

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport vedrørende den endelige rapport for det pålagte non-interventions PASS for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder det aktive stof intravenøs aprotinin, og som er berørt af den endelige PASS-rapport, er de videnskabelige konklusioner som følger:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte den endelige studierapport version 1.0 dateret 08-JAN-2021, opdateret den 31-MAJ-2021, for et kategori 1 non-interventions PASS pålagt som en betingelse for markedsføringstilladelsen for aprotinin. Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR) er et non-interventions multicenterstudie med aktiv overvågning via patienteksponeringsregister, der blandt andet har til formål at måle forekomsten af sikkerhedsudfald forbundet med brugen af aprotinin i klinisk praksis (*real-life*).

NAPaR-resultaterne er i det væsentlige i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for aprotinin, når det anvendes til den godkendte indikation, og opdateringer af produktinformationen foreslås for at afspejle disse resultater. Ikke desto mindre er den omfattende *off-label*-brug (75 % af aprotinin-brug ved andre procedurer end isoleret koronararterie bypass graft (iCABG) og 70 % til anvendelse ved lav eller moderat blødningsrisiko), der på trods af begrænset distribution er observeret i et register, bekymrende. Manglende viden (formodet medicinsk behov hos højrisikopatienter, der gennemgår hjerteoperationer, eller patienter, der gennemgår komplekse højrisiko-hjerteoperationer) er blevet fremført som en mulig forklaring på den manglende overholdelse af oplysningerne i produktinformationen.

I betragtning af de bekymringer, som den omfattende *off-label*-brug af aprotinin har givet anledning til, anser PRAC-rapportøren det for nødvendigt at minimere risikoen og informere sundhedspersoner om, at benefit/risk-forholdet for aprotinin ikke er blevet fastlagt for nogen indikationer uden for den godkendte indikation. Der bør udsendes uddannelsesmateriale, som indeholder vigtige oplysninger om de risici, der er forbundet med brugen af aprotinin, og oplysninger om usikkerheder vedrørende aprotinins rolle relateret til risici forbundet med dødelighed og svære blødninger ved *off-label*-brug. Formålet med undervisningsmateriale er at sikre, at ordinationen af aprotinin er i overensstemmelse med den godkendte indikation. Det foreslås, at vedlægges et følgebrev sammen med undervisningsmaterialet, men dette bør aftales med de nationale myndigheder. Der bør inkluderes en effektivitetsvurdering af risikominimeringsforanstaltningerne (RMM) i opdateringen af risikostyringsplanen (RMP), og resultaterne bør gennemgås i PSUR-rapporterne.

I lyset af tilgængelige data vedrørende den endelige PASS-studierapport vurderede PRAC-rapportøren derfor, at et opdateret uddannelsesprogram er påkrævet med det formål at reducere *off-label*-brug af intravenøs aprotinin og uddanne sundhedspersoner om lægemidlets vigtigste risici og om hvordan, man sikrer tilstrækkelig antikoagulering under brugen af lægemidlet. Opdatering af risikostyringsplanen er derfor berettiget. Det anbefales at produktinformationen opdateres.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner vedrørende resultaterne af studiet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder det aktive stof intravenøs aprotinin, og som er berørt af den endelige PASS-rapport, er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der nævnes ovenfor, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til den konklusion, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne for de lægemidler, der er berørt af denne PASS-slutrapport, bør ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

4.2. Dosering og administration

Dosering

En passende aprotininspecifik IgG-antistoftest kan overvejes, **hvis en sådan test er tilgængelig**, før administration af aprotinin (se pkt. 4.3).

....

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Laboratorieovervågning af antikoagulation under kardiopulmonal bypass

Aprotinin er ikke et heparinbesparende lægemiddel, og det er vigtigt at opretholde tilstrækkelig antikoagulation med heparin under aprotinin-behandling. ~~Der kan forventes stigning i den partielle tromboplastintid (PTT) og celit ACT (Activated Clotting Time) hos patienter, der bliver behandlet med aprotinin, under operationen og i timerne efter operationen. Derfor bør partiel tromboplastintid (PTT) ikke anvendes til at opretholde tilstrækkelig antikoagulation med heparin. Hos patienter, som gennemgår kardiopulmonal bypass med aprotinin-behandling, anbefales én af tre metoder for at opretholde tilstrækkelig antikoagulation: ACT (Activated Clotting Time), fast heparindosering eller heparintitrering (se nedenfor). Hvis ACT anvendes for at opretholde tilstrækkelig antikoagulation, anbefales en celit ACT på mindst 750 sekunder eller en kaolin ACT på mindst 480 sekunder ved tilstedeværelse af aprotinin, uafhængigt af virkningerne af hæmodilution og hypotermi.~~

