

## **Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell' autorizzazione all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della relazione di valutazione del PRAC per il report finale del PASS non interventistico imposto per il medicinale contenente la sostanza attiva aprotinina per via endovenosa e oggetto del rapporto finale del PASS, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Il titolare AIC ha presentato la relazione finale dello studio versione 1.0 dell'8 gennaio 2021, aggiornata il 31 maggio 2021, per uno studio PASS non interventistico di categoria 1 imposto come condizione per l'AIC dell'aprotinina. Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR) è uno studio multicentrico non interventistico con sorveglianza attiva tramite il registro di esposizione del paziente, finalizzato, tra gli altri risultati, a misurare l'incidenza dei risultati di sicurezza associati all'uso dell'aprotinina nella vita reale.

I risultati del NAPaR sono essenzialmente conformi al profilo di sicurezza noto dell'aprotinina se utilizzata nell'indicazione approvata e si propongono aggiornamenti delle informazioni sul prodotto per riflettere tali risultati. Nonostante la distribuzione sia limitata in un registro, l'ampio utilizzo off-label osservato è preoccupante (75% dell'uso di aprotinina in procedure diverse da iCABG e 70% dell'uso in caso di rischio di sanguinamento basso o moderato). La non aderenza alle informazioni del prodotto potrebbe essere spiegata da una mancanza di conoscenza (bisogno terapeutico percepito in pazienti ad alto rischio sottoposti a interventi cardiaci o in pazienti sottoposti a interventi cardiaci complessi ad alto rischio).

Date le preoccupazioni sollevate dall'uso estensivo off-label dell'aprotinina, il PRAC rapporteur ritiene necessario ridurre al minimo il rischio e informare gli operatori sanitari che il rapporto rischio/beneficio dell'aprotinina non è stato stabilito per alcuna indicazione al di fuori di quella autorizzata. Deve essere distribuito del materiale educativo che includa elementi chiave sui rischi associati all'uso dell'aprotinina e informazioni sulle incertezze del ruolo dell'aprotinina nei rischi di mortalità e grave emorragia associati all'uso off-label. Lo scopo del materiale educativo è garantire che la prescrizione dell'aprotinina sia conforme all'indicazione autorizzata. Viene proposta una lettera di accompagnamento insieme al materiale educativo in accordo con le agenzie nazionali. La valutazione dell'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio deve essere inclusa nell'aggiornamento del piano di gestione del rischio (RMP) e i risultati dovrebbero essere discussi nei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)

Pertanto, alla luce dei dati disponibili relativi al rapporto finale del PASS, il PRAC rapporteur ha ritenuto necessario un programma educativo aggiornato al fine di ridurre l'uso off-label dell'aprotinina per via endovenosa e istruire gli operatori sanitari sui suoi principali rischi e su come garantire un'adeguata anticoagulazione durante il suo utilizzo. È necessario il conseguente aggiornamento del piano di gestione del rischio. Si consiglia di aggiornare le informazioni sul prodotto.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivi della variazione dei termini dell' autorizzazione all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche relative ai risultati dello studio per il medicinale contenente la sostanza attiva aprotinina per via endovenosa e oggetto del rapporto finale del PASS, il CMDh ritiene che il rapporto rischio/beneficio del medicinale sopra menzionato sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CMDh giunge alla conclusione secondo cui le autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti interessati dal presente rapporto finale PASS devono essere modificate.

## **Allegato II**

### **Modifiche delle informazioni sul prodotto del medicinale autorizzato a livello nazionale**

**Modifiche da includere nelle sezioni pertinenti del Riassunto delle Caratteristiche del prodotto** (nuovo testo **sottolineato e in grassetto** , testo cancellato ~~barrato~~ )

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Posologia:

Un idoneo test sugli anticorpi IgG specifici anti-aprotinina può essere preso in considerazione, **se disponibile**, prima della somministrazione di aprotinina (vedere paragrafo 4.3).

...

