

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) záverečnej správy z nariadenej neintervenčnej štúdie PASS pre liek (lieky) obsahujúci (obsahujúce) liečivo intravenózne aprotinín, ktorého (ktorých) sa týka záverečná správa PASS, sú vedecké závery nasledovné:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predložil záverečnú správu zo štúdie, verzia 1.0 zo dňa 8. januára 2021, aktualizovanú 31. mája 2021, pre neintervenčnú štúdiu PASS kategórie 1, ktorá bola nariadená ako podmienka pre udelenie registrácie aprotinínu. Nordic register pacientov užívajúcich aprotinín (NAPaR) je multicentrická, neintervenčná štúdia s aktívnym dohľadom za použitia registra expozície pacienta, ktorej cieľom je okrem iných zistení zhodnotiť výskyt bezpečnostných situácií spojených s používaním aprotinínu v reálnej praxi.

Výsledky NAPaR sú v podstate v súlade so známym bezpečnostným profilom aprotinínu pri použití podľa schválenej indikácie a navrhujú sa aktualizácie informácií o lieku, aby odrážali tieto výsledky. V registri sa pozorovalo značné používanie na inú, ako schválenú indikáciu (75 % použitia aprotinínu pri iných postupoch ako iCABG a 70 % použitia pri nízkom alebo stredne závažnom riziku krvácania), čo však napriek obmedzenej distribúcii vyvoláva obavy. Chýbajúce vedomosti (vnímaná lekárska potreba u vysokorizikových pacientov podstupujúcich kardiologické operácie alebo u pacientov podstupujúcich komplexné vysokorizikové kardiologické operácie) sú možným vysvetlením nedodržiavania informácií o lieku.

Vzhľadom na obavy, vyvolané širokým používaním aprotinínu na inú, ako schválenú indikáciu, posudzovateľ PRAC považuje za potrebné minimalizovať riziko a informovať zdravotníckych pracovníkov (ZP), že pomer prínosu a rizika aprotinínu nebol stanovený pre žiadnu inú, ako schválenú indikáciu. Je potrebné distribuovať edukačný materiál, ktorý obsahuje dôležité informácie o rizikách spojených s užívaním aprotinínu a informácie o nepredvídateľnom účinku aprotinínu pri rizikách úmrtnosti a závažného krvácania pri použití na inú ako schválenú indikáciu. Účelom edukačných materiálov je zabezpečiť, aby predpisovanie aprotinínu bolo v súlade so schválenou indikáciou. Navrhuje sa, aby bol sprievodný list schválený národnými agentúrami súčasťou edukačného materiálu. Hodnotenie účinnosti RMM by malo byť zahrnuté do aktualizácie RMP a výsledky by mali byť prediskutované v správach PSUR.

Vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa záverečnej správy zo štúdie PASS sa posudzovateľ PRAC domnieva, že je potrebné aktualizovať edukačný program s cieľom obmedziť používanie intravenózneho aprotinínu na inú, ako schválenú indikáciu a vzdelávať zdravotníckych pracovníkov o jeho dôležitých rizikách a o tom, ako zabezpečiť adekvátnu antikoaguláciu počas jeho používania. Vyžaduje sa následná aktualizácia plánu riadenia rizík. Odporúča sa aktualizovať informácie o lieku.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov týkajúcich sa výsledkov štúdie pre liek (lieky) obsahujúci (obsahujúce) liečivo intravenózne aprotinín a, ktorého (ktorých) sa týka záverečná správa PASS, je skupina CMDh toho názoru, že vyššie uvedený pomer prínosu a rizika lieku (liekov) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

Skupina CMDh dospela k názoru, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii lieku, na ktoré sa vzťahuje táto záverečná správa PASS, by sa malo zmeniť.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek
(lieky)**

Zmeny a doplnenia, ktoré sa majú zahrnúť do príslušných častí Súhrnu charakteristických vlastností lieku (nový text **podčiarknutý a tučným písmom**, vypustený text ~~prečiarknutý~~)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie:

Pred podaním aprotinínu možno zvážiť vhodný test na špecifické IgG protilátky proti aprotinínu, **ak je k dispozícii** (pozri časť 4.3).

...

