina, N**os doentes tratados com aprotinina, a neutralização da heparina pela protamina após interrupção do bypass cardiopulmonar deverá basear-se numa razão fixa em relação à quantidade de heparina aplicada ou ser controlada por um método de titulação com protamina **ser efetuada seguindo as instruções dos fabricantes dos testes.**

Importante: a aprotinina não é um agente poupador de heparina.

...

Compromisso renal

Os resultados de estudos observacionais recentes **anteriores** indicam que a aprotinina pode desencadear disfunção renal, em particular em doentes com disfunção renal pré-existente. Uma

análise de todos os estudos agrupados, controlados com placebo efetuados em doentes submetidos a cirurgia de bypass da artéria coronária por enxerto (CABG) detetou elevações dos valores da creatinina sérica de mais de 0,5 mg/dl acima do valor basal em doentes submetidos a terapêutica com aprotinina (ver secção 5.1).

~~Consequentemente, aconselha-se uma cuidadosa avaliação da relação entre riscos e benefícios antes da administração de aprotinina a doentes com alteração pré-existente da função renal ou com fatores de risco (tais como tratamento concomitante com aminoglicosídeos).~~

Foi notificado um aumento da insuficiência renal e da mortalidade em doentes tratados com aprotinina submetidos a bypass cardiopulmonar com paragem circulatória sob hipotermia profunda durante intervenção na aorta torácica, em relação a controlos anteriores do mesmo grupo etário. ~~Deve assegurar-se uma terapêutica anticoagulante adequada com heparina (ver também acima).~~

**Assim, recomenda-se que seja cuidadosamente considerado o balanço entre os riscos e os benefícios antes da administração de aprotinina a doentes com insuficiência da função renal pré-existente ou nos que possuem fatores de risco (tais como tratamento concomitante com aminoglicosídeos)**

Mortalidade

A informação sobre mortalidade com base em ensaios clínicos aleatorizados é fornecida na secção 5.1.

...

Uma publicação por Fergusson et al. em 2008 analisou os dados de um ensaio controlado e aleatorizado, Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART - Conservação de sangue utilizando antifibrinolíticos num ensaio aleatorizado), e comunicou uma taxa de mortalidade mais elevada em doentes tratados com aprotinina em comparação com aqueles tratados com ácido tranexâmico ou com ácido aminocapróico.

...

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A aprotinina tem um efeito inibidor, dependente da dose, sobre a ação de agentes trombolíticos, como por exemplo estreptoquinase, uroquinase, alteplase (r-tPA). **Deve dar-se especial atenção à coagulação em doentes que recebem agentes trombolíticos ativos que se sabe serem alvos da aprotinina.**

A aprotinina pode desencadear disfunção renal, em particular em doentes com disfunção renal pré-existente. **Os fármacos com um perfil nefrotóxico potente (tais como ~~Os~~ aminoglicosídeos e os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona)** são um fator de risco para disfunção renal. **Deve dar-se especial atenção à proteção renal quando se expõem os doentes simultaneamente à aprotinina e a outros fármacos que podem desencadear uma disfunção renal.**

...

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança da aprotinina foi avaliada em mais de quarenta e cinco estudos de fase II e fase III que incluíram mais de 3800 doentes expostos à aprotinina. No total, cerca de 11% dos doentes tratados com aprotinina tiveram reações adversas. A reação adversa mais grave foi o enfarte do miocárdio. **A segurança da aprotinina foi monitorizada no NAPaR entre fevereiro de 2016 e novembro de 2020. Dos 6682 doentes incluídos, a taxa de reações adversas**

**medicamentosas foi de 1,1%.** As reações adversas devem ser interpretadas dentro do contexto cirúrgico.

*Resumo tabelado de reações adversas*

As reações adversas medicamentosas (RAMs) baseadas em todos os estudos clínicos com aprotinina controlados com placebo, classificadas de acordo com as categorias de frequência do CIOMS III (aprotinina n=3817 e placebo n=2682; situação em abril de 2005) **e baseadas no NAPaR** são indicadas na tabela abaixo:

Desconhecida: não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

MedDRA Classe de sistemas de órgãos	<b>Frequentes</b> $\geq 1/100$ , $< 1/10$	<b>Pouco frequentes</b> $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$	<b>Raros</b> $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$	<b>Muito raros</b> $< 1/10\ 000$
Doenças do sistema imunitário		<b>Reação alérgica</b> <b>Reação anafilática/anafilatóide</b>	Reação alérgica Reação anafilática/anafilatóide	Choque anafilático (com potencial risco de vida)
Doenças do sangue e do sistema linfático				Coagulação intravascular disseminada Coagulopatia
Cardiopatias		Isquemia do miocárdio Oclusão/trombose coronária Enfarte do miocárdio Derrame pericárdico		
Vasculopatias		Trombose, <b>acidente vascular cerebral embólico</b>	Trombose arterial (e suas manifestações orgânicas específicas podem ocorrer em órgãos vitais como rins, pulmão ou cérebro), <b>embolia pulmonar</b>	<b>Embolia pulmonar</b>
Doenças renais e urinárias		Oligúria, <b>lesão renal aguda</b> , insuficiência renal aguda, necrose tubular renal		
Perturbações gerais e alterações no local de administração				Reações no local de injeção e perfusão Flebite (tromboflebite) no local da perfusão
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	<b>Creatinina sanguínea aumentada</b>			

\* As RAMs obtidas com base nas notificações após comercialização estão impressas em negrito e itálico.

...

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

...

