

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC concernant le rapport final de l'étude non interventionnelle PASS imposée pour le(s) médicament(s) en intraveineuse dont la substance active est l'aprotinine et concerné(s) par le rapport final de cette PASS, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Le titulaire de l'AMM a soumis le rapport final d'étude version 1.0 daté du 08-JAN-2021, mis à jour le 31-MAI-2021, pour une PASS non interventionnelle, de catégorie 1, imposée comme condition de l'AMM de l'aprotinine. Le Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR) est une étude multicentrique non interventionnelle avec une surveillance active via un registre d'exposition des patients visant, entre autres, à mesurer l'incidence des résultats de sécurité associés à l'utilisation de l'aprotinine en vie réelle.

Les résultats du NAPaR sont essentiellement conformes au profil de sécurité connu de l'aprotinine lorsqu'elle est utilisée dans l'indication approuvée, et des mises à jour des informations sur le produit sont proposées pour refléter ces résultats. Néanmoins, la large utilisation hors-AMM (75% d'utilisation de l'aprotinine dans d'autres procédures que l'iCABG, et 70% d'utilisation dans des cas de risque de saignement faible ou modéré) observée en dépit d'une distribution restreinte encadrée par un registre est préoccupante. Le manque de connaissances (besoin médical apparent chez les patients à haut risque bénéficiant de chirurgies cardiaques ou chez les patients bénéficiant de chirurgies cardiaques complexes à haut risque) a été avancé comme une explication possible de la non-adhésion aux informations sur le produit.

Compte tenu des préoccupations soulevées par la large utilisation hors-AMM de l'aprotinine, le rapporteur du PRAC estime qu'il est nécessaire de minimiser ce risque et d'informer les professionnels de santé que le rapport bénéfice/risque de l'aprotinine n'a pas été établi pour une quelconque indication en dehors de l'indication autorisée. Il convient de distribuer un matériel éducatif comprenant des éléments clés sur les risques associés à l'utilisation de l'aprotinine et des informations sur les incertitudes concernant le rôle de l'aprotinine dans les risques de mortalité et d'hémorragie sévère dans le cadre d'une utilisation hors-AMM. L'objectif du matériel éducatif est de s'assurer que la prescription d'aprotinine reste conforme à l'indication autorisée. Une lettre accompagnant le matériel éducatif est proposée, mais elle doit être convenue avec les autorités nationales compétentes. L'évaluation de l'efficacité des MARRs doit être incluse dans la mise à jour du PGR et les résultats doivent être discutés dans les rapports PSUR.

Par conséquent, au vu des données disponibles concernant le rapport final de l'étude PASS, le rapporteur du PRAC a estimé qu'un programme éducatif actualisé est nécessaire pour réduire l'utilisation hors-AMM de l'aprotinine en intraveineuse et pour informer les professionnels de santé sur ses principaux risques et sur la manière d'assurer une anticoagulation adéquate lors de son utilisation. Une mise à jour consécutive du plan de gestion des risques est justifiée. Il est recommandé d'actualiser les informations sur le produit.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/ des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques issues des résultats de l'étude pour le(s) médicament(s) en intraveineuse dont la substance active est l'aprotinine et concerné(s) par le rapport final de l'étude PASS, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) mentionné(s) ci-dessus demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits concernés par ce rapport final PASS doit/doivent être modifiées.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie :

Un test approprié de recherche des anticorps IgG anti-aprotinine peut être envisagé, **s'il est disponible**, avant l'administration d'aprotinine (voir rubrique 4.3).

...