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Laboratórne monitorovanie antikoagulácie pri kardiopulmonálnom bypasse

Aprotinín nie je látka nahrádzajúca heparín a je dôležité, aby počas liečby aprotinínom sa udržiavala primeraná antikoagulácia heparínom. U pacientov liečených aprotinínom počas chirurgického zákroku a niekoľko hodín po chirurgickom zákroku sa očakávajú zvýšenia parciálneho tromboplastínového času (PTT) a celitového aktivovaného času zrážania (celitový ACT). Preto sa čiastočný tromboplastínový čas (PTT) nemá používať na zachovanie dostatočnej antikoagulácie pomocou heparínu. U pacientov podstupujúcich srdcovo-pľúcny bypas s liečbou aprotinínom sa odporúča na zachovanie dostatočnej antikoagulácie jedna z troch metód:

aktivovaný čas zrážania (ACT), fixné dávkovanie heparínu alebo titrácia heparínu (pozri nižšie). Ak sa používa na zachovanie dostatočnej antikoagulácie aktivovaný čas zrážania (ACT), v prítomnosti aprotinínu, sa odporúča minimálny celitový ACT s hodnotou 750 sekúnd alebo kaolínový ACT s hodnotou 480 sekúnd, nezávisle od účinkov hemodilúcie a hypotermie.

Ďalšia poznámka k používaniu s mimotelovým krvným obehom

U pacientov podstupujúcich srdcovo-pľúcny bypas s liečbou aprotinínom sa odporúča na zachovanie dostatočnej antikoagulácie jedna z nasledujúcich metód:

* ~~Aktivovaný čas zrážania (ACT)~~

~~ACT nie je štandardizovaným testom koagulácie a rôzne formulácie skúšobnej vzorky sú ovplyvnené odlišne prítomnosťou aprotinínu. Tento test ďalej ovplyvňujú variabilné účinky zriedenia a teplota počas srdcovo-pľúcneho bypasu. Pozorovalo sa, že aprotinín nezvyšuje ACT na báze kaolínu v rovnakom rozsahu ako ACT na báze kremeliny (celit). Aj keď sa protokoly líšia, v prítomnosti aprotinínu sa odporúča minimálny celitový ACT s hodnotou 750 sekúnd alebo kaolínový ACT s hodnotou 480 sekúnd, nezávisle od účinkov hemodilúcie a hypotermie. Ohľadom interpretácie analýzy v prítomnosti aprotinínu sa poraďte s výrobcem testu ACT.~~

* ~~Fixné dávkovanie heparínu~~

~~Štandardná počiatočná dávka heparínu, podaná pred kanyláciou srdca, plus množstvo heparínu pridané do plniaceho objemu srdcovo-pľúcneho bypasového okruhu, má dosahovať spolu najmenej 350 IU/kg. Ďalší heparín sa má podávať v režime fixných dávok na základe hmotnosti pacienta a trvania srdcovo-pľúcneho bypasu.~~

* ~~Určenie hladín heparínu~~

~~Na meranie hladín heparínu možno použiť protamínovú titráciu, metódu, ktorá nie je ovplyvnená aprotinínom. Pred podaním aprotinínu sa má vykonať testovanie odpovede na dávku heparínu vyhodnocované pomocou protamínovej titrácie, aby sa zistila počiatočná dávka heparínu. Ďalší heparín sa má podávať na základe hladín heparínu zmeraných pomocou protamínovej titrácie. Hladiny heparínu~~

počas bypasu nemajú poklesnúť pod 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) alebo pod hladinu indikovanú testovaním odpovede na dávku heparínu vykonaným pred podaním aprotinínu.

Parciálny tromboplastínový čas (PTT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (APTT) sú podobné a pri vysokých dávkach heparínu sa stávajú nemerateľnými. Preto sa APTT a PTT nemajú používať na monitorovanie antikoagulácie heparínom u pacientov podstupujúcich kardiopulmonálny bypass.

U pacientov podstupujúcich kardiopulmonálny bypass pri liečbe aprotinínom sa odporúča jedna z nasledujúcich metód na udržanie adekvátnej antikoagulácie:

- 1. Za účelom zníženia abnormalít pooperačnej koagulácie a komplikácií krvácania v kardiochirurgii pri kardiopulmonálnom bypasse (CPB) je potrebné zvážiť individuálne podávanie heparínu a protamínu. Individuálne nastavenie liečby alebo titrácia heparínu je založená na počítačových systémoch dávkovania heparínu, meraniach anti-Xa alebo meraniach heparínu v krvi okrem aktivovaného času zrážania (ACT). Meranie anti-Xa a meranie heparínu v krvi nie sú ovplyvnené aprotinínom a mali by sa vykonávať podľa pokynov výrobcu testu.**
- 2. Vzhľadom k absencii individuálnych nástrojov na dávkovanie heparínu, odporúča sa, aby sa testy ACT vykonávali v pravidelných intervaloch na základe protokolov zdravotníckeho zariadenia a podľa toho sa musia podávať dávky heparínu. Požadovaná cieľová hodnota ACT závisí od typu použitého aktivátora a vybavenia. Zvýšenia kaolínového a celitového ACT sa očakávajú u pacientov liečených aprotinínom počas operácie a niekoľko hodín po operácii. U pacientov podstupujúcich kardiopulmonálny bypass a liečbu aprotinínom sa k udržaniu antikoagulácie, nezávisle od účinkov hemodilúcie a hypotermie, sa odporúča minimálny celitový ACT 750 sekúnd alebo kaolínový ACT 480 sekúnd. Testy ACTs použitím zmesi aktivátorov by sa mali vykonať podľa pokynov výrobcu testu.**

Manažment protamínu **Kedže protamínový test nie je ovplyvnený aprotinínom, u** pacientov liečených aprotinínom, neutralizácia heparínu protamínom **sa má vykonať** po ukončení kardiopulmonálneho bypasu buď založená na fixnom pomere k množstvu podaného heparínu, alebo riadená metódou protamínovej titrácie **podľa pokynov výrobcu testu.**

Dôležité: aprotinín nie je látka nahrádzajúca heparín.

...

Renálna dysfunkcia

Výsledky z nedávnych **predchádzajúcich** observačných štúdií naznačujú, že aprotinín môže vyvolať renálnu dysfunkciu, najmä u pacientov s predtým existujúcou renálnou dysfunkciou. Analýza všetkých súhrnných placebom kontrolovaných štúdií u pacientov podstupujúcich koronárny bypass (CABG) zistila u pacientov liečených aprotinínom zvýšenie hodnôt sérového kreatinínu >0,5 mg/dl nad východziu hodnotu (pozri časť 5.1).

Pred podaním aprotinínu pacientom s predtým existujúcou zhoršenou funkciou obličiek alebo pacientom s rizikovými faktormi (ako je napríklad súbežná liečba aminoglykozidmi) sa preto odporúča dôkladné zváženie vyváženia rizík a prínosov.

Zvýšená miera zlyhania obličiek a úmrtnosti v porovnaní s vekovo odpovedajúcimi historickými kontrolami bola hlásená u pacientov liečených aprotinínom podstupujúcich kardiopulmonálny bypass s hlbokou hypotermickou zástavou krvného obehu počas operácie hrudnej aorty. Musí sa zaručiť dostatočná antikoagulácia pomocou heparínu (pozri tiež vyššie).

Pred podaním aprotinínu pacientom s už existujúcou poruchou funkcie obličiek alebo pacientom s rizikovými faktormi (ako je súbežná liečba aminoglykozidmi) sa preto odporúča starostlivo zvážiť pomer rizík a prínosov.

Úmrtnosť

Informácie o úmrtnosti z randomizovaných klinických štúdií sú uvedené v časti 5.1.

...

Publikácia od Fergussona a kol. **z roku** 2008 analyzovala údaje z randomizovanej kontrolovanej štúdie Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART) a hlásila vyššiu mieru úmrtnosti u pacientov liečených aprotinínom v porovnaní s pacientmi liečenými kyselinou tranexamovou alebo kyselinou aminokaprónovou.

...

4.5 Liekové a iné interakcie

Aprotinín má na dávke závislý inhibičný účinok na pôsobenie trombolytických látok, ako sú napríklad streptokináza, urokináza, altepláza (r-tPA). **Osobitná pozornosť sa má venovať koagulácii u pacientov, ktorí dostávajú aktívne trombolytické látky, o ktorých je známe, že sú cieľom pre aprotinín.**

Porucha funkcie obličiek by mohla byť vyvolaná aprotinínom, najmä u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek. **Liečivá so silným nefrotoxickým profilom (ako sú Aaminoglykozidy a inhibítory systému renín-angiotenzín-aldosterón)** sú rizikovým faktorom pre vznik renálnej dysfunkcie. **Osobitná pozornosť sa má venovať ochrane obličiek pri expozícii pacientov aprotinínu a iným liečivám, ktoré by mohli vyvolať dysfunkciu obličiek.**

...

