

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja  
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) za končno poročilo o naloženi neintervencijski študiji o varnosti v obdobju trženja (PASS) za zdravila, ki vsebujejo učinkovino intravenski aprotinin in jih zadeva končno poročilo PASS, so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil končno poročilo klinične študije različice 1.0 dne 8. JANUARJA 2021, posodobljeno 31. MAJA 2021, za kategorijo 1 neintervencijski PASS, ki je bila naložena kot pogoj za dovoljenje za promet za aprotinin. Nordijski register bolnikov, ki uporabljajo aprotinin (NAPaR), je multicentrična, neintervencijska študija z aktivnim nadzorom preko registra izpostavljenih bolnikov, katerega cilj je med drugim izmeriti pojavnost varnostnih izidov, povezanih z uporabo aprotinina v realnem življenju.

Rezultati NAPaR so v bistvu v skladu z znanim varnostnim profilom aprotinina pri uporabi znotraj odobrene indikacije, zato so predlagane posodobitve informacij o zdravilu, ki bodo upoštevale te rezultate. Kljub temu je zaskrbljujoča obsežna uporaba, ki ni v skladu s povzetkom značilnosti zdravil (75 % uporabe aprotinina pri drugih postopkih razen izolirane premostitve koronarne arterije (iCABG) in 70 % uporabe pri majhnem ali zmernem tveganju za krvavitev), ki je bila opažena kljub omejeni distribuciji v registru. Kot možna razlaga za neupoštevanje informacij o zdravilu je bilo podano pomanjkanje znanja (zaznana zdravstvena potreba pri bolnikih z visokim tveganjem pri srčnih operacijah ali pri bolnikih s kompleksnimi srčnimi operacijami z visokim tveganjem).

Glede na pomisleke, ki jih je sprožila obsežna uporaba aprotinina izven odobrenih indikacij, poročevalec odbora PRAC meni, da je treba zmanjšati tveganje in zdravstvene delavce obvestiti, da razmerje med koristjo in tveganjem aprotinina ni bilo ugotovljeno za nobeno indikacijo zunaj odobrenih indikacij. Razdeliti je treba izobraževalno gradivo, ki vključuje ključne elemente o tveganjih, povezanih z uporabo aprotinina, in informacije o negotovostih glede vloge aprotinina pri tveganjih za smrt in hudo krvavitev pri uporabi izven dovoljenja za promet. Namen izobraževalnega gradiva je zagotoviti, da se aprotinin predpisuje v skladu z odobreno indikacijo. Predlagano je spremno pismo, ki bo priloženo izobraževalnemu gradivu, vendar se je treba o njem dogovoriti z nacionalnimi agencijami. Oceno učinkovitosti RMM (angl. Risk maturity model) je treba vključiti v posodobitev načrta za obvladovanje tveganja (RMP), rezultate pa obravnavati v poročilih PSUR.

Zato je poročevalec odbora PRAC glede na razpoložljive podatke o končnem poročilu o študiji PASS menil, da je potreben posodobljen izobraževalni program s ciljem zmanjšati uporabo intravenskega aprotinina izven odobrenih indikacij in izobraziti zdravstvene delavce o njegovih glavnih tveganjih ter o tem, kako zagotoviti ustrezno antikoagulacijo med njegovo uporabo. Posledično je upravičena posodobitev načrta za obvladovanje tveganja. Priporočljive so posodobitve informacij o zdravilu.

CMDh se strinja z znanstvenimi ugotovitvami odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov o rezultatih študije za zdravil(-a), ki vsebujejo intravenski aprotinin in jih zadeva končno poročilo PASS, skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zgoraj navedenih zdravil nespremenjeno, ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to končno poročilo PASS.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)  
za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu** (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je prečrtano)

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje:

Pred uporabo aprotinina je treba pri vseh bolnikih narediti test na specifična protitelesa IgG proti aprotininu, **če je na voljo** (glejte poglavje 4.3).

...