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance biologique de l'anticoagulation pendant la circulation extracorporelle

L'aprotinine n'est pas un agent épargneur d'héparine et il est important de maintenir une anticoagulation adéquate au moyen de l'héparine pendant le traitement par l'aprotinine. ~~Des augmentations du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de coagulation activé avec céélite (ACT céélite) sont prévisibles chez les patients traités par l'aprotinine au cours d'une intervention chirurgicale et dans les heures qui suivent l'intervention. Le temps de céphaline activée (TCA) ne doit donc pas être utilisé pour maintenir une anticoagulation adéquate avec l'héparine. Chez les patients sous circulation extracorporelle (CEC) traités par l'aprotinine, l'une des trois méthodes suivantes est recommandée pour maintenir une anticoagulation adéquate : Temps de coagulation activé (ACT), posologie fixe d'héparine ou titration de l'héparine (voir ci-dessous). Si le temps de coagulation activé (ACT) est utilisé pour maintenir une anticoagulation adéquate, un ACT céélite minimal de 750 secondes ou un ACT kaolin minimal de 480 secondes est recommandé en présence d'aprotinine, indépendamment des effets de l'hémodilution et de l'hypothermie.~~

Note complémentaire sur l'utilisation sous circulation extracorporelle

~~Chez les patients sous circulation extracorporelle traités par l'aprotinine, l'une des méthodes suivantes est recommandée pour maintenir une anticoagulation adéquate :~~

~~* Temps de coagulation activé (ACT)~~

~~L'ACT n'est pas un test de coagulation standardisé et les différentes formulations du test sont affectées différemment en présence d'aprotinine. Le test est en outre influencé par la variabilité de la dilution et de la température au cours de la circulation extra corporelle. Il a été observé que l'ACT à base de kaolin n'était pas augmenté dans les mêmes proportions par l'aprotinine que l'ACT à base de terre de diatomées (céélite). Indépendamment des protocoles utilisés, de l'effet de l'hémodilution et de l'hypothermie, un ACT céélite minimal de 750 secondes ou un ACT kaolin minimal de 480 secondes est recommandé en présence d'aprotinine. Consulter le fabricant du test ACT pour son interprétation en présence d'aprotinine.~~

~~* Posologie fixe d'héparine~~

~~La dose de charge standard d'héparine administrée au patient avant la canulation du coeur et le complément d'héparine ajouté au volume d'amorçage du circuit de CEC doivent atteindre un total d'au moins 350 UI/kg. Tout complément d'héparine doit être administré à dose fixe en fonction du poids du patient et de la durée de la CEC.~~

~~* Dosage de l'héparinémie~~

Une méthode de titration par la protamine, méthode non influencée par l'aprotinine, peut être utilisée pour le dosage de l'héparinémie. Pour déterminer la dose de charge d'héparine, un test de dose-réponse utilisant cette titration par la protamine doit être réalisé avant l'administration d'aprotinine. Un complément d'héparine doit être administré en fonction de l'héparinémie obtenue par la titration par la protamine. Au cours de la CEC, l'héparinémie ne doit pas chuter en dessous de 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) ou en dessous du niveau indiqué par le test de dose-réponse d'héparine réalisé avant l'administration d'aprotinine.

Le temps partiel de thromboplastine (PTT) et le temps partiel de thromboplastine activé (aPTT) sont similaires et deviennent non-mesurables avec des doses élevées d'héparine. Par conséquent, le PTT et le aPTT ne doivent pas être utilisés pour surveiller l'anticoagulation par l'héparine chez les patients subissant un pontage aorto-coronarien.

Chez les patients bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien sous CEC avec traitement à l'aprotinine, l'une des méthodes suivantes est recommandée pour maintenir une anticoagulation adéquate :