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Monitoraggio di laboratorio del trattamento anticoagulante durante il bypass cardiopolmonare

L'aprotinina non è un risparmiatore di eparina ed è importante proseguire un idoneo trattamento anticoagulante con eparina durante la terapia con aprotinina. ~~Nei pazienti trattati con aprotinina ci si attendono aumenti del tempo di tromboplastina parziale (PTT) e del tempo di coagulazione attivato con celite (celite ACT) durante e nelle ore successive all'intervento. Il tempo di tromboplastina parziale (PTT) non deve quindi essere utilizzato per il mantenimento di un idoneo trattamento anticoagulante con eparina. Nei pazienti sottoposti a bypass cardiopolmonare sotto terapia con aprotinina si raccomanda di utilizzare uno dei tre metodi seguenti per mantenere un idoneo trattamento anticoagulante: tempo di coagulazione attivato (ACT), eparina a dosi fisse o titolazione dell'eparina (vedere di seguito). Se si utilizza il tempo di coagulazione attivato (ACT) per il mantenimento di un idoneo trattamento anticoagulante, in presenza di aprotinina si consigliano un ACT con celite minimo di 750 secondi o un ACT con caolino minimo di 480 secondi, indipendentemente dagli effetti dell'emodiluizione e dell'ipotermia.~~

*Nota aggiuntiva sull'uso con la circolazione extracorporea*

~~Nei pazienti sottoposti a bypass cardiopolmonare sotto terapia con aprotinina, si raccomanda uno dei metodi seguenti per mantenere un idoneo trattamento anticoagulante:~~

~~\* Tempo di coagulazione attivato (ACT)~~

~~L'ACT è un test della coagulazione non standardizzato e le diverse metodiche sono influenzate in misura differente dalla presenza di aprotinina. Inoltre, il test risulta influenzato da effetti di diluizione variabili e dalla temperatura in corso di bypass cardiopolmonare. È stato osservato che, in presenza di aprotinina, gli ACT basati sul caolino non aumentano nella stessa misura degli ACT basati su terra di diatomee (celite). Mentre i protocolli variano, in presenza di aprotinina si consigliano un ACT con celite minimo di 750 secondi o un ACT con caolino minimo di 480 secondi, indipendentemente dagli effetti dell'emodiluizione e dell'ipotermia. Consultare il produttore del test ACT in merito all'interpretazione del saggio in presenza di aprotinina.~~

~~\* Eparina a dosi fisse~~

~~La somma della dose di carico standard di eparina, somministrata prima della cannulazione cardiaca, e della quantità di eparina aggiunta al volume di adescamento del circuito di bypass cardiopolmonare deve ammontare ad almeno 350 UI/kg. Un'ulteriore dose fissa di eparina dev'essere somministrata sulla base del peso corporeo del paziente e della durata del bypass cardiopolmonare.~~

~~\* Determinazione dei livelli di eparina~~

~~Per misurare i livelli di eparina può essere utilizzata la titolazione con protamina, un metodo non influenzato dalla presenza di aprotinina. Prima della somministrazione di aprotinina, per stabilire la dose di carico di eparina, deve essere determinato il profilo dose-risposta dell'eparina tramite~~

titolazione con protamina. Dosi supplementari di eparina devono essere somministrate in base ai livelli di eparina misurati tramite titolazione con protamina. Durante il bypass, i livelli di eparina non devono scendere sotto i 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) o sotto il livello indicato dal profilo dose-risposta dell'eparina determinato prima della somministrazione di aprotinina.

**Il tempo di tromboplastina parziale (PTT) e il tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT) sono simili e diventano non misurabili con dosi elevate di eparina. Pertanto, APTT e PTT non devono essere utilizzati per monitorare il trattamento anticoagulante con eparina nei pazienti sottoposti a intervento di innesto di bypass cardiopolmonare.**

**Nei pazienti sottoposti a intervento di innesto di bypass cardiopolmonare sotto terapia con aprotinina, si raccomanda uno dei metodi seguenti per mantenere un idoneo trattamento anticoagulante:**