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laboratorijsko spremljanje antikoagulacije med kardiopulmonalnim obvodom

Pri uporabi aprotinina se potreba po heparinu ne zmanjša, zato je pomembno, da se ves čas zdravljenja z aprotininom vzdržuje ustrezna antikoagulacija s heparinom. Pri bolnikih, ki so zdravljeni z aprotininom, se pričakuje podaljšanje delnega trombotoplastinskega časa (PTT—partial thromboplastin time) in s celitom aktiviranega časa strjevanja (Celite ACT—Activated Clotting Time) med kirurškim posegom in v urah po njem. Zato se za vzdrževanje ustrezne antikoagulacije s heparinom ne sme uporabljati delnega trombotoplastinskega časa (PTT). Pri bolnikih s kardiopulmonalnim obvodom, ki prejemajo aprotinin, se za vzdrževanje ustrezne antikoagulacije priporoča ena od naslednjih treh metod: aktivirani čas strjevanja (ACT), fiksni odmerki heparina ali titriranje heparina (glejte spodaj). Če se za vzdrževanje ustrezne antikoagulacije uporablja aktivirani čas strjevanja (ACT), se v prisotnosti aprotinina kot najkrajši čas priporoča 750 sekund za s celitom aktivirani čas strjevanja ali 480 sekund za s kaolinom aktivirani čas strjevanja, neodvisno od učinkov hemodilucije in hipotermije.

*Posebna opozorila za uporabo pri posegih z zunajtelesnim krvnim obtokom*

Pri bolnikih s kardiopulmonalnim obvodom, ki so bili zdravljeni z aprotininom, se priporoča za vzdrževanje ustrezne antikoagulacije ena izmed naslednjih metod:

- Aktivirani čas strjevanja (ACT)

ACT ni standarden koagulacijski test; različni testi v prisotnosti aprotinina reagirajo različno. Na ta test vplivata stopnja razredčitve in temperatura med kardiopulmonalnim obvodom. Opazili so, da se s kaolinom aktivirani ACT v prisotnosti aprotinina ne poveča tako kot pri ACT, aktiviranem s celitom. V prisotnosti aprotinina se kot najkrajši čas priporoča 750 sekund za s celitom aktivirani čas strjevanja ali 480 sekund za s kaolinom aktivirani čas strjevanja, neodvisno od učinkov hemodilucije in hipotermije. Glede razlage testov v prisotnosti aprotinina se je treba posvetovati z izdelovalcem ACT testov.

- Fiksni odmerki heparina

Skupni standardni začetni odmerek heparina pred kanilacijo srca, in količina heparina, dodana primarnemu volumnu kardiopulmonalnega obvoda, mora biti skupno vsaj 350 i.e./kg. Dodatne količine heparina pri režimu fiksnega odmerjanja so odvisne od bolnikove telesne mase in trajanja kardiopulmonalnega obvoda.

- Metoda za določanje heparina

Titracija protamina je metoda, na katero aprotinin ne vpliva in se lahko uporablja za merjenje vrednosti heparina. Pred uporabo aprotinina je treba s protaminsko titracijo oceniti odgovor na odmerek heparina in s tem določiti začetni odmerek heparina. Dodatni odmerki heparina so odvisni od

vrednosti heparina, izmerjenih s titracijo protamina. Raven heparina v času obvoda ne sme biti nižja od 2,7 enot/ml (2,0 mg/kg) ali pod vrednostjo, določeno glede na odgovor na odmerek heparina, ugotovljen pred uporabo aprotinina.

**Parcialni tromboplastinski čas (PTT - partial thromboplastin time) in aktivirani delni tromboplastinski čas (APTT - activated partial thromboplastin time) sta si podobna in z velikimi odmerki heparina postaneta nemerljiva. Zato se APTT in PTT ne sme uporabljati za spremljanje antikoagulacije s heparinom pri bolnikih, ki imajo operacijo kardiopulmonalnega obvoda.**

**Pri bolnikih, ki so bili med operacijo kardiopulmonalnega obvoda zdravljeni z aprotininom, se za vzdrževanje ustrezne antikoagulacije priporoča ena izmed naslednjih metod:**