- 1. Une gestion individualisée de l'héparine et de la protamine doit être envisagée pour réduire les anomalies de la coagulation postopératoires et les complications hémorragiques en chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC). La gestion ou le titrage individualisés de l'héparine est basé sur des systèmes informatisés de dosage de l'héparine, des mesures de l'anti-Xa ou des mesures de l'héparinémie en plus du temps de coagulation activé (ACT). Les mesures de l'anti-Xa et de l'héparinémie ne sont pas affectées par l'aprotinine et doivent être effectuées conformément aux instructions du fabricant du test.**
- 2. En l'absence d'outils individualisés de dosage de l'héparine, il est recommandé d'effectuer des tests ACT à intervalles réguliers sur la base de protocoles institutionnels, et d'administrer des doses d'héparine en conséquence. L'ACT cible requis dépend du type d'activateur et de l'équipement utilisé. Des élévations de l'ACT-kaolin et de l'ACT-célite sont attendues chez les patients traités à l'aprotinine pendant l'intervention chirurgicale et dans les heures qui suivent. Chez les patients sous circulation extracorporelle (CEC) avec un traitement à l'aprotinine, un ACT-célite minimal de 750 secondes ou un ACT-kaolin de 480 secondes est recommandé pour maintenir l'anticoagulation, indépendamment des effets de l'hémodilution et de l'hypothermie. Les tests ACT utilisant un mélange d'activateurs doivent être effectués conformément aux instructions du fabricant du test.**

Gestion de la protamine

Comme le test à la protamine n'est pas sensible à l'aprotinine, chez les patients traités par l'aprotinine, la neutralisation de l'héparine par la protamine après l'arrêt de la CEC doit être soit basée sur un rapport fixe à la quantité d'héparine administrée, soit contrôlée par une méthode de titration par la protamine, **effectuée conformément aux instructions du fabricant du test.**

Important : l'aprotinine n'est pas un agent d'épargne de l'héparine.

...

Insuffisance rénale

Les résultats d'études observationnelles récentes **antérieures** indiquent que l'aprotinine pourrait déclencher une dysfonction rénale, en particulier chez des patients ayant une dysfonction rénale préexistante. Une analyse de l'ensemble des résultats des études contrôlées contre placebo réalisées chez des patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien (PAC) a montré des augmentations de

la créatininémie de plus de 0,5 mg/dl par rapport aux valeurs initiales chez les patients traités par l'aprotinine (voir rubrique 5.1).

~~Il est donc recommandé d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque avant d'administrer l'aprotinine à des patients ayant une altération préexistante de la fonction rénale ou à des patients présentant des facteurs de risque (comme un traitement concomitant par les aminoglycosides).~~

Une augmentation des taux d'insuffisance rénale et de mortalité par rapport à des témoins historiques appariés pour l'âge a été rapportée chez les patients traités par l'aprotinine au cours d'hypothermies profondes avec arrêt circulatoire sous CEC accompagnant les opérations de l'aorte thoracique. ~~Une héparinisation appropriée doit être effectuée (voir également ci-dessus).~~

Un examen attentif du rapport bénéfices/risques est donc conseillé avant d'administrer l'aprotinine à des patients présentant une altération préexistante de la fonction rénale ou des facteurs de risque (tels qu'un traitement concomitant par des aminoglycosides).

Mortalité

Les informations sur la mortalité au cours des essais cliniques randomisés sont précisées à la rubrique 5.1.

...

Une publication de Fergusson et coll. de 2008 a analysé les données d'un essai contrôlé randomisé « Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial » (BART), et rapporté un taux de mortalité plus élevé chez les patients traités par l'aprotinine que chez les patients traités par l'acide tranexamique ou l'acide aminocaproïque.

...

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'aprotinine présente un effet inhibiteur dose-dépendant sur l'action des agents thrombolytiques comme par exemple la streptokinase, l'urokinase et l'altéplase (r-tPA). **Une attention particulière doit être portée à la coagulation chez les patients recevant des agents thrombolytiques actifs connus pour être des cibles de l'aprotinine.**

L'aprotinine pourrait déclencher une dysfonction rénale, en particulier chez des patients ayant une dysfonction rénale préexistante. **Les médicaments ayant un profil néphrotoxique puissant (tels que les aminoglycosides et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone) constituent un facteur de risque de dysfonction rénale. Une attention particulière doit être portée à la protection rénale lorsque les patients sont exposés à la fois à l'aprotinine et à d'autres médicaments susceptibles de déclencher une dysfonction rénale.**

...

