

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea termenilor autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC (Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență) privind raportul final al PASS (Studiu de siguranță post-autorizare) non-intervențional impus pentru medicamentul(ele) care conține (conțin) substanța activă aprotinină pentru administrare intravenoasă și vizate de raportul final al PASS, concluziile științifice sunt următoarele:

DAPP (Deținătorul autorizației de punere pe piață) a prezentat raportul final al studiului versiunea 1.0 din 08-IAN-2021, actualizat la 31-MAI-2021, pentru un PASS non-intervențional de categoria 1 impus ca o condiție pentru autorizația de punere pe piață (APP) a aprotininei. Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR) (Registrul pacienților din țările nordice cărora li se administrează aprotinină) este un studiu multicentric, non-intervențional, cu supraveghere activă prin registrul de expunere a pacienților, menit, printre alte rezultate, să măsoare incidența rezultatelor de siguranță asociate cu utilizarea aprotininei în viața reală.

Rezultatele NAPaR sunt în esență în conformitate cu profilul de siguranță cunoscut al aprotininei atunci când este utilizată pentru indicația aprobată și se propun actualizări ale informațiilor referitoare la produs pentru a reflecta aceste rezultate. Cu toate acestea, utilizarea extensivă off-label (în afara indicației autorizate) (75% din utilizarea aprotininei în alte proceduri decât iBAC și 70% din utilizare în risc scăzut sau moderat de sângerare) observată în pofida distribuției restricționate, într-un registru, este îngrijorătoare. Lipsa de cunoștințe (nevoia medicală percepută la pacienții cu risc crescut supuși intervențiilor chirurgicale cardiace sau la pacienții supuși unor intervenții chirurgicale cardiace complexe cu risc crescut) a fost oferită ca posibilă explicație pentru non-aderența la informațiile referitoare la produs.

Având în vedere preocupările ridicate de utilizarea extensivă off-label a aprotininei, raportorul PRAC consideră că este necesar să se reducă la minimum riscul și să se informeze profesioniștii din domeniul sănătății că raportul beneficiu/risc al aprotininei nu a fost stabilit pentru nicio indicație în afara indicației autorizate. Trebuie distribuit un material educațional care să includă elemente cheie privind riscurile asociate cu utilizarea aprotininei și informații despre incertitudinile privind rolul aprotininei în riscurile de mortalitate și hemoragie severă în cazul utilizării off-label. Scopul materialelor educaționale este de a garanta faptul că prescripția de aprotinină este conformă cu indicația autorizată. Se propune o scrisoare de intenție care să însoțească materialul educațional, dar aceasta trebuie convenită cu agențiile naționale. Evaluarea eficacității RMM (modelelor de management al riscului) trebuie inclusă în actualizarea PMR (planului de management al riscului), iar rezultatele trebuie incluse în rapoartele RPAS (rapoarte periodice actualizate privind siguranța).

Prin urmare, având în vedere datele disponibile cu privire la raportul final al studiului PASS, raportorul PRAC a considerat că este necesar un program educațional actualizat, cu scopul de a reduce utilizarea off-label a aprotininei pentru administrare intravenoasă și de a educa profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la riscurile cheie și la modul de asigurare a anticoagulării adecvate în timpul utilizării acesteia. Actualizarea ulterioară a planului de management al riscului este justificată. Se recomandă actualizări ale informațiilor referitoare la produs.

CMDh (Grupul de coordonare pentru procedurile de recunoaștere mutuală și descentralizată – Uman) este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea termenilor autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice privind rezultatele studiului pentru medicamentul(ele) care conține (conțin) substanța activă aprotinină pentru administrare intravenoasă și care face obiectul raportului final al PASS, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentului(lor) menționat(e) mai sus este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificată (modificate) autorizația (autorizațiile) de punere pe piață a produselor vizate de acest raport final al PASS.

Anexa II

**Amendamente la informațiile referitoare la produs ale medicamentului(lor)
autorizat(e) la nivel național**

Amendamente care trebuie incluse în secțiunile relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (text nou **subliniat și îngroșat**, text șters)

4.2. Doze și mod de administrare

Doze:

Poate fi luată în considerare efectuarea un test adecvat pentru anticorpi IgG specifici aprotininei **dacă este disponibil** înainte de administrarea aprotininei (vezi pct. 4.3).

...