- 1. Pri operacijah srca s kardiopulmonalnim obvodom (CPB - cardiopulmonary bypass) je treba upoštevati individualizirano zdravljenje s heparinom in protaminom, da se zmanjšajo pooperativne koagulacijske nepravilnosti in zapleti krvavitve. Individualizirano upravljanje s heparinom ali titracija heparina poleg aktiviranega časa strjevanja (ACT - activated clotting time) temelji na računalniško podprtih sistemih za odmerjanje heparina, meritvah anti-Xa ali meritvah heparina v krvi. Aprotinin ne vpliva na meritve anti-Xa in meritve heparina v krvi, zato jih je treba izvesti v skladu z navodili proizvajalca testa.**
- 2. Če ni na voljo individualnih orodij za odmerjanje heparina, je priporočljivo, da se testi ACT izvajajo v rednih intervalih na podlagi protokolov ustanove, odmerke heparina pa je treba dajati v skladu s tem. Ciljna vrednost ACT je odvisna od vrste aktivatorja in uporabljene opreme. Pri bolnikih, zdravljenih z aprotininom, se med operacijo in nekaj ur po operaciji pričakuje zvišanje vrednosti ACT, aktiviranega s kaolinom in s celitom. Pri bolnikih, ki imajo kardiopulmonalni obvod in se zdravijo z aprotininom, se kot najkrajši čas priporoča 750 sekund za s celitom aktiviran ACT in 480 sekund za s kaolinom aktiviran ACT za vzdrževanje antikoagulacije, neodvisno od učinkov hemodilucije in hipotermije. Teste ACT z uporabo mešanice aktivatorjev je treba izvesti v skladu z navodili proizvajalca testa.**

### **Uravnavanje protamina**

**Ker aprotinin ne vpliva na protaminiski test, je treba** pri bolnikih, ki so zdravljeni z aprotininom, je treba po prekinitvi kardiopulmonalnega obvoda učinek heparina nevtralizirati s protaminom **po navodilih proizvajalca testa.**

Pomembno: Pri uporabi aprotinina se potreba po heparinu ne zmanjša.

...

Ledvična okvara

Izsledki ~~novjših~~ **starejših** opazovalnih študij kažejo, da bi bila okvara ledvic lahko posledica uporabe aprotinina, predvsem pri bolnikih s predhodno okvaro ledvic. V analizi vseh s placebom nadzorovanih študij, so pri bolnikih pri katerih so naredili premostitev koronarne arterije, odkrili povečane vrednosti serumskega kreatinina pri bolnikih, ki so jih zdravili z aprotininom (več kot 0,5 mg/dl nad izhodiščno vrednostjo) (glejte poglavje 5.1).

Pred uporabo aprotinina se zato svetuje skrbna ocena razmerja tveganj in koristi pri bolnikih, ki že imajo moteno delovanje ledvic oz. pri tistih z dejavniki tveganja (npr. sočasno zdravljenje z aminoglikozidi).

Poročali so o povečani pogostnosti ledvičnih odpovedi in umrljivosti v primerjavi s podatki iz preteklosti pri starostno primerljivih bolnikih, ki so se zdravili z aprotininom in so imeli kardiopulmonalni obvod z globokim hipotermičnim zastojem krvnega obtoka med kirurškim posegom na torakalni aorti. Zagotoviti je treba ustrezno antikoagulacijo s heparinom (glejte tudi zgoraj).

**Pred uporabo aprotinina se zato svetuje skrbna ocena razmerja med tveganji in koristmi pri bolnikih, ki že imajo okvaro delovanja ledvic oz. pri tistih z dejavniki tveganja (npr. sočasno zdravljenje z aminoglikozidi).**

Umrljivost

Podatki o umrljivosti iz randomiziranih kliničnih preskušanj so navedeni v poglavju 5.1.

...

V članku avtorjev Fergusson in sod. iz leta 2008 so analizirali podatke randomiziranega nadzorovanega preskušanja, BART (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial) in poročali o večji stopnji umrljivosti pri bolnikih, zdravljenimi z aprotininom v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s traneksamično kislino ali aminokaprojsko kislino.

...

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralni učinek aprotinina na delovanje trombolitičnih sredstev, npr. streptokinaze, urokinaze in alteplaze (r-tPA), je odvisen od njegovega odmerka. **Posebno pozornost je treba nameniti koagulaciji pri bolnikih, ki prejemajo aktivne trombolitike, za katere je znano, da so tarče aprotinina.**

Aprotinin lahko povzroči motnje v delovanju ledvic, predvsem pri bolnikih, ki že imajo moteno delovanje ledvic. **Zdravila z močnim nefrotoksičnim profilom (na primer aminoglikozidi in zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron) so dejavnik tveganja za motnje v delovanju ledvic. Pri izpostavljanju bolnikov tako aprotininu kot drugim zdravilom, ki bi lahko sprožila ledvično disfunkcijo, je treba posvetiti posebno pozornost zaščiti ledvic.**

...

