

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de la(s) autorización(es) de Comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre el informe final del estudio de seguridad posterior a la autorización (PASS, por sus siglas en inglés) no intervencionista impuesto para el/los medicamento(s) que contiene(n) el principio activo aprotinina intravenosa y afectados por el informe final PASS, las conclusiones finales son las siguientes:

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentó la versión 1.0 del informe final del estudio fechado el 08-ENE-2021, actualizado el 31-MAY-2021, para el PASS no intervencionista de categoría 1 impuesto como condición para la Autorización de Comercialización (AC) de aprotinina.

El Registro Nórdico de Pacientes tratados con aprotinina (NAPaR, por sus siglas en inglés), es un estudio multicéntrico, no intervencionista con vigilancia activa a través del registro de exposición del paciente destinado, entre otros objetivos, a medir la incidencia de los resultados de seguridad asociados con el uso de aprotinina en la vida real.

Los resultados del NAPaR concuerdan esencialmente con el perfil de seguridad conocido de la aprotinina cuando se utiliza en la indicación aprobada, y se proponen actualizaciones a la información del producto para reflejar estos resultados. Sin embargo, el amplio uso fuera de indicación (75% del uso de la aprotinina en otros procedimientos que no son cirugías aisladas de derivación coronaria (iCABG), y 70% del uso en intervenciones con riesgo de hemorragia bajo o moderado) observado a pesar de la distribución restringida en un registro es motivo de preocupación. La falta de conocimiento (necesidad médica percibida en pacientes de alto riesgo que se someten a cirugías cardíacas o pacientes que se someten a cirugías cardíacas complejas de alto riesgo) se ha ofrecido como una posible explicación para la no adherencia a la información del producto.

Dadas las preocupaciones planteadas por el extenso uso fuera de indicación de la aprotinina, el Rapporteur del PRAC considera necesario minimizar el riesgo e informar a los profesionales de la salud que el balance beneficio/riesgo de la aprotinina no se ha establecido para ninguna indicación fuera de la indicación autorizada. Se debe distribuir un material educativo que incluya elementos clave sobre los riesgos asociados al uso de la aprotinina, e información sobre las incertidumbres en los riesgos de mortalidad y hemorragia grave en el uso fuera de indicación de la aprotinina. El propósito de los Materiales Educativos es asegurar que la prescripción de aprotinina sea de acuerdo con la indicación autorizada. Se propone una carta de presentación para acompañar el material educativo, pero debe ser acordada con las autoridades nacionales. La evaluación de la efectividad de las medidas de minimización de riesgos debería incluirse en la actualización del plan de gestión de riesgos (RMP, por sus siglas en inglés) y los resultados deberían discutirse en los informes periódicos de seguridad (IPS).

Por lo tanto, en vista de los datos disponibles con respecto al informe final del estudio PASS, el Rapporteur del PRAC consideró que se requiere un programa educativo actualizado con el objetivo de reducir el uso fuera de indicación de la aprotinina intravenosa y educar a los profesionales de la salud sobre los riesgos clave y en cómo asegurar una anticoagulación adecuada durante su uso. Está justificada la consiguiente actualización del plan de gestión de riesgos. Se recomiendan actualizaciones a la información del producto.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas hechas por el PRAC.

Motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para los resultados del estudio para el/los medicamento(s) que contienen el principio activo aprotinina intravenosa y afectados por el informe final del PASS, el

CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de el/los medicamento(s) mencionado(s) previamente no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la(s) autorización(es) de comercialización de los medicamentos afectados por este informe final del PASS.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el/los medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Resumen de las Características del Producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

4.2. Posología y método de administración

Posología:

Se puede considerar la realización de una prueba adecuada de determinación de anticuerpos IgG específicos para la aprotinina, **si está disponible**, antes de la administración de aprotinina (ver sección 4.3).

...