- 1. Deve essere presa in considerazione una gestione personalizzata dell'eparina e della protamina per ridurre le anomalie della coagulazione post-operatoria e le complicanze emorragiche in cardiocirurgia con bypass cardiopolmonare (CPB). La titolazione o la gestione personalizzata dell'eparina si basano su sistemi computerizzati di dosaggio dell'eparina, misurazioni anti-Xa o misurazioni dell'eparina ematica, oltre al tempo di coagulazione attivato (ACT). La misurazione anti-Xa e le misurazioni dell'eparina ematica non sono influenzate dall'aprotinina e devono essere effettuate seguendo le indicazioni del produttore del test.**
- 2. In assenza di strumenti individuali per il dosaggio dell'eparina, si raccomanda di eseguire i test ACT a intervalli regolari sulla base di protocolli istituzionali e di somministrare le dosi di eparina di conseguenza. L'ACT target richiesto dipende dal tipo di attivatore e dall'attrezzatura utilizzata. Sono attesi aumenti dell' ACT basati su caolino e celite nei pazienti trattati con aprotinina durante e nelle ore successive all'intervento. Nei pazienti sottoposti a bypass cardiopolmonare sotto terapia con aprotinina, si consigliano un ACT con celite minimo di 750 secondi o un ACT con caolino minimo di 480 secondi per mantenere l'anticoagulazione, indipendentemente dagli effetti dell'emodiluizione e dell'ipotermia. I test ACT che utilizzano una miscela di attivatori devono essere effettuati seguendo le indicazioni del produttore del test.**

### **Gestione della protamina**

**Poiché il test della protamina non è influenzato dalla presenza di aprotinina** in pazienti trattati con aprotinina, dopo l'interruzione del bypass cardiopolmonare la neutralizzazione dell'eparina mediante protamina deve essere basata su un rapporto fisso rispetto alla quantità di eparina applicata e essere controllata mediante un metodo di titolazione della protamina **essere effettuata seguendo le indicazioni del produttore del test.**

Importante: l'aprotinina non è un risparmiatore di eparina

...

Compromissione renale

I risultati di studi osservazionali recenti **precedenti** indicano che l'aprotinina può indurre compromissione renale, in particolare nei pazienti con compromissione renale preesistente. Un'analisi congiunta di tutti gli studi controllati con placebo, condotti in pazienti sottoposti a bypass delle arterie coronarie (CABG) ha dimostrato aumenti dei valori di creatinina sierica superiori a 0,5 mg/dl oltre il basale nei pazienti sotto terapia con aprotinina (vedere paragrafo 5.1). È quindi opportuna un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio prima della somministrazione di aprotinina ai pazienti con

~~compromissione renale preesistente o con fattori di rischio (come il trattamento concomitante con aminoglicosidi).~~

Un aumento dell'insufficienza renale e della mortalità in confronto ai controlli storici della stessa età è stato segnalato nei pazienti trattati con aprotinina sottoposti a bypass cardiopolmonare con arresto circolatorio in ipotermia profonda durante l'intervento sull'aorta toracica. ~~Dev'essere garantito un trattamento anticoagulante adeguato con eparina (vedere anche sopra).~~

**È quindi opportuna un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio prima della somministrazione di aprotinina ai pazienti con compromissione renale preesistente o con fattori di rischio (come il trattamento concomitante con aminoglicosidi).**

Mortalità

Le informazioni sulla mortalità ottenute negli studi clinici randomizzati sono riportate al paragrafo 5.1.

...

In una pubblicazione di Fergusson et al. del 2008 sono stati analizzati i dati di uno studio controllato randomizzato, Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART), ed è stata osservata una percentuale maggiore di mortalità nei pazienti trattati con aprotinina in confronto ai soggetti trattati con acido tranexamico o acido aminocaproico.

...

#### 4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

L'aprotinina possiede un effetto inibitorio dose-dipendente sull'azione degli agenti trombolitici come streptochinasi, urochinasi e alteplasi (r-tPA). **Prestare particolare attenzione alla coagulazione nei pazienti che ricevono agenti trombolitici attivi noti come bersagli dell'aprotinina.**

L'aprotinina può indurre compromissione renale, in particolare nei pazienti con compromissione renale preesistente. **I farmaci con un potente profilo nefrotossico (come gli aminoglicosidi e gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone) sono un fattore di rischio per la compromissione renale. Prestare particolare attenzione alla protezione renale quando si espongono i pazienti sia all'aprotinina sia ad altri farmaci che potrebbero innescare una disfunzione renale.**

...