#### 4.8 Neželeni učinki

Povzetek podatkov o varnosti zdravila

Varnost aprotinina so ocenili v več kot 45 študijah II. in III. faze, v katere je bilo vključenih več kot 3800 bolnikov, ki so prejeli aprotinin. Skupno so se pri približno 11 % bolnikov, zdravljenih z aprotininom, pojavili neželeni učinki. Najbolj resen neželeni učinek je bil miokardni infarkt. **Varnost aprotinina so v NAPaR spremljali med februarjem 2016 in novembrom 2020. Od 6682 bolnikov, ki so sodelovali, je bila stopnja neželenih učinkov zdravila 1,1 %.** Podani so neželeni učinki, ki so jih opazili pri kirurških posegih.

*Tabelarični pregled neželenih učinkov*

Pogostnosti neželenih učinkov iz s placebom nadzorovanih kliničnih študij z aprotininom so razvrščene po CIOMS III kategorijah pogostnosti (aprotinin n = 3817 in placebo n = 2682; status: april 2005) in **glede na NAPaR ter** navedene v preglednici.

*Tabulated summary of adverse reactions*

neznana: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Organski sistemi po MedDRA	<b><u>Pogosti</u></b> <b><u>≥ 1/100 do</u></b> <b><u>&lt; 1/10</u></b>	<b><u>Občasni</u></b> <b><u>≥ 1/1.000 do</u></b> <b><u>&lt; 1/100</u></b>	<b><u>Redki</u></b> <b><u>≥ 1/10.000 do</u></b> <b><u>&lt; 1/1.000</u></b>	<b><u>Zelo redki</u></b> <b><u>&lt; 1/10.000</u></b>
Bolezni imunskega sistema		<b><u>alergijske reakcije,</u></b> <b><u>anafilaktična/</u></b> <b><u>anafilaktoidna</u></b> <b><u>reakcija</u></b>	alergijske reakcije anafilaktična/anafilaktoidna reakcija	anafilaktični šok (lahko življenjsko nevaren)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				diseminirana intravaskularna koagulacija, koagulopatija
Srčne bolezni		miokardna ishemija, okluzija/tromboza venčne arterije, miokardni infarkt, perikardialni izliv		
Žilne bolezni		tromboza, <b><u>embolična</u></b> <b><u>možganska kap</u></b>	arterijska tromboza (in simptomi specifični za posamezne telesne organe, npr. vitalne organe kot so ledvice, pljuča ali možgani), <b><u>pljučna</u></b> <b><u>embolija</u></b>	<del>pljučna embolija</del>
Bolezni sečil		oligurija, akutna <b><u>okvara ledvic</u></b> ledvična odpoved, ledvična tubularna nekroza		
Splošne težave <del>ali</del> spremembe na mestu aplikacije				reakcije na mestu injiciranja in infundiranja, (trombo)flebitis na mestu infuzije
<b><u>Preiskave</u></b>	<b><u>zvišane</u></b> <b><u>vrednosti</u></b> <b><u>kreatinina v</u></b> <b><u>krvi</u></b>			

\* Neželjeni učinki iz poročil iz obdobja trženja zdravila so natisnjeni poševno in krepko.

...

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

...

**Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR) je multicentrična neintervencijska študija aktivnega nadzora po pridobitvi dovoljenja za promet, katere cilj je bil med drugim izmeriti incidenco varnostnih izidov. Podskupina 1384 bolnikov, ki so bili podvrženi izoliranemu CABG (iCABG), je bila zdravljena z aprotininom. Umrljivost v bolnišnici je bila 1,3 % (95 % IZ: 0,73 %; 1,96 %). Incidenca miokardnega infarkta in trombemboličnih dogodkov je bila 0,9 % (95 % IZ: 0,39 %; 1,39 %) oziroma 2,5 % (95 % IZ: 1,63 %; 3,28 %). Opazili so ledvično disfunkcijo (pooperativno zvišanje ravni kreatinina > 0,5 mg/dl) in odpoved ledvic (pooperativno zvišanje serumske ravni kreatinina > 2,0 mg/dl) z incidenco 2,7 % (95 % IZ: 1,82 %; 3,55 %) oz. 0,15 % (95 % IZ: 0,02 %; 0,54 %). V 24 urah po posegu so 1,3 % bolnikov (95 % IZ: 0,73 %; 1,96 %) ponovno obravnavali zaradi krvavitve. Ob primerjavi z zgodovinsko kontrolo iz literature so bile ugotovitve NAPaR v bistvu v skladu z znanim varnostnim profilom aprotinina pri odobreni indikaciji.**

#### Navodilo za uporabo

#### 4. Možni neželeni učinki

...