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de l'aprotinine a été évaluée dans plus de 45 études de phase II et de phase III portant sur plus de 3800 patients exposés à l'aprotinine. Au total, environ 11 % des patients traités par l'aprotinine ont présenté des effets indésirables. L'effet indésirable le plus grave a été l'infarctus du myocarde. **La sécurité de l'aprotinine a été suivie dans le NAPaR entre février 2016 et novembre 2020. Sur les 6682 patients inclus, le taux d'effets indésirables était de 1,1%.** Les effets indésirables doivent être interprétés en tenant compte du contexte chirurgical.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables observés dans l'ensemble des essais cliniques de l'aprotinine contrôlés contre placebo, classés selon les catégories de fréquence CIOMS III (aprotinine n = 3 817 et placebo n = 2 682 ; statut : avril 2005) **et basé sur le NAPaR** :

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Classes de systèmes d'organes standards MedDRA	Fréquent $\geq 1/100,$ $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000,$ $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1\ 000$	Très rare $< 1/10\ 000$
Affections du système immunitaire		Réaction allergique Réaction anaphylactique / anaphylactoïde	Réaction allergique Réaction anaphylactique/ anaphylactoïde	Choc anaphylactique (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)
Affections hématologiques et du système lymphatique				Coagulation intravasculaire disséminée Coagulopathie
Affections cardiaques		Ischémie myocardique Occlusion/thrombose coronaire Infarctus du myocarde Épanchement péricardique		
Affections vasculaires		Thrombose, Accident vasculaire cérébral embolique	Thrombose artérielle (et ses manifestations organiques spécifiques pouvant se produire dans des organes vitaux tels que les reins, les poumons ou le cerveau), Embolie pulmonaire.	Embolie pulmonaire
Affections du rein		Oligurie, lésion		

et des voies urinaires		<u>rénale</u> aiguë insuffisance rénale <u>aiguë</u> nécrose tubulaire rénale		
Troubles généraux <u>et</u> anomalies au site d'administration				Réactions au site d'injection et de perfusion (Thrombo-)phlébite au site de perfusion
<u>Analyses biologiques</u>	<u>Augmentation de la créatininémie</u>			

* Les effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance (post-marketing) sont indiqués en gras et en italique.

...

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

...

Le Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR), étude multicentrique non interventionnelle de surveillance active après autorisation, visait, entre autres, à mesurer l'incidence des problèmes de sécurité. Un sous-groupe de 1 384 patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien isolé (PAC i) a été exposé à l'aprotinine. La mortalité hospitalière était de 1,3 % (IC_{95%} : 0,73 %, 1,96 %). Les incidences des infarctus du myocarde et des événements thromboemboliques (ETE) étaient respectivement de 0,9 % (IC_{95%} : 0,39 %, 1,39 %) et de 2,5 % (IC_{95%} : 1,63 %, 3,28 %). La dysfonction rénale (augmentation postopératoire du taux de créatinine plasmatique > 0,5 mg/dL) et l'insuffisance rénale (augmentation postopératoire du taux de créatinine plasmatique > 2,0 mg/dL) ont été observés avec des incidences respectives de 2,7 % (IC_{95%} : 1,82 %, 3,55%) et de 0,15% (IC_{95%} : 0,02 %, 0,54 %). Dans les 24 heures suivant l'intervention, 1,3 % (IC_{95%} : 0,73 %, 1,96 %) des patients ont nécessité une ré-exploration pour cause de saignement. En comparaison avec un contrôle historique tiré de la littérature, les résultats du NAPaR étaient principalement conformes au profil de sécurité connu de l'aprotinine dans l'indication approuvée.

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

...