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Monitorización analítica de la anticoagulación durante el *bypass* cardiopulmonar

La aprotinina no es un agente ahorrador de heparina y es importante mantener una adecuada anticoagulación con heparina durante la terapia con aprotinina. ~~Es de prever que se produzcan elevaciones del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y del tiempo de coagulación activado con celite (TCA celite) en los pacientes tratados con aprotinina durante la cirugía y las horas posteriores a la misma. Por lo tanto, no debe usarse el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) para mantener una adecuada anticoagulación con heparina. En los pacientes sometidos a *bypass* cardiopulmonar y tratados con aprotinina se recomienda uno de los tres siguientes métodos para mantener una anticoagulación adecuada: tiempo de coagulación activado (TCA), dosificación fija de heparina o titulación de heparina (ver abajo). Si se usa el tiempo de coagulación activado (TCA) para mantener una anticoagulación adecuada en presencia de aprotinina se recomienda un TCA celite mínimo de 750 segundos, o bien un TCA caolín mínimo de 480 segundos, independientemente de los efectos de la hemodilución y la hipotermia.~~

Nota adicional sobre la utilización con circulación extracorpórea

~~Para mantener una anticoagulación adecuada en los pacientes sometidos a *bypass* cardiopulmonar y tratados con aprotinina se recomienda seguir uno de los métodos siguientes:~~

~~* Tiempo de coagulación activado (TCA)~~

~~El TCA no es un test de la coagulación estandarizado y sus diferentes variantes se ven influenciadas de forma diferente por la presencia de aprotinina. Además, el test se ve afectado también por los efectos variables de la dilución y por la temperatura experimentada durante el *bypass* cardiopulmonar. Con la aprotinina, se ha observado que los TCAs determinados utilizando caolín no aumentan en la misma proporción que los TCAs determinados con tierra de diatomeas (celite). Aunque los protocolos varían, en presencia de aprotinina se recomienda un TCA celite mínimo de 750 segundos, o bien un TCA caolín mínimo de 480 segundos, independientemente de los efectos de la hemodilución y la hipotermia. Se debe consultar con el fabricante del test del TCA cómo interpretar el ensayo en presencia de aprotinina.~~

~~* Dosificación fija de heparina~~

~~La dosis de carga estándar de heparina, administrada antes de la canulación cardíaca, más la cantidad de heparina añadida al volumen de cebado del circuito de *bypass* cardiopulmonar, debe ser por lo menos de 350 UI/kg en total. Se debería administrar heparina adicional a dosis fija en función del peso del paciente y de la duración del *bypass* cardiopulmonar.~~

~~* Determinación de los niveles de heparina~~

Para determinar los niveles de heparina puede utilizarse el método de la titulación con protamina, ya que la aprotinina no interfiere con este método. Antes de administrar la aprotinina, se debe realizar una prueba de dosis-respuesta de heparina mediante titulación con protamina para determinar la dosis de carga de heparina. Se debe administrar la heparina adicional en función de los niveles de heparina determinados mediante titulación con protamina. Los niveles de heparina durante el *bypass* no deben caer por debajo de 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) o por debajo del nivel indicado por la prueba dosis-respuesta de heparina, realizada antes de la administración de aprotinina.

El tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) son similares y se vuelven inmedibles con altas dosis de heparina. Por lo tanto, la TTPa y TPT no deberían usarse para monitorizar la anticoagulación con heparina en pacientes sometidos a cirugía de derivación coronaria bajo *bypass* cardiopulmonar.

En los pacientes sometidos a cirugía de derivación coronaria bajo *bypass* cardiopulmonar y tratados con aprotinina, se recomienda uno de los siguientes métodos para mantener una anticoagulación adecuada:

- 1. Se debe considerar el tratamiento individualizado con heparina y protamina para reducir las anomalías de coagulación postoperatorias y las complicaciones de sangrado en la cirugía cardíaca con *bypass* cardiopulmonar. La dosificación fija o titulación de heparina se basa en sistemas computarizados de dosificación de heparina, mediciones de anti-Xa o mediciones de heparina en sangre además del Tiempo de Coagulación Activado (TCA). La medición de anti-Xa y las mediciones de heparina en sangre no se ven afectadas por la aprotinina y deben llevarse a cabo siguiendo las indicaciones del fabricante del test.**
- 2. En ausencia de herramientas de dosificación individualizada de heparina, se recomienda que las pruebas de TCA se realicen a intervalos regulares según los protocolos institucionales y que las dosis de heparina se administren en consecuencia. El TCA objetivo requerido depende del tipo de activador y del equipo utilizado. Se esperan elevaciones del TCA de caolín y celite en pacientes tratados con aprotinina durante la cirugía, y las horas posteriores a la misma. En los pacientes sometidos a *bypass* cardiopulmonar y tratados con aprotinina, se recomienda un TCA-celite mínimo de 750 segundos, o bien un TCA de 480 segundos para mantener la anticoagulación, independientemente de los efectos de la hemodilución y la hipotermia. Las pruebas de TCA utilizando una mezcla de activadores deben llevarse a cabo siguiendo las indicaciones del fabricante del test.**

Manejo de la protamina

Como la prueba de protamina no se ve afectada por la aprotinina En los pacientes tratados con aprotinina, la neutralización de la heparina por protamina después de la finalización del *bypass* cardiopulmonar se debe basar en una relación establecida según la cantidad de heparina administrada o se controlará mediante un método de titulación con protamina **llevar a cabo siguiendo las instrucciones del fabricante del test.**

Importante: la aprotinina no es un agente ahorrador de heparina.

...

Insuficiencia renal

Los resultados de estudios observacionales recientes **previos** indican que la aprotinina puede desencadenar una insuficiencia renal, especialmente en pacientes que presentan una insuficiencia renal previa. El análisis del conjunto de todos los estudios controlados con placebo en pacientes sometidos a

cirugía de derivación coronaria (CABG) mostró un aumento de los valores de la creatinina sérica > 0,5 mg/dl respecto al valor inicial en los pacientes tratados con aprotinina (ver sección 5.1).

~~Por ello, se recomienda una cuidadosa consideración del balance beneficio/riesgo antes de administrar aprotinina a pacientes con un deterioro preexistente de la función renal o que presentan factores de riesgo (como tratamiento simultáneo con aminoglucósidos).~~

En una comparación con controles históricos apareados por edad, se ha observado un aumento de la insuficiencia renal y de la mortalidad en pacientes tratados con aprotinina y sometidos a *bypass* cardiopulmonar con paro circulatorio por hipotermia profunda durante una intervención de la aorta torácica. ~~Deberá garantizarse una anticoagulación adecuada con heparina (ver también arriba).~~

Por lo tanto, se recomienda considerar cuidadosamente el equilibrio entre riesgos y beneficios antes de administrar aprotinina a pacientes con insuficiencia renal preexistente o a aquellos con factores de riesgo (como el tratamiento concomitante con aminoglucósidos).

Mortalidad

En la sección 5.1 se incluye información sobre la mortalidad observada en los ensayos clínicos aleatorizados.

...

En una publicación **de** 2008, Fergusson y cols. analizaron los datos del ensayo controlado y aleatorizado BART (*Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial*: conservación de la sangre usando antifibrinolíticos en un ensayo aleatorizado) y comunicaron una mayor tasa de mortalidad en los pacientes tratados con aprotinina que en los tratados con ácido tranexámico o ácido aminocaproico.

...

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La aprotinina presenta un efecto inhibidor dosis-dependiente sobre la acción de los agentes trombolíticos, p. ej., estreptoquinasa, uroquinasa y alteplasa (r-tPA). **Se debe prestar especial atención a la coagulación en pacientes que reciben agentes trombolíticos activos conocidos por ser objetivos de la aprotinina.**

La aprotinina podría inducir una insuficiencia renal, especialmente en pacientes con insuficiencia renal previa. **Los fármacos con un potente perfil nefrotóxico (como los ~~A~~ aminoglucosidos y los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona)** son un factor de riesgo de insuficiencia renal. **Se debe prestar especial atención a la protección renal cuando los pacientes se exponen tanto a aprotinina como a otros fármacos que podrían desencadenar una disfunción renal.**

...