Drugi neželeni učinki so:

#### **Pogosti: pojavijo se lahko pri 1 od 10 bolnikov**

- **nenormalni izvidi testov delovanja ledvic (povišane vrednosti kreatinina v krvi)**

Občasni: pojavijo se lahko pri 1 od 100 bolnikov

- bolečina v prsnem košu (miokardna ishemija, okluzija venčne arterije/tromboza), srčni napad (miokardni infarkt)
- nabiranje tekočine v osrčniku (perikardialni izliv)
- krvni strdek (tromboza)
- **zmanjšan ali prekinjen dotok krvi v možgane (možganska kap)**
- bolezen ledvic (akutna poškodba ledvic, ledvična tubularna nekroza)
- izločanje manj urina, kot je običajno
- **huda alergijska reakcija (anafilaktična/anafilaktoidna reakcija)**

Redki: pojavijo se lahko pri 1 od 1.000 bolnikov

- krvni strdki v krvnih žilah (arterijah)
- **krvni strdek v pljučih (pljučna embolija)**
- ~~hude alergijske reakcije (anafilaktične/anafilaktoidne reakcije)~~

Zelo redki: pojavijo se lahko pri 1 od 10.000 bolnikih

- oteklina kože na mestu injiciranja ali okoli njega (reakcije na mestu injiciranja in infundiranja, (trombo)flebitis na mestu infundiranja)
- ~~krvni strdki v pljučih (pljučna embolija)~~



- huda motnja strjevanja krvi, ki povzroči poškodbo tkiva in krvavitev (diseminirana intravaskularna koagulacija)
- motnja strjevanja ali koaguliranja krvi (koagulopatija)
- hud alergijski šok (anafilaktični šok), ki je lahko življenjsko ogrožajoč

### **Priloga III**

#### **Pogoji dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v pogoje za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom(-i), ki vsebuje(-jo) učinkovino intravenski aprotinin, in so obravnavane v končnem poročilu naložene neintervencijske študije PASS.**

Imetnik(-i) dovoljenja za promet z zdravilom spremeni(-jo) naslednje pogoje (novo besedilo je **podčrtano in krepko označeno**)

Pogoji za imetnika(-e) dovoljenja za promet z DHPC, registrom in omejeno distribucijo se nadomestijo z naslednjim(-i) pogojem(-i), ki jih je treba izpolniti v navedenem časovnem okviru:

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v šestih mesecih pristojnim nacionalnim organom v odobritev predložiti vsebino in obliko izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.**

**Namen izobraževalnega programa je zmanjšati neodobreno uporabo intravenskega aprotinina in poučiti zdravstvene delavce o njegovih ključnih tveganjih ter o tem, kako zagotoviti ustrezno antikoagulacijo med njegovo uporabo.**

**Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, kjer se intravenski aprotinin trži, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali ali uporabljali intravenski aprotinin, dostop do/bodo prejeli naslednji paket izobraževalnega gradiva:**

**Izobraževalno gradivo za zdravnike:**

• **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

• **Vodnik za zdravstvene delavce (s spremnim dopisom, kjer je to primerno), ki vsebuje naslednje ključne elemente:**

- **Razmerje med koristjo in tveganjem aprotinina ni bilo ugotovljeno za nobeno indikacijo izven odobrenih indikacij. Negotovost ostaja glede vloge aprotinina pri tveganjih za umrljivost in hude krvavitve pri neodobreni uporabi, zato se aprotinin ne sme uporabljati, kadar je operacija CABG združena z drugim srčno-žilnim kirurškim posegom.**
- **Ključna tveganja, povezana z uporabo aprotinina, in pomen ustreznega antikoagulacijskega spremljanja bolnikov, ki prejemajo aprotinin.**

**Poleg tega morajo imetniki dovoljenja za promet, ki imajo vzpostavljen načrt za obvladovanje tveganj (RMP - Risk Management Plan), v šestih mesecih pristojnemu nacionalnemu organu predložiti posodobljen RMP, da se obravnavajo naslednja vprašanja:**

- **zgornje posodobitve**
- **ocena učinkovitosti izobraževalnega gradiva za zdravnike**
- **celovita posodobitev RMP**

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh julij 2023
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	20. december 2023
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	20. januar 2024