

## **Aneks I**

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń)  
na dopuszczenie do obrotu**

## Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie końcowego raportu narzuconego nieinterwencyjnego badania PASS dotyczącego produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną aprotyninę i objętego (objętych) końcowym raportem PASS, wnioski naukowe są następujące:

Podmiot odpowiedzialny przedłożył raport końcowy z badania w wersji 1.0 z dnia 8. stycznia 2021 r. i zaktualizowany w dniu 31. maja 2021 r., dotyczący nieinterwencyjnego badania PASS kategorii 1, narzuconego jako warunek dla pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) aprotyninę. Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR) to wielośrodkowe, nieinterwencyjne badanie z czynnym nadzorem, z wykorzystaniem rejestru pacjentów narażonych na działanie aprotyniny. Jego celem była m.in. ocena częstości występowania zdarzeń związanych z bezpieczeństwem stosowania aprotyniny w warunkach „prawdziwego życia”.

Wyniki badania NAPaR są zasadniczo zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania aprotyniny w zatwierdzonym wskazaniu i w związku z powyższym proponuje się aktualizację druków informacyjnych w celu ich odzwierciedlenia. Niemniej jednak, obawy budzi szerokie stosowanie aprotyniny poza wskazaniami rejestracyjnymi [75% przypadków stosowania aprotyniny w procedurach innych niż izolowany zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego (iCABG, ang. *isolated Coronary Artery Bypass Grafting*) i 70% przypadków stosowania w razie małego lub umiarkowanego ryzyka krwawienia], obserwowane, pomimo zgodnej z rejestrem ograniczonej dystrybucji leku. Jako możliwe wyjaśnienie nieprzestrzegania zaleceń określonych w drukach informacyjnych, zaproponowano brak wiedzy (postrzeganie potrzeby medycznej u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym lub u pacjentów poddawanych skomplikowanym zabiegom kardiochirurgicznym wysokiego ryzyka).

Mając na uwadze obawy wynikające z szerokiego stosowania aprotyniny poza wskazaniami rejestracyjnymi, komitet PRAC uznał za konieczne podjęcie działań w celu zminimalizowania ryzyka i poinformowanie fachowych pracowników opieki zdrowotnej, że nie ustalono stosunku korzyści do ryzyka stosowania aprotyniny w przypadku wskazań innych niż wskazanie zatwierdzone. Należy dystrybuować materiały edukacyjne, zawierające główne elementy dotyczące zagrożeń związanych z zastosowaniem aprotyniny oraz informacje o zagrożeniach dotyczących zwiększonego ryzyka śmiertelności i ciężkiego krwotoku podczas stosowania aprotyniny poza wskazaniami rejestracyjnymi. Celem Materiałów Edukacyjnych jest zapewnienie, aby aprotynina była przepisywana zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem. Proponuje się dołączenie listu przewodniego do Materiałów Edukacyjnych, jednak wcześniej należy uzgodnić jego treść z właściwymi organami krajowymi. Ocena skuteczności środków minimalizacji ryzyka (RMMs, ang. *Risk Minimisation Measures*) należy uwzględnić w aktualizacji Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), a wyniki należy omówić w okresowych raportach o bezpieczeństwie stosowania (PSURs, ang. *Periodic Safety Update Reports*).

Z tego względu, na podstawie dostępnych danych z końcowego raportu PASS, komitet PRAC uznał

za konieczne wdrożenie zaktualizowanego programu edukacyjnego, którego celem będzie ograniczenie stosowania aprotyniny w postaci dożylniej poza wskazaniami rejestracyjnymi i edukacja fachowych pracowników opieki zdrowotnej w zakresie kluczowych zagrożeń związanych z jej stosowaniem oraz sposobów zapewnienia odpowiedniej antykoagulacji podczas jej podawania. Uzasadniona jest odpowiednia aktualizacja Planu Zarządzania Ryzykiem. Zaleca się aktualizację druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

### **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących wyników badania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną aprotyninę i objętego (objętych) końcowym raportem PASS, grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania wyżej wymienionego (wymienionych) produktu leczniczego (produktów leczniczych) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych końcowym raportem PASS.

## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego** (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Przed podaniem aprotyniny można rozważyć wykonanie testu wykrywającego specyficzne dla aprotyniny przeciwciała IgG, **jeśli jest on dostępny** (patrz punkt 4.3).

...

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Laboratoryjne monitorowanie antykoagulacji podczas stosowania krążenia pozaustrojowego

Aprotynina nie jest substancją umożliwiającą zmniejszenie dawki heparyny, więc podczas terapii aprotyniną istotne jest utrzymanie odpowiedniej antykoagulacji z użyciem heparyny. ~~U pacjentów leczonych aprotyniną przewiduje się wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny (PTT) i czasu krzepnięcia po aktywacji z zastosowaniem celitu (Celite ACT) w czasie zabiegu i w godzinach po zabiegu. Z tego względu czasu częściowej tromboplastyny (PTT) nie należy wykorzystywać w celu utrzymania odpowiedniej antykoagulacji przy użyciu heparyny. U pacjentów, u których stosowane jest krążenie pozaustrojowe przy podawaniu aprotyniny w celu utrzymania odpowiedniej antykoagulacji zaleca się jedną z trzech metod:~~

~~czas krzepnięcia po aktywacji (ang. ACT—Activated Clotting Time), podawanie heparyny w równych dawkach lub ustalanie stężenia heparyny (patrz poniżej). Jeżeli w celu utrzymania odpowiedniej antykoagulacji stosowany jest czas krzepnięcia po aktywacji (ACT) zaleca się, aby w obecności aprotyniny ACT z zastosowaniem celitu jako aktywatora wynosił co najmniej 750 sekund, a po zastosowaniu kaolinu jako aktywatora co najmniej 480 sekund, niezależnie od wpływu rozcieńczenia krwi i hipotermii.~~

##### ~~Dodatkowa uwaga dotycząca krążenia pozaustrojowego~~

~~U pacjentów, u których stosowane jest krążenie pozaustrojowe podczas podawania aprotyniny, w celu utrzymania odpowiedniej antykoagulacji zaleca się jedną z poniższych metod:~~

- ~~— Czas krzepnięcia po aktywacji (ACT)~~

~~ACT nie jest standaryzowanym testem koagulacyjnym; wpływ obecności aprotyniny na różne formułacje stosowane w oznaczeniu jest różny. Na wyniki testu mają także wpływ różne rozcieńczenia i temperatura podczas krążenia pozaustrojowego. Zaobserwowano, że wyniki uzyskiwane w testach ACT z zastosowaniem kaolinu jako aktywatora nie są zawyżone przez aprotyninę w takim samym stopniu, jak wyniki uzyskiwane w testach ACT z zastosowaniem celitu. Istnieją różne protokoły, ale zaleca się, aby w obecności aprotyniny minimalny ACT z zastosowaniem celitu jako aktywatora wynosił 750 sekund, a ACT z zastosowaniem kaolinu jako~~

aktywatora 480 sekund, niezależnie od wpływu rozcieńczenia krwi i hipotermii. W kwestii interpretacji oznaczenia w obecności aprotyniny należy się skonsultować z producentem testu ACT.

- Podawanie heparyny w równych dawkach

Standardowa dawka nasycająca heparyny, podawana przed kaniulacją serca wraz z ilością heparyny dodawaną do płynów wypełniających aparaturę do krążenia pozaustrojowego powinna wynosić co najmniej 350 j.m./kg mc. Pozostałą heparynę należy podawać w równych dawkach, uwzględniając masę pacjenta oraz czas trwania stosowania krążenia pozaustrojowego.

- Ustalanie stężeń heparyny

Metodą oznaczania stężenia heparyny, która nie zależy od aprotyniny, jest miareczkowanie protamina. Odpowiedź na dawkę heparyny, ocenianą przez miareczkowanie protamina, należy ustalić przed podaniem aprotyniny, aby określić wielkość dawki nasycającej heparyny. Kolejne dawki heparyny należy podawać na podstawie stężeń heparyny wyznaczonych w teście miareczkowania protamina. Stężenie heparyny w trakcie stosowania krążenia pozaustrojowego nie powinno spadać poniżej 2,7 U/ml (2,0 mg/kg lub poniżej wartości wyznaczonej w teście odpowiedzi na dawkę heparyny wykonanym przed podaniem aprotyniny.

**Czas częściowej tromboplastyny (PTT, ang. *Partial Thromboplastin Time*) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, ang. *Activated Partial Thromboplastin Time*) są podobne i stają się nieoznaczalne po podaniu dużych dawek heparyny. Dlatego, nie należy wykorzystywać APTT i PTT do monitorowania leczenia przeciwzakrzepowego heparyną u pacjentów poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego.**

**U poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego pacjentów, którym podawana jest aprotynina, zaleca się jedną z trzech metod w celu utrzymania odpowiedniej antykoagulacji:**

- 1. Leczenie heparyną i protamina należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta, w celu ograniczenia pooperacyjnych zaburzeń krzepnięcia i powikłań krwotocznych podczas zabiegów kardiochirurgicznych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (CPB, ang. *Cardiopulmonary bypass*). Indywidualizowane leczenie heparyną ustaloną dawką lub ustalanie dawki opiera się na użyciu programu komputerowego do ustalenia dawkowania heparyny, pomiarach aktywności anty-Xa lub pomiarach stężenia heparyny we krwi, a także na podstawie czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT, ang. *Activated Clotting Time*). Aprotynina nie wpływa na wyniki pomiaru aktywności anty-Xa i stężenia heparyny we krwi i należy je przeprowadzać zgodnie z zaleceniami producenta testów.**
- 2. W razie braku indywidualnych narzędzi do ustalenia dawkowania heparyny zaleca się regularne oznaczanie ACT w oparciu o protokoły właściwe dla danej instytucji i odpowiednie ustalenie dawek heparyny. Wymagany, docelowy ACT zależy od**

**rodzaju zastosowanego aktywatora i użytego sprzętu. U pacjentów leczonych aprotyniną przewiduje się wydłużenie ATC z zastosowaniem kaolinu i kelitu jako aktywatorów w czasie zabiegu i w ciągu kilku godzin po zabiegu. W celu utrzymania odpowiedniej antykoagulacji, zaleca się, aby u pacjentów u których stosowane jest krążenie pozaustrojowe podczas podawania aprotyniny, minimalny ACT kelitowy wynosił 750 sekund, a ACT kaolinowy 480 sekund, niezależnie od wpływu rozcieńczenia krwi i hipotermii. Badania ACT z użyciem mieszaniny aktywatorów należy wykonywać zgodnie z zaleceniami producenta testu.**

### **Postępowanie z protaminą**

**Ponieważ aprotynina nie wpływa na wyniki testu miareczkowania protaminy, u** pacjentów, którym podawana jest aprotynina, neutralizację heparyny przez protaminę przeprowadzaną po zakończeniu stosowania krążenia pozaustrojowego należy ~~oparta na stałym stosunku do ilości podanej heparyny lub powinna być kontrolowana przy użyciu metody miareczkowania protaminą~~ **wykonać zgodnie z zaleceniami producenta testu.**

~~Ważne: aprotynina nie jest czynnikiem pozwalającym na redukcję dawki heparyny.~~

...

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki ~~ostatnie~~ **wcześniej** opublikowanych badań obserwacyjnych wskazują, że aprotynina może wywołać zaburzenia czynności nerek, szczególnie u pacjentów, u których wcześniej stwierdzono nieprawidłową czynność nerek. Analiza wszystkich zbiorczych danych z badań z kontrolą placebo u pacjentów poddawanych pomostowaniu aortalno-więńcowemu, wykazała podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi > 0,5 mg/dL względem wartości początkowej u pacjentów, u których zastosowano aprotyninę (patrz punkt 5.1).

~~Dlatego u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek lub z czynnikami ryzyka (takimi jak jednoczesne leczenie aminoglikozydami) zaleca się uważne rozważenie korzyści względem ryzyka przed podaniem aprotyniny.~~

Donoczono o zwiększonej śmiertelności oraz zwiększonym ryzyku niewydolności nerek w porównaniu z danymi kontrolnymi uzyskanymi wcześniej u osób w podobnym wieku, u pacjentów, którym podano aprotyninę w trakcie operacji piersiowego odcinka aorty, u których zastosowano krążenie pozaustrojowe z całkowitym zatrzymaniem krążenia w warunkach głębokiej hipotermii. ~~Należy przy tym zapewnić odpowiednią antykoagulację heparyną (patrz również powyżej).~~

**Dlatego, u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek lub z czynnikami ryzyka (takimi, jak jednoczesne leczenie aminoglikozydami) zaleca się przed podaniem aprotyniny dokładne rozważenie korzyści względem ryzyka.**

Śmiertelność

Informację na temat śmiertelności z randomizowanych badań klinicznych przedstawiono w punkcie 5.1.

...

W publikacji Fergussona et al z 2008 r. przeanalizowano dane z randomizowanego kontrolowanego badania, Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART) i donoszono o zwiększonym współczynniku śmiertelności u pacjentów przyjmujących aprotyninę, w porównaniu do osób leczonych kwasem traneksaminowym lub kwasem aminokapronowym.

...

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Aprotynina w sposób zależny od dawki hamuje działanie leków trombolitycznych, takich jak streptokinaza, urokinaza i alteplaza (r tPA). **Szczególną uwagę należy zwrócić na krzepnięcie u pacjentów otrzymujących substancje czynne o działaniu trombolitycznym, o których wiadomo, że działają poprzez podobne punkty docelowe jak aprotynina.**

Zaburzenia czynności nerek mogą być wywołane przez aprotyninę, zwłaszcza u pacjentów z uprzednimi zaburzeniami czynności nerek. **Leki o silnym działaniu nefrotoksycznym (takie, jak Aaminoglikozydy i inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron)** stanowią czynnik ryzyka zaburzeń czynności nerek. **Należy zwrócić szczególną uwagę na ochronę nerek u pacjentów przyjmujących zarówno aprotyninę, jak i inne leki, które mogą powodować zaburzenie czynności nerek.**

...

#### 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania aprotyniny oceniano w ponad 45 badaniach fazy II i III, obejmujących ponad 3 800 pacjentów narażonych na działanie aprotyniny. Łącznie u około 11% pacjentów leczonych aprotyniną wystąpiły działania niepożądane. Najczęstszym działaniem niepożądanym był zawał mięśnia sercowego. **Bezpieczeństwo stosowania aprotyniny monitorowano w badaniu NAPaR od lutego 2016 r. do listopada 2020 r. Częstość występowania działań niepożądanych u 6682 pacjentów uczestniczących w badaniu wynosiła 1,1%.** Działania niepożądane należy interpretować w ramach zabiegu chirurgicznego.

#### *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Działania niepożądane aprotyniny opisane na podstawie danych ze wszystkich badań klinicznych z kontrolą placebo, uporządkowane pod względem kategorii częstości występowania wg CIOMS III (aprotynina n=3 817, placebo n= 682; dane z kwietnia 2005) **i na podstawie badania NAPaR,** wymieniono w tabeli poniżej:

Częstość nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.



<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b><u>Często</u></b> <b><math>\geq 1/100</math> do <math>\leq 1/10</math></b>	<b><u>Niezbyst często</u></b> <b><math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math></b>	<b><u>Rzadko</u></b> <b><math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>\leq 1/1000</math></b>	<b><u>Bardzo rzadko</u></b> <b><math>&lt; 1/10\ 000</math></b>
Zaburzenia układu immunologicznego		<b><u>Reakcja alergiczna</u></b> <b><u>Reakcja anafilaktyczna (rzekomoanafilaktyczna)</u></b>	Reakcja alergiczna Reakcja anafilaktyczna/ rzekomoanafilaktyczna	Wstrząs anafilaktyczny (mogący zagrażać życiu)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe Koagulopatia
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego Zamknięcie (zakrzep) tętnicy wieńcowej Zawał mięśnia sercowego Wysiłek osierdziowy		
Zaburzenia naczyniowe		Zakrzepica, <b><u>udar mózgu z powodu zatorowości</u></b>	Zakrzepica tętnic (oraz jej objawy dotyczące narządów, takich jak nerki, płuca, mózg) <b><u>Zator tętnicy płucnej</u></b>	Zator tętnicy płucnej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Oliguria, <b><u>ostre uszkodzenie nerek</u></b> <b><u>ostra niewydolność nerek</u></b> , martwica cewek nerkowych		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Reakcje w miejscu wstrzyknięcia i infuzji (Zakrzepowe) zapalenie żyły w miejscu podania infuzji
<b><u>Badania diagnostyczne</u></b>	<b><u>Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi</u></b>			

\*Działania niepożądane na podstawie raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu podano pogrubioną kursywą.

...

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

...

**Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR) to wieloośrodkowe, nieinterwencyjne, porcjestracyjne badanie z czynnym nadzorem, którego celem była m.in. ocena częstości występowania zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania aprotyniny. Aprotynine podawano w podgrupie 1384 pacjentów, poddawanych izolowanemu CABG (iCABG). Śmiertelność szpitalna wynosiła 1,3% (95% CI: 0,73%, 1,96%). Częstość występowania zawału mięśnia sercowego i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (TEE, ang. *Thromboembolic Events*) wynosiła odpowiednio 0,9% (95% CI: 0,39%, 1,39%) i 2,5% (95% CI: 1,63%, 3,28%). Obserwowano zaburzenie czynności nerek**

**(pooperacyjne zwiększenie stężenia kreatyniny > 0,5 mg/dL) i niewydolność nerek (pooperacyjne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy > 2,0 mg/dL), występujące odpowiednio z częstością 2,7% (95% CI: 1,82%, 3,55%) i 0,15 % (95% CI: 0,02%, 0,54%). W ciągu 24 godzin po zabiegu 1,3% pacjentów (95% CI: 0,73%, 1,96%) poddano ponownej ocenie w celu wykrycia krwawienia. W porównaniu z historycznymi danymi kontrolnymi z piśmiennictwa, wyniki uzyskane w badaniu NAPaR były zasadniczo zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania aprotyniny w zatwierdzonym wskazaniu.**

Zmiany, które należy uwzględnić w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

#### 4. Możliwe działania niepożądane

...

Inne działania niepożądane to:

#### **Często: mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów**

- **nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny)**

Niezbyt często: mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów

- ból w klatce piersiowej [niedokrwienie mięśnia sercowego, zamknięcie (zakrzep) tętnicy wieńcowej], atak serca (zawał mięśnia sercowego)
- wysięk płynu sercowego do otaczającej jamy ciała (wysięk osierdziowy)
- zakrzep krwi (zakrzepica)
- **zmniejszony lub przerwany dopływ krwi do mózgu (udar)**
- choroba nerek (ostre uszkodzenie nerek, martwica kanalików nerkowych)
- oddawanie mniejszej ilości moczu niż zwykle
- **ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna lub rzekomoanafilaktyczna)**

Rzadko: mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 pacjentów

- zakrzep krwi w naczyniach krwionośnych (tętnicach)
- **zakrzep krwi w płucach (zatorowość płucna)**
- ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna / rzekomoanafilaktyczna)

Bardzo rzadko: mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów

- obrzęk w miejscu lub wokół miejsca wstrzyknięcia na skórze (reakcje w miejscu wstrzyknięcia i infuzji), zakrzepowe zapalenie żyły (miejsce infuzji)
- zakrzepy krwi w płucach (zatorowość płucna)
- ciężkie zaburzenie krzepliwości krwi prowadzące do uszkodzenia tkanek i krwawienia (rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe)
- niezdolność krwi do prawidłowego krzepnięcia lub koagulacji (koagulopatia)

- ciężki wstrząs alergiczny (wstrząs anafilaktyczny), mogący zagrażać życiu

### **Aneks III**

#### **Warunki pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w warunkach pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną aprotyninę podawaną dożylnie, objętego (objętych) raportem końcowym z narzuconego, nieinterwencyjnego badania PASS.**

Podmiot odpowiedzialny powinien (Podmioty odpowiedzialne powinny) zmienić następujący warunek (następujące warunki) (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**)

Warunki dla podmiotu odpowiedzialnego (podmiotów odpowiedzialnych), dotyczące komunikatów skierowanych do fachowych pracowników ochrony zdrowia (DHPC, ang. *Direct Healthcare Professional Communication*), rejestru i ograniczonej dystrybucji zastępuje się poniższymi warunkami, które należy spełnić w określonym terminie:

**Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany w ciągu 6 miesięcy przedłożyć i uzgodnić treść i format programu edukacyjnego, w tym kanały komunikacji, sposoby dystrybucji i wszystkie inne aspekty programu, z właściwymi organami krajowymi.**

**Program edukacyjny ma na celu ograniczenie stosowania aprotyniny w postaci dożylnej poza wskazaniami objętymi pozwoleniem oraz edukację fachowych pracowników opieki zdrowotnej w zakresie głównych zagrożeń związanych z jej stosowaniem oraz sposobów zapewnienia odpowiedniej antykoagulacji podczas jej stosowania.**

**Podmiot odpowiedzialny powinien upewnić się, że w każdym państwie członkowskim UE, w którym aprotynina podawana dożylnie jest dostępna w sprzedaży, wszystkim osobom upoważnionym do przepisywania, wydawania lub podawania dożylnego aprotyniny dostarczony zostanie niżej opisany pakiet edukacyjny.**

#### **Materiały edukacyjne dla lekarzy**

- **Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL)**
- **Poradnik dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej (w stosownych przypadkach z listem przewodnim) zawierający następujące kluczowe elementy:**
  - **Nie ustalono stosunku korzyści do ryzyka stosowania aprotyniny w innych wskazaniach niż zatwierdzone. Nie ma pewności co do znaczenia aprotyniny w zwiększonym ryzyku śmiertelności i ciężkiego krwotoku podczas stosowania niezgodnego z zaleceniami, dlatego też aprotyniny nie należy stosować wtedy, gdy zabieg CABG jest połączony z innym zabiegiem kardiochirurgicznym.**
  - **Główne zagrożenia związane ze stosowaniem aprotyniny i znaczenie odpowiedniego monitorowania leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów otrzymujących aprotyninę.**

**Ponadto, podmioty odpowiedzialne posiadające RMP powinny właściwym organom krajowym przedłożyć w ciągu sześciu miesięcy zaktualizowany RMP, w celu**

**przedstawienia następujących kwestii:**

- **powyższe aktualizacje**
- **ocena skuteczności materiałów edukacyjnych dla lekarzy**
- **całościowa aktualizacja RMP.**

**Aneks IV**  
**Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

## Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w lipcu 2023 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	20. grudnia 2023 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	20. stycznia 2024 r.