#### 4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza dell'aprotinina è stata determinata in più di quarantacinque studi di fase II e fase III, comprendenti oltre 3.800 pazienti esposti all'aprotinina. Complessivamente, circa l'11 % dei pazienti trattati con aprotinina ha manifestato reazioni avverse. La reazione avversa più grave è stata l'infarto miocardico. **La sicurezza dell'aprotinina è stata monitorata nel NAPaR tra Febbraio 2016 e Novembre 2020. Dei 6682 pazienti inseriti, il tasso di reazione avversa al farmaco è stato del 1,1%.** Le reazioni avverse devono essere interpretate nel contesto chirurgico.

*Riassunto tabellare delle reazioni avverse*

Le reazioni avverse al farmaco (*adverse drug reactions, ADR*), basate su tutti gli studi clinici controllati con placebo condotti con aprotinina e classificate secondo le categorie di frequenza CIOMS III (aprotinina n=3.817 e placebo n=2.682; dati aggiornati ad aprile 2005) **e basate sul NAPaR** sono riportate nella tabella seguente. sono elencate nella tabella seguente:

Non nota: non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Classificazione standard per sistemi e organi secondo MedDRA	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a < $1/10$	<b>Non comune</b> da $\geq 1/1.000$ a < $1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a < $1/1.000$	<b>Molto raro</b> < $1/10.000$
Disturbi del sistema immunitario		<b><u>Reazione allergica</u></b> <b><u>Reazione anafilattica/anafilattoide</u></b>	<del>Reazione allergica</del> <del>Reazione anafilattica/anafilattoide</del>	Shock anafilattico (potenzialmente fatale)
Patologie del sistema emolinfopoietico				Coagulazione intravascolare disseminata Coagulopatia
Patologie cardiache		Ischemia miocardica Occlusione / trombosi coronarica Infarto miocardico Effusione pericardica		
Patologie vascolari		Trombosi, <b><u>ictus embolico</u></b>	Trombosi arteriosa (e sue manifestazioni organo-specifiche che possono presentarsi negli organi vitali come rene, polmone o cervello), <b><u>embolia polmonare</u></b>	<del>Embolia polmonare</del>
Patologie renali e urinarie		Oliguria, <b><u>danno renale acuto</u></b> insufficienza renale acuta, necrosi tubulare renale		
Patologie sistemiche <del>ee</del> condizioni relative alla sede di somministrazione				Reazioni della sede di iniezione e infusione Flebite o tromboflebite della sede di infusione

<b><u>Esami diagnostici</u></b>	<b><u>Aumento della creatinina ematica</u></b>			
---------------------------------	--	--	--	--

\* Le reazioni avverse ai farmaci segnalate nei rapporti post-marketing sono riportate in grassetto e corsivo

...

5,1 Proprietà farmacodinamiche

...

**Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR), è uno studio multicentrico non interventistico con sorveglianza attiva post-autorizzazione, finalizzato, tra gli altri risultati, a misurare l'incidenza dei risultati di sicurezza. Un sottogruppo di 1.384 pazienti sottoposti a CABG isolato (iCABG) è stato trattato con aprotinina. La mortalità ospedaliera è stata del 1,3% (95% IC: 0,73%, 1,96%). Le incidenze di infarto miocardico ed eventi tromboembolici (TEE) sono state rispettivamente dello 0,9% (95% IC: 0,39%, 1,39%) e del 2,5% (95% IC: 1,63%, 3,28%). Sono state osservate disfunzione renale (aumento postoperatorio del livello di creatinina > 0,5 mg/dL) e insufficienza renale (aumento postoperatorio del livello di creatinina sierica > 2,0 mg/dL) con incidenza rispettivamente del 2,7% (95% IC: 1,82%, 3,55%) e dello 0,15% (95% IC: 0,02%, 0,54%). Entro 24 ore dalla procedura, il 1,3% (IC 95%: 0,73%, 1,96%) dei pazienti è stato sottoposto a un ri-esame per emorragia. Dal confrontando con la letteratura, i risultati del NAPaR erano essenzialmente conformi al profilo di sicurezza noto di aprotinina nell'indicazione approvata.**

**Modifiche da includere nelle sezioni pertinenti del Foglio Illustrativo (nuovo testo sottolineato e in grassetto , testo cancellato ~~barrato~~ )**

#### 4. Possibili effetti indesiderati

...