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de la aprotinina se ha evaluado en más de cuarenta y cinco estudios de fase II y fase III que incluyeron más de 3.800 pacientes expuestos a aprotinina. En total, aproximadamente un 11% de los pacientes tratados con aprotinina experimentaron reacciones adversas. La reacción adversa más

grave fue infarto de miocardio. **La seguridad de la aprotinina se ha monitorizado en el NAPaR entre febrero de 2016 y noviembre de 2020. La tasa de reacciones adversas fue del 1,1% entre el total de 6.682 pacientes ingresados.** Las reacciones adversas deben interpretarse en el entorno quirúrgico.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas basadas en todos los estudios clínicos de aprotinina controlados con placebo clasificadas según las categorías de frecuencia CIOMS III (aprotinina n=3.817 y placebo n=2.682, a fecha abril de 2005) **y en el NAPaR** se listan en la siguiente tabla:

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Clasificación estándar MedDRA por órganos y sistemas	<u>Frecuentes</u> $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<u>Poco Frecuentes</u> $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$	<u>Raras</u> $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$	<u>Muy Raras</u> $< 1/10\ 000$
Trastornos del sistema inmunológico		<u>Reacción alérgica</u> <u>Reacción anafiláctica/ anafilactoide</u>	Reacción alérgica Reacción anafiláctica/anafilactoide	Shock anafiláctico (potencialmente mortal)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Coagulación intravascular diseminada Coagulopatía
Trastornos cardíacos		Isquemia miocárdica Oclusión/Trombosis coronaria Infarto de miocardio Derrame pericárdico		
Trastornos vasculares		Trombosis, <u>ictus embólico</u>	Trombosis arterial (y sus manifestaciones órgano-específicas que pueden ocurrir en órganos vitales como riñón, pulmón o cerebro), <u>Embolia pulmonar</u>	<u>Embolia pulmonar</u>
Trastornos renales y urinarios		Oliguria, <u>lesión renal aguda</u> insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal		

Trastornos generales <i>ey</i> alteraciones en el lugar de administración				Reacciones en la zona de inyección/perfusión (Trombo)flebitis en la zona de perfusión
<u>Exploraciones complementarias</u>	<u>Creatinina en sangre elevada</u>			

* Las reacciones adversas en cursiva y negrita se recogieron en estudios post-comercialización

...

5.1 Propiedades farmacodinámicas

...

El Registro Nórdico de Pacientes tratados con aprotinina (NAPaR, por sus siglas en inglés), un estudio multicéntrico no intervencionista de vigilancia activa posterior a la autorización, tenía como objetivo, entre otros, medir la incidencia de los resultados de seguridad. Un subgrupo de 1.384 pacientes que se sometieron a una cirugía de derivación coronaria aislada (iCABG) fue tratado con aprotinina. La mortalidad hospitalaria fue del 1,3% (IC 95%: 0,73%, 1,96%). Las incidencias de infarto de miocardio y eventos tromboembólicos (ETE) fueron del 0,9% (IC 95%: 0,39%, 1,39%) y 2,5% (IC 95%: 1,63%, 3,28%), respectivamente. Se observó disfunción renal (aumento postoperatorio del nivel de creatinina >0,5 mg/dL) y fallo renal (aumento postoperatorio del nivel de creatinina en suero >2,0 mg/dL) con incidencias del 2,7% (IC 95%: 1,82%, 3,55%) y 0,15% (IC 95%: 0,02%, 0,54%), respectivamente. Dentro de las 24 horas siguientes al procedimiento, el 1,3% (IC 95%: 0,73%, 1,96%) de los pacientes se sometieron a reexploración por sangrado. Al comparar con un control histórico de la literatura, los hallazgos del NAPaR estuvieron esencialmente en concordancia con el perfil de seguridad conocido de la aprotinina en la indicación aprobada.