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizarea în laborator a-anticoagulării în timpul bypass-ului cardiopulmonar

Aprotinina nu este un medicament care reduce consumul de heparină, fiind importantă menținerea anticoagulării adecvate cu heparină pe durata terapiei cu aprotinină.

Timpul parțial de tromboplastină (PTT) și timpul de tromboplastină parțial activată (APTT) sunt similare și devin nemăsurabile la doze mari de heparină. Prin urmare, APTT și PTT nu trebuie utilizate pentru a monitoriza anticoagularea cu heparină la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass cardiopulmonar.

La pacienții cărora li se efectuează bypass cardiopulmonar în asociere cu tratament cu aprotinină, se recomandă una dintre următoarele metode pentru menținerea anticoagulării adecvate:

- 1. Trebuie luat în considerare un management individualizat al heparinei și protaminei pentru a reduce anomaliile postoperatorii de coagulare și complicațiile hemoragice în chirurgia cardiacă cu bypass cardiopulmonar (BCP). Managementul sau titrarea individualizată a heparinei se bazează pe sisteme computerizate de dozare a heparinei, măsurători anti-Xa sau măsurători ale heparinei din sânge în plus față de timpul de coagulare activat (ACT). Măsurătorile anti-Xa și măsurătorile heparinei din sânge nu sunt afectate de aprotinină și trebuie efectuate în conformitate cu notificările producătorului testului.**
- 2. În absența instrumentelor individuale de dozare a heparinei, se recomandă ca testele ACT să fie efectuate la intervale regulate pe baza protocoalelor instituționale, iar dozele de heparină trebuie administrate în mod corespunzător. ACT tintă necesar depinde de tipul de activator și de echipamentul utilizat. Creșterile de caolin și celite ACT sunt de așteptat la pacienții tratați cu aprotinină în timpul intervenției chirurgicale și în orele de după intervenția chirurgicală. La pacienții care efectuează bypass cardiopulmonar cu terapie cu aprotinină, se recomandă un celite (pământ diatomaceu) ACT de minim 750 de secunde sau caolin ACT de minim 480 de secunde pentru a menține anticoagularea, indiferent de efectele hemodilutiei și hipotermiei. Testele ACT care utilizează un amestec de activatori trebuie efectuate în urma notificărilor producătorului testului.**

Managementul protaminei

Deoarece testul de protamină nu este afectat de aprotinină la pacienții tratați cu aprotinină, neutralizarea heparinei de către protamină după întreruperea bypass-ului cardiopulmonar trebuie **efectuată în conformitate cu notificările producătorului testului.**

...

Insuficiență renală

Rezultatele din studii observaționale **recente** indică faptul că disfuncția renală ar putea fi declanșată de aprotinină, în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. O analiză globală a tuturor studiilor controlate cu placebo la pacienții cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală de bypass

aorto-coronarian (BAC) a indicat creșteri ale valorilor serice ale creatininei > 0,5 mg/dl peste valoarea de la momentul inițial la pacienții tratați cu aprotinină (vezi pct. 5.1).

S-a raportat o creștere a incidenței insuficienței renale și a mortalității comparativ cu grupul de control cu vârste corespunzătoare, obținut din date anterioare, la pacienții tratați cu aprotinină supuși bypassului cardiopulmonar cu stop circulator hipotermic profund în timpul intervenției la nivelul aortei toracice.

Prin urmare, se recomandă evaluarea cu atenție a raportului dintre riscuri și beneficii înainte de administrarea aprotininei la pacienții cu insuficiență renală preexistentă sau la cei cu factori de risc (cum ar fi tratamentul concomitent cu aminoglicozide).

Mortalitate

Informațiile privind mortalitatea obținute din studiile clinice randomizate sunt furnizate la pct. 5.1.

...

Un studiu publicat de Fergusson et al în 2008 a analizat datele dintr-un studiu controlat randomizat, „Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial” (BART) și a raportat o rată mai ridicată a mortalității la pacienții tratați cu aprotinină comparativ cu cei tratați cu acid tranexamic sau acid aminocaproic.

...

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aprotinina are un efect inhibitor dependent de doză asupra acțiunii agenților trombolitici, de exemplu streptokinază, urokinază, alteplază (r-tPA). **O atenție deosebită trebuie acordată coagulării la pacientii cărora li se administrează agenți trombolitici activi cunoscuți a fi tinte ale aprotininei.**

Aprotinina poate declanșa insuficiența renală, în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. **Medicamentele cu profil nefrototoxic puternic (cum ar fi aminoglicozidele și inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron) sunt un factor de risc pentru disfuncția renală. O atenție deosebită trebuie acordată protecției rinichilor atunci când pacienții sunt expuși atât la aprotinină, cât și la alte medicamente care ar putea declanșa o disfuncție renală.**

...

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța aprotininei a fost evaluată în mai mult de 45 de studii de fază II și fază III, care au inclus peste 3800 pacienți cărora li s-a administrat aprotinină. În total, aproximativ 11% dintre pacienții tratați cu aprotinină au prezentat reacții adverse. Cea mai gravă reacție adversă a fost infarctul miocardic. **Siguranța aprotininei a fost monitorizată în NAPaR între februarie 2016 și noiembrie 2020. La cei 6682 de pacienți incluși, rata reacțiilor adverse la medicament a fost de 1,1%.** Reacțiile adverse trebuie interpretate în contextul intervențiilor chirurgicale.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse la medicament obținute pe baza tuturor studiilor clinice placebo controlate, efectuate cu aprotinină, clasificate în funcție de categoriile de frecvență CIOMS III (aprotinină n=3817 și placebo n=2682; status: aprilie 2005) **și pe baza NAPaR** sunt enumerate în tabelul de mai jos:

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

| Clasificare standard MedDRA pe aparate, sisteme și | <u>Frecvente</u> <u>≥ 1/100 și < 1/10</u> | <u>Mai puțin frecvente</u> <u>≥ 1/1000 și < 1/100</u> | <u>Rare</u> <u>≥ 1/10000 și < 1/1000</u> | <u>Foarte rare</u> <u>< 1/10000</u> |
|--|---|---|--|---|
| | | | | |

| | | | | |
|---|--|---|---|--|
| organe | | | | |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | <u>Reacție alergică</u> <u>Reacție anafilactică/anafilactoidă</u> | | Șoc anafilactic (care poate pune viața în pericol) |
| Tulburări hematologice și limfatice | | | | Coagulare intravasculară diseminată Coagulopatie |
| Tulburări cardiace | | Ischemie miocardică Ocluzie/tromboză coronariană Infarct miocardic Revărsat pericardic | | |
| Tulburări vasculare | | Tromboză, <u>accident vascular cerebral embolic</u> | Tromboză arterială (și manifestările specifice ale acesteia la nivel de organe, care pot apărea la nivelul unor organe vitale, cum sunt rinichii, plămâni sau creierul), <u>Embolie pulmonară</u> | |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | Oligurie, <u>leziune renală acută</u> , necroză tubulară renală | | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | | | Reacții la locul injecției și perfuziei La locul perfuziei (trombo-)flebită |
| <u>Investigații diagnostice</u> | <u>Cresterea nivelului creatininei sanguine</u> | | | |

*Reacțiile adverse la medicament în urma raportărilor de după punerea pe piață sunt prezentate cu litere aldine cursive

...

5.1 Proprietăți farmacodinamice

...

Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR), un studiu multicentric de supraveghere activă non-intervențională post-autorizare, a urmărit, printre alte rezultate, să măsoare incidența rezultatelor privind siguranța. Un subgrup de 1384 de pacienți supuși unui BAC izolat (iBAC) a fost tratat cu aprotinină. Mortalitatea în spital a fost de 1,3% (IÎ 95%: 0,73%, 1,96%). Incidența infarctului miocardic și a evenimentelor tromboembolice (TEE) a fost de 0,9% (IÎ 95%: 0,39%, 1,39%) și, respectiv, 2,5% (IÎ 95%: 1,63%, 3,28%). S-au observat disfuncție renală (creștere postoperatorie a nivelului creatininei > 0,5 mg/dl) și insuficiență renală (creștere postoperatorie a nivelului creatininei serice > 2,0 mg/dl) cu incidente de 2,7% (IÎ 95%: 1,82%, 3,55%) și, respectiv, 0,15% (IÎ 95%: 0,02%, 0,54%). În decurs de 24 de ore după procedură, 1,3% (IÎ 95%: 0,73%, 1,96%) dintre pacienți au fost supuși reexplorării pentru sângerare. În comparație cu un grup de control cu date anterioare preluate din literatură, constatările din NAPaR au fost în esență în conformitate cu profilul de siguranță cunoscut al aprotininei pentru indicația aprobată.

Amendamente care trebuie incluse în secțiunile relevante din Prospect (text nou subliniat și îngrosat, text șters)

4. Reacții adverse posibile

...

Alte reacții adverse sunt:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 pacienți

- **test anormal al funcției renale (creatinină sanguină crescută)**

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 pacienți

- durere în piept (ischemie miocardică, ocluzie/tromboză coronariană), atac de cord (infarct miocardic)
- scurgere de lichid în cavitatea din jurul inimii (revărsat pericardic)
- cheaguri de sânge (tromboză)
- **alimentarea cu sânge redusă sau întreruptă a creierului (accident vascular cerebral)**
- boală de rinichi (leziuni renale acute, necroză tubulară renală)
- eliminarea unei cantități de urină mai reduse decât normal
- **reacție alergică severă (reacție anafilactică/anafilactoidă)**

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 pacienți

- cheag de sânge în vasele de sânge (artere)
- **cheag de sânge în plămâni (embolie pulmonară)**

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 pacienți

- umflare la locul injectării pielii sau în jurul acestuia (reacții la locul de injectare și perfuzare, (trombo-flebită) la locul perfuziei)
- tulburare severă de coagulare a sângelui, care determină deteriorarea țesuturilor și sângerare (coagulare intravasculară diseminată)
- incapacitatea sângelui de a forma cheaguri sau de a se coagula normal (coagulopatie)
- șoc alergic sever (șoc anafilactic), care poate pune viața în pericol

Anexa III

Condiții pentru autorizația (autorizațiile) de punere pe piață

Modificări care trebuie aduse condițiilor autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață a medicamentului (medicamentelor) care conține (conțin) substanța activă aprotinină cu administrare intravenoasă vizată de raportul final al PASS non-intervențional impus

Deținătorul (deținătorii) autorizației de punere pe piață vor modifica următoarea condiție (următoarele condiții) (text nou **subliniat și cu caractere aldine**)

Condițiile impuse deținătorului (deținătorilor) autorizației de punere pe piață privind o DHPC (comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății), un registru și a unei distribuții restricționate vor fi înlocuite cu condiția (condițiile) de mai jos, care urmează să fie îndeplinite în termenul stabilit:

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să transmită în termen de 6 luni conținutul și formatul programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului, către autoritățile competente naționale, pentru aprobare.

Programul educațional are ca scop reducerea utilizării off-label a aprotininei cu administrare intravenoasă și educarea profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la riscurile cheie și la modul de a asigura o anticoagulare adecvată în timpul utilizării acesteia.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care este comercializată aprotinina cu administrare intravenoasă, toți profesioniștii din domeniul sănătății despre care se așteaptă să prescrie, să elibereze sau să utilizeze aprotinină cu administrare intravenoasă au acces la/li se oferă următorul pachet educațional:

Material educațional pentru medic:

- **Rezumatul caracteristicilor produsului**
- **Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății (cu scrisoare de intenție, dacă este cazul), care conține următoarele elemente cheie:**
 - **Raportul beneficiu/risc al aprotininei nu a fost stabilit pentru nicio indicație în afara indicației autorizate. Rămâne incertitudinea cu privire la rolul aprotininei în riscurile de mortalitate și de hemoragie severă în cazul utilizării off-label; prin urmare, aprotinina nu trebuie utilizată atunci când intervenția chirurgicală de BAC este combinată cu o altă intervenție chirurgicală cardiovasculară.**
 - **Riscurile cheie asociate cu utilizarea aprotininei și importanța monitorizării anticoagulării adecvate la pacienții care primesc aprotinină.**

În plus, DAPP care au un PMR în vigoare trebuie să prezinte autorităților competente naționale un PMR actualizat în termen de șase luni pentru a aborda următoarele probleme:

- **actualizările de mai sus**
- **evaluarea eficacității materialului educațional pentru medici**
- **actualizarea cuprinzătoare a PMR**

Anexa IV

Calendarul de implementare a acestei poziții

Calendarul de implementare a acestei poziții

| | |
|--|-----------------------------|
| Adoptarea poziției CMDh: | Ședința CMDh din iulie 2023 |
| Transmiterea către autoritățile competente naționale a traducerilor anexelor la poziție: | 20 decembrie 2023 |
| Implementarea poziției de către statele membre (depunerea modificărilor de către deținătorul autorizației de punere pe piață): | 20 ianuarie 2024 |