Altri effetti indesiderati sono:

**Comune: può colpire fino a 1 paziente su 10**

- **test della funzionalità renale anormale (aumento della creatinina ematica)**

Non comune: può colpire fino a 1 paziente su 100

- dolore toracico (ischemia miocardica, occlusione / trombosi coronarica), attacco di cuore (infarto miocardico)
- perdita di liquido cardiaco nella cavità circostante (effusione pericardica)
- coaguli di sangue (trombosi)
- **riduzione o interruzione dell'afflusso di sangue al cervello (ictus)**
- malattia renale (danno renale acuto, necrosi tubulare renale)
- escrezione di una quantità di urine inferiore alla norma

- **reazione allergica grave (reazione anafilattica/anafilattoide)**

Raro: può colpire fino a 1 paziente su 1.000

- coaguli di sangue in determinati vasi sanguigni (arterie)
- **coaguli di sangue nei polmoni (embolia polmonare)**
- ~~grave reazione allergica (reazione anafilattica/anafilattoide)~~

Molto raro: può colpire fino a 1 paziente su 10.000

- gonfiore in corrispondenza o in vicinanza della sede d'iniezione (reazioni della sede d'iniezione e d'infusione, (flebite o tromboflebite della sede di infusione)
- ~~coaguli di sangue nei polmoni (embolia polmonare)~~
- grave disturbo della coagulazione del sangue che provoca danni ai tessuti e sanguinamento (coagulazione intravascolare disseminata)
- incapacità del sangue a coagulare normalmente (coagulopatia)
- grave shock allergico (shock anafilattico), potenzialmente fatale

### **Allegato III**

#### **Condizioni dell' autorizzazione all'immissione in commercio**

**Modifiche da apportare alle condizioni dell' autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale contenente la sostanza attiva aprotinina per via endovenosa oggetto del rapporto finale del PASS non interventistico imposto**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono modificare le seguenti condizioni (nuovo testo **sottolineato e in grassetto**)

Le condizioni per il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un DHPC, di un registro e di una distribuzione limitata saranno sostituite dalle seguenti condizioni, da compilare entro i termini stabiliti:

**Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (titolare AIC) deve presentare entro 6 mesi il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, alle autorità nazionali competenti per approvazione.**

**Il programma educativo è volto a ridurre l'uso off-label di aprotinina per via endovenosa ed educare gli operatori sanitari sui suoi principali rischi e su come garantire un idoneo trattamento anticoagulante durante il suo utilizzo.**

**In ciascuno Stato membro in cui viene commercializzata aprotinina per via endovenosa, il titolare AIC dovrebbe garantire che, tutti gli operatori sanitari che si prevede prescrivano, dispensino o utilizzino aprotinina per via endovenosa, abbiano accesso o ricevano il seguente pacchetto educativo:**

**Materiale educativo per il medico:**

• **Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto**

• **Guida per gli operatori sanitari (con lettera di accompagnamento ove applicabile), contenente i seguenti elementi chiave:**

- **Il rapporto rischio/beneficio di aprotinina non è stato stabilito per nessuna indicazione al di fuori dell'indicazione autorizzata. I rischi di mortalità e grave emorragia associati al ruolo di aprotinina nell'uso off-label rimangono incerti, pertanto l'aprotinina non deve essere utilizzata quando l'intervento di CABG è combinato con un altro intervento cardiovascolare.**
- **I principali rischi associati all'uso di aprotinina e l'importanza di un idoneo monitoraggio anticoagulante dei pazienti che ricevono aprotinina.**

**Inoltre, i titolari AIC che dispongono di un RMP dovrebbero presentare alla loro autorità nazionale competente un RMP aggiornato entro sei mesi al fine di affrontare le seguenti questioni:**

- **aggiornamenti di cui sopra**
- **valutazione dell'efficacia del materiale educativo del medico**
- **Aggiornamento completo del RMP**

## **Allegato IV**

### **Calendario per l'attuazione di questa decisione**

## Calendario per l'attuazione della decisione

Adozione della decisione del CMDh :	Riunione del CMDh a Luglio 2023
Trasmissione alle Autorità Nazionali Competenti delle traduzioni degli allegati alla decisione :	20 Dicembre 2023
Attuazione della decisione da parte degli Stati Membri (sottomissione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	20 Gennaio 2024