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Bezpečnosť aprotinínu sa hodnotila vo viac než 45-tich štúdiách fázy II a III, zahŕňajúcich viac ako 3800 pacientov vystavených účinkom aprotinínu. Celkovo, asi 11 % pacientov liečených aprotinínom malo nežiaduce reakcie. Najzávažnejšou nežiaducou reakciou bol infarkt myokardu. **Bezpečnosť aprotinínu bola sledovaná v NAPaR od februára 2016 do novembra 2020. Zo 6682 zaradených pacientov bol výskyt nežiaducich reakcií na liek 1,1 %.** Tieto nežiaduce reakcie by mali byť interpretované v rámci chirurgického prostredia.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky (ADR) na základe všetkých placebom kontrolovaných klinických štúdií s aprotinínom zoradené podľa kategórií frekvencie výskytu CIOMS III (aprotinín n=3817 a placebo n=2682; stav: apríl 2005) **a na základe NAPaR** sú uvedené v tabuľke nižšie:

Neznáme: nemožno odhadnúť z dostupných údajov

	<u>Časté</u> <u>≥1/100 až</u> <u><1/10</u>	<u>Menej časté</u> <u>≥1/1 000 až</u> <u><1/100</u>	<u>Zriedkavé</u> <u>≥1/10 000 až</u> <u><1/1 000</u>	<u>Veľmi zriedkavé</u> <u><1/10 000</u>
Trieda orgánových systémov podľa MedDRA				

Poruchy imunitného systému		<u>alergická reakcia,</u> <u>anafylaktická/</u> <u>anafylaktoidná reakcia</u>	alergická reakcia, anafylaktická/ana fylaktoidná reakcia	anafylaktický šok (potenciálne život ohrozujúci)
Poruchy krvi a lymfatického systému				diseminovaná intravaskulárna koagulácia, koagulopatia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		ischémia myokardu, koronárna oklúzia/trombóza, infarkt myokardu, perikardiálna efúzia		
Poruchy ciev		Trombóza, <u>embolická</u> <u>mŕtvica</u>	arteriálna trombóza (a jej špecifické organové prejavy, ktoré by sa mohli vyskytnúť v životne dôležitých orgánoch, ako sú napríklad obličky, pľúca alebo mozog), <u>pľúcna</u> <u>embólia</u>	pľúcna embólia
Poruchy obličiek a močových ciest		oligúria, <u>akútne</u> <u>poškodenie</u> <u>obličiek</u> akútne zlyhanie funkcie obličiek, tubulárna nekróza obličiek		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				reakcie v mieste podania injekcie a infúzie (tromboflebitída)
<u>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</u>	<u>zvýšený kreatinín v krvi</u>			

*Nežiaduce účinky odvodené z postmarketingových hlásení sú vyznačené tučným písmom kurzívou

...

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

...

Nordic register pacientov liečených s aprotinínom (NAPaR) je multicentrická neintervenčná postregistračná štúdia s aktívnym dohľadom, zameraná okrem iných zistení na hodnotenie výskytu bezpečnostných situácií. Podskupina 1384 pacientov podstupujúcich izolovaný CABG (iCABG) bola liečená aprotinínom. Mortalita počas hospitalizácie bola 1,3 % (95 % IS:

0,73 %, 1,96 %). Výskyt infarktu myokardu a tromboembolických príhod (TEE) bol 0,9 % (95 % IS: 0,39 %, 1,39 %) a 2,5 % (95 % IS: 1,63 %, 3,28 %) v uvedenom poradí. Renálna dysfunkcia (pooperačné zvýšenie hladiny kreatinínu > 0,5 mg/dl) a zlyhanie obličiek (pooperačné zvýšenie hladiny kreatinínu v sére > 2,0 mg/dl) boli pozorované s incidenciou 2,7 % (95 % IS: 1,82 %, 3,55 %) a 0,15 % (95 % IS: 0,02 %, 0,54 %) v uvedenom poradí. Do 24 hodín po zákroku sa 1,3 % (95 % IS: 0,73 %, 1,96 %) pacientov podrobilo opätovnému zákroku pre krvácanie. Pri porovnaní s kontrolou historických údajov z literatúry boli výsledky z NAPaR v podstate v súlade so známym bezpečnostným profilom aprotinínu v schválenej indikácii.

Zmeny a doplnenia, ktoré sa majú zahrnúť do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa (nový text **podčiarknutý a tučným písmom, vypustený text ~~prečiarknutý~~)**

4. Možné vedľajšie účinky

...