Supplerende bemærkning om brug ved ekstrakorporal cirkulation

~~Hos patienter, der gennemgår kardiopulmonal bypass med aprotinin-behandling, anbefales én af følgende metoder til at opretholde tilstrækkelig antikoagulation:~~

- ~~Activated Clotting Time (ACT)~~

~~ACT er ikke en standardiseret koagulationstest, og de forskellige udgaver af testen påvirkes forskelligt af aprotinin. Testen bliver yderligere påvirket af forskellige fortyndingseffekter og af temperaturen under kardiopulmonal bypass. Det er blevet observeret, at kaolinbaserede ACT'er ikke øges i samme grad af tilstedeværelsen af aprotinin, som ACT'er baseret på kiselalger (celit). Da protokollerne varierer, anbefales en minimums celit ACT på 750 sekunder eller en kaolin ACT på 480 sekunder ved tilstedeværelse af aprotinin, uafhængigt af effekterne af fortynding af blodet og hypotermi. Kontakt forhandleren af ACT testen vedrørende fortolkning af testen ved tilstedeværelse af aprotinin.~~

- ~~Fast heparin dosering~~

~~Den standard støddosis af heparin, der bliver administreret før kanylning af hjertet, plus den mængde heparin, der bliver tilsat primingvolumenet i det kardiopulmonale bypass kredsløb, bør i alt være mindst 350 IE/kg. Yderligere heparin bør administreres i et fast doseringsregime baseret på patientens vægt og varigheden af kardiopulmonal bypass.~~

- ~~Bestemmelse af heparin niveauer~~

~~Protamin titrering, der er en metode, der ikke påvirkes af aprotinin, kan anvendes til at måle heparin-niveauerne. Før indgift af aprotinin bør dosis-respons for heparin, vurderet ved protamin titrering, fastlægges for at bestemme støddosis af heparin. Yderligere heparin bør gives på basis af de heparin-niveauer, der måles ved protamin titreringen. Heparin-niveauerne under bypass bør ikke falde til under 2,7 IE/ml (2,0 mg/kg) eller under det niveau, der er fundet ved dosisrespons testen af heparin, der blev foretaget før indgift af aprotinin.~~

Den partielle tromboplastintid (PTT) og den aktiverede partielle tromboplastintid (APTT) er ens og bliver umålelige ved høje doser af heparin. Derfor bør APTT og PTT ikke anvendes til at monitorere antikoagulation med heparin hos patienter, der gennemgår kardiopulmonal bypassoperation.

Hos patienter, der gennemgår kardiopulmonal bypassoperation med aprotinin-behandling, anbefales en af følgende metoder for at opretholde tilstrækkelig antikoagulation:

- 1. Individualiseret behandling med heparin og protamin bør overvejes for at reducere postoperative koagulationsabnormiteter og blødningskomplikationer ved hjertekirurgi med kardiopulmonal bypass (CPB). Individualiseret heparin-behandling eller -titrering er baseret på computerbaserede heparin-doseringssystemer, anti-Xa-målinger eller blod-heparin-målinger i tillæg til den aktiverede koagulationstid (Activated Clotting Time, ACT). Anti-Xa-måling og blod-heparin-målinger påvirkes ikke af aprotinin og bør udføres i henhold til anvisningerne fra producenten af testen.**
- 2. I fravær af individuelle heparin-doseringværktøjer anbefales det, at ACT-tests udføres med regelmæssige intervaller baseret på institutionelle protokoller, og heparin-doser skal gives i overensstemmelse hermed. Den påkrævede mål-ACT afhænger af typen af aktivator og det anvendte udstyr. Forhøjelse af kaolin-ACT og celit-ACT forventes hos aprotinin-behandlede patienter under operationen og