Les autres effets indésirables possibles sont :

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- test anormal de la fonction rénale (augmentation de la créatinémie)

Peu fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100

- douleur dans la poitrine (ischémie myocardique, occlusion/thrombose coronaire), crise cardiaque (infarctus du myocarde),
- fuite de liquide cardiaque dans la cavité environnante (épanchement péricardique),
- caillot sanguin (thrombose),

- réduction ou interruption de l'apport sanguin au cerveau (accident vasculaire cérébral)

- affection rénale (lésion rénale aiguë, nécrose tubulaire rénale),
- quantité d'urine inférieure à la normale,

- réaction allergique grave (réaction anaphylactique / anaphylactoïde).

Rares : pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000

- formation de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins (artères),

- formation de caillots sanguins dans les poumons (embolie pulmonaire)

- ~~- réaction allergique sévère (réaction anaphylactique / anaphylactoïde)~~

Très rares : pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000

- gonflement de la peau au niveau ou autour du site d'injection (réactions au site d'injection et de perfusion, (thrombo-) phlébite au site de perfusion),
- ~~- formation de caillots sanguins dans les poumons (embolie pulmonaire),~~
- trouble sévère de la coagulation entraînant des lésions des tissus et des saignements (coagulation intravasculaire disséminée),
- incapacité du sang à coaguler normalement (coagulopathie),
- choc allergique sévère (choc anaphylactique), pouvant être fatal.

Annexe III
Conditions de / des autorisation(s) de mise sur le marché

Modifications à apporter aux conditions de la/des autorisation(s) de mise sur le marché du/des médicament(s) en intraveineuse dont la substance active est l'aprotinine et concerné(s) par le rapport final de l'étude PASS non interventionnelle imposée

Le(s) titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché modifie(nt) les conditions suivantes (le nouveau texte est **souligné et en gras**)

Les conditions applicables au(x) titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché d'une DHPC, d'un registre et d'une distribution restreinte sont remplacées par la (les) condition(s) ci-dessous, à remplir dans les délais indiqués :

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit soumettre dans les six mois le contenu et le format du programme éducationnel, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, aux autorités nationales compétentes pour approbation.

Le programme éducationnel vise à réduire l'utilisation hors-AMM de l'aprotinine en intraveineuse et à informer les professionnels de santé sur ses principaux risques et sur la manière d'assurer une anticoagulation adéquate pendant son utilisation.

Le titulaire de l'AMM doit veiller à ce que, dans chaque État Membre où l'aprotinine en intraveineuse est commercialisée, tous les professionnels de santé qui sont censés prescrire, délivrer ou utiliser l'aprotinine en intraveineuse aient accès au dossier de formation suivant ou se le voient remettre :

Matériel pédagogique à l'usage des médecins :

● **Le résumé des caractéristiques du produit**

● **Guide à l'intention des professionnels de la santé (avec lettre d'accompagnement le cas échéant), contenant les éléments clés suivants :**

- Le rapport bénéfice/risque de l'aprotinine n'a pas été établi pour toute indication en dehors de l'indication autorisée. Des incertitudes persistent sur le rôle de l'aprotinine dans les risques de mortalité et d'hémorragie sévère dans le cadre d'une utilisation hors AMM, c'est pourquoi l'aprotinine ne doit pas être utilisée lorsque le pontage aorto-coronarien est associé à une autre chirurgie cardiovasculaire.

- Les principaux risques associés à l'utilisation de l'aprotinine et l'importance d'une surveillance adéquate de l'anticoagulation chez les patients qui reçoivent de l'aprotinine.

En outre, les titulaires qui disposent d'un PGR en place doivent soumettre à leur autorité nationale compétente un PGR actualisé dans un délai de six mois afin de traiter les questions suivantes :

● **les mises à jour ci-dessus**

● **l'évaluation de l'efficacité du matériel pédagogique destiné aux médecins**

● **la mise à jour exhaustive du PGR**

Annexe IV

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de juillet 2023
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	20 décembre 2023
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	20 janvier 2024