Ďalšie vedľajšie účinky sú:

Časté:môžu postihovať až 1 z 10 pacientov

- **abnormálny výsledok testu funkcie obličiek (zvýšený kreatinín v krvi)**

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- bolesť v hrudi (ischémia myokardu, koronárna oklúzia/trombóza), infarkt (infarkt myokardu)
- únik srdcovej tekutiny do okolitej telesnej dutiny (perikardiálna efúzia)
- krvná zrazenina (trombóza)
- **znížené alebo prerušené zásobovanie mozgu krvou (mŕtvica)**
- ochorenie obličiek (akútne **poškodenie obličiek**, tubulárna nekróza obličiek)
- vylučovanie menšieho množstva moču než obvykle
- **závažná alergická reakcia (anafylaktická / anafylaktoidná reakcia)**

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- krvná zrazenina v krvných cievach (tepnách)
- **krvná zrazenina v pľúcach (pľúcna embólia)**
- ~~závažná alergická reakcia (anafylaktická/anafylaktoidná reakcia)~~

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- opuch v mieste alebo okolo miesta injekčného podania cez pokožku (reakcie v mieste injekcie a infúzie, (tromboflebitída)
- ~~krvná zrazenina v pľúcach (pľúcna embólia)~~
- závažná porucha zrážania krvi, ktorá má za následok poškodenie tkaniva a krvácanie (diseminovaná intravaskulárna koagulácia)
- neschopnosť normálneho zrážania alebo koagulácie krvi (koagulopatia)
- závažný alergický šok (anafylaktický šok), ktorý je potenciálne život ohrozujúci

Príloha III
Podmienky registrácie (registrácií)

Zmeny, ktoré sa majú vykonať v podmienkach registrácie lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo intravenózne aprotinín a, ktorého (ktorých) sa týka záverečná správa nariadenej neintervenečnej štúdie PASS.

Držiteľ (držitelia) registrácie zmení (zmenia) nasledujúcu (nasledujúce) podmienku (podmienky) (nový text **je podčiarknutý a tučným písmom**).

Podmienky pre držiteľa (držiteľov) registrácie týkajúce sa DHPC, registra a obmedzenej distribúcie sa nahrádzajú nižšie uvedenými podmienkami, ktoré sa majú splniť v stanovenom časovom rámci:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) by mal do 6 mesiacov predložiť príslušnej národnej agentúre na schválenie obsah a formát edukačného programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Edukačný program je zameraný na zníženie používania intravenózneho aprotinínu na inú ako schválenú indikáciu a edukáciu zdravotníckych pracovníkov o jeho dôležitých rizikách a o tom, ako zabezpečiť adekvátnu antikoaguláciu počas jeho používania.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii by mal zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, kde sa intravenózne aprotinín uvádza na trh, mali všetci zdravotnícki pracovníci, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať alebo používať intravenózne aprotinín, prístup k nasledujúcemu edukačnému balíčku:

Edukačný materiál pre lekára:

- **Súhrn charakteristických vlastností lieku**
- **Príručka pre zdravotníckych pracovníkov (kde je to vhodné, aj so sprievodným listom), ktorá obsahuje nasledujúce dôležité informácie:**
 - **Pomer prínosu a rizika aprotinínu nebol stanovený pre žiadnu inú, ako schválenú indikáciu. Nejasnosť zostáva ohľadom úlohy aprotinínu pri rizikách úmrtnosti a závažného krvácania pri použití na inú ako schválenú indikáciu, preto by sa aprotinín nemal používať, keď sa operácia CABG kombinuje s inou kardiovaskulárnou operáciou.**
 - **Zásadné riziká spojené s používaním aprotinínu a dôležitosť primeraného antikoagulačného monitorovania pacientov, ktorí dostávajú aprotinín.**

Okrem toho držiteľa rozhodnutí o registrácii, ktorí majú zavedený RMP, by mali do šiestich mesiacov predložiť svojej príslušnej národnej agentúre aktualizovaný RMP s cieľom poskytnúť nasledujúce informácie:

- **vyššie uvedené aktualizácie**
- **hodnotenie účinnosti edukačného materiálu pre lekára**
- **komplexnú aktualizáciu RMP**

Príloha IV

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh	Zasadnutie CMDh júl 2023
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	20. decembra 2023
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	20. januára 2024