**O Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR), um estudo de vigilância pós-autorização, multicêntrico, ativo, não intervencional, teve como objetivo medir a incidência de resultados de segurança, entre outros resultados. Um subgrupo de 1384 doentes submetidos a um CABG isolado (CABGi) foi tratado com aprotinina. A mortalidade no hospital foi de 1,3% (IC de 95%: 0,73%, 1,96%). As incidências de enfarte do miocárdio e de eventos tromboembólicos (ETEs) foram de 0,9% (IC de 95%: 0,39%, 1,39%) e de 2,5% (IC de 95%: 1,63%, 3,28%), respetivamente. Observou-se disfunção renal (aumento pós-operatório no nível de creatinina sérica >0,5 mg/dl) e insuficiência renal (aumento pós-operatório no nível de creatinina sérica >2,0 mg/dl) com incidências de 2,7% (IC de 95%: 1,82%, 3,55%) e 0,15% (IC de 95%: 0,02%, 0,54%), respetivamente. Nas 24 horas após o procedimento 1,3% (IC de 95%: 0,73%, 1,96%) dos doentes foram submetidos a uma nova exploração para hemorragias. Quando comparados com um controlo histórico da literatura, as observações do NAPaR foram essencialmente concordantes com o perfil de segurança conhecido da aprotinina na indicação aprovada.**

**Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)**

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

...

Os outros efeitos indesejáveis são:

#### **Frequentes: podem afetar até 1 doente em cada 10**

- **teste da função renal anómalo (aumento da creatinina no sangue)**

Pouco frequentes: podem afetar até 1 doente em cada 100

- dor no peito (isquemia do miocárdio, oclusão/trombose coronária), ataque de coração (enfarte do miocárdio)
- perdas de líquido do coração para a cavidade do corpo que envolve o coração (derrame do pericárdio)
- coágulo de sangue (trombose)
- **fornecimento de sangue ao cérebro reduzido ou interrompido (acidente vascular cerebral)**
- doença renal (lesões renais agudas, necrose tubular renal)
- urinar menos do que é normal
- **reação alérgica grave (reação anafilática/anafilatoide)**

Raros: podem afetar até 1 doente em cada 1.000

- coágulo de sangue nos vasos sanguíneos (artérias)
- **coágulo de sangue nos pulmões (embolia pulmonar)**
- ~~reação alérgica grave (reação anafilática/anafilatoide)~~

Muito raros: podem afetar até 1 doente em cada 10.000

- inchaço no local da pele que foi injetada ou à sua volta (reações no local de injeção e perfusão, local da perfusão (flebite/tromboflebite)
- ~~- coágulo de sangue nos pulmões (embolia pulmonar)~~
- doença grave da coagulação do sangue que resulta em lesão e hemorragia dos tecidos (coagulação intravascular disseminada)
- incapacidade do sangue de coagular ou de coagular normalmente (coagulopatia)
- choque alérgico grave (choque anafilático) que pode pôr a vida em risco

### **Anexo III**

#### **Condições da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado**

**Alterações a serem efetuadas nas condições da(s) autorização(ões) de introdução no mercado do(s) medicamento(s) contendo a substância ativa aprotinina intravenosa abrangidos pelo relatório final do estudo PASS não-intervencional que foi imposto**

O(s) titolare(s) da(s) autorização(ões) de introdução no mercado devem alterar as seguintes condição(ões) (novo texto **sublinhado e a negrito**)

As condições para o(s) titolare(s) da(s) autorização(ões) de introdução no mercado de uma DHPC, um registo e uma distribuição restrita devem ser substituídas pela(s) seguinte(s) condição(ões), que devem ser completadas cumprindo o calendário estabelecido:

**O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deve submeter, no prazo de 6 meses, o teor e o formato do programa educacional, incluindo o meio de comunicação, os modos de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa à aprovação das Autoridades Nacionais Competentes.**

**O programa educacional destina-se a reduzir a utilização *off-label* da aprotinina intravenosa e a informar os profissionais de saúde acerca dos seus principais riscos e como assegurar uma anticoagulação adequada durante a sua utilização.**

**O TAIM deve assegurar que em cada Estado Membro em que a aprotinina intravenosa está comercializada, todos os profissionais de saúde que se pensa que possam prescrever, dispensar ou usar a aprotinina intravenosa têm acesso/recebem os seguintes materiais educacionais:**

**Material educacional para os médicos:**

- **Resumo das Características do Medicamento**
- **Guia para os profissionais de saúde (com uma carta, quando aplicável), contendo os seguintes elementos-chave:**
  - **O balanço benefício/risco para a aprotinina não foi estabelecido para qualquer indicação que não seja a indicação que se encontra autorizada. Mantém-se a incerteza quanto ao papel da aprotinina nos riscos de mortalidade e hemorragia grave na utilização *off-label*, pelo que a aprotinina não deve ser usada quando a cirurgia CABG é combinada com outra cirurgia cardiovascular.**
  - **Os principais riscos associados com a utilização de aprotinina e a importância de uma monitorização adequada da anticoagulação nos doentes que recebem aprotinina.**

**Adicionalmente, os TAIM(s) que têm implementado um PGR devem submeter às suas Autoridades Nacionais Competentes um PGR atualizado no prazo de seis meses para abordar os seguintes itens:**

- **atualizações acima referidas**
- **avaliação da eficácia do material educacional para os médicos**
- **atualização abrangente do PGR**

## **Anexo IV**

### **Calendário para a implementação da presente posição**

### **Calendário para a implementação da presente posição**

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de julho de 2023
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	20 de dezembro de 2023
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	20 de janeiro de 2024