Modificaciones a incluir en las secciones relevantes del Prospecto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

4. Posibles efectos adversos

...

Otros efectos adversos son:

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- **prueba de función renal anormal (creatinina en sangre elevada)**

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- dolor en el pecho (isquemia miocárdica, oclusión coronaria / trombosis), ataque al corazón (infarto de miocardio)
- fuga de líquido cardíaco a la cavidad corporal circundante (derrame pericárdico)

- coágulo sanguíneo (trombosis)
- **riego sanguíneo cerebral reducido o interrumpido (ictus)**
- enfermedad del riñón (**lesión renal** aguda, necrosis tubular renal)
- orinar menos de lo normal
- **reacción alérgica grave (reacción anafiláctica/anafilactoide)**

Raras: pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 pacientes

- coágulo sanguíneo en un vaso sanguíneo (arteria)
- **coágulo sanguíneo en los pulmones (embolia pulmonar)**
- ~~reacción alérgica grave (reacción anafiláctica/anafilactoide)~~

Muy raras: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 000 pacientes

- hinchazón en o alrededor del lugar donde se ha realizado la inyección en la piel, reacciones en el lugar de la inyección y perfusión, (tromboflebitis)
- ~~coágulo sanguíneo en los pulmones (embolia pulmonar)~~
- trastorno grave de la coagulación sanguínea que da lugar a daños y hemorragias en el cuerpo (coagulación intravascular diseminada)
- incapacidad de la sangre para coagularse normalmente (coagulopatía)
- shock alérgico grave (shock anafiláctico), que es potencialmente mortal

Anexo III

Condiciones para la(s) autorización/es de comercialización

Modificaciones que deben introducirse en las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización de el/los medicamento(s) que contengan el principio activo aprotinina intravenosa afectados por el informe final del PASS no intervencionista impuesto.

El/Los titular(es) de la autorización de comercialización (TAC) debe(n) modificar la(s) siguiente(s) condición(es) (texto nuevo **subrayado y en negrita**)

Las condiciones para el/los TAC(s) de una carta de seguridad dirigida a los profesionales sanitarios (DHPC), un registro y una distribución restringida se sustituirán por las siguientes condiciones, que deberán cumplirse en el plazo establecido:

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe presentar en un plazo de 6 meses el contenido y el formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, a las autoridades nacionales competentes para su aprobación.

El programa educativo tiene como objetivo reducir el uso fuera de indicación de la aprotinina intravenosa y educar a los profesionales sanitarios sobre sus principales riesgos y sobre cómo garantizar una anticoagulación adecuada durante su uso.

El TAC debe asegurar que en cada Estado Miembro donde se comercializa la aprotinina intravenosa, todos los profesionales de la salud que se espera que prescriban, dispensen o usen la aprotinina intravenosa tengan acceso a/se les proporcione el siguiente paquete educativo:

Material educativo para médicos:

● **Resumen de las Características del Producto**

● **Guía para profesionales sanitarios (con carta de presentación, si procede), que contenga los siguientes elementos clave:**

- **No se ha establecido el balance beneficio/riesgo de la aprotinina para ninguna indicación fuera de la autorizada. Sigue habiendo incertidumbre sobre el papel de aprotinina en los riesgos de mortalidad y hemorragia grave en el uso fuera de indicación, por lo que la aprotinina no debe utilizarse cuando la cirugía de derivación coronaria se combina con otra cirugía cardiovascular.**
- **Los principales riesgos asociados al uso de aprotinina y la importancia de un seguimiento adecuado de la anticoagulación de los pacientes que reciben aprotinina.**

Además, los TACs que dispongan de un RMP deberán presentar a la Autoridad Nacional Competente un RMP actualizado en un plazo de seis meses para abordar las siguientes cuestiones:

- **actualizaciones anteriores**
- **evaluación de la eficacia del material educativo para los médicos**
- **actualización exhaustiva del RMP**

Anexo IV

Calendario para la aplicación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de julio de 2023
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	20 de diciembre de 2023
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	20 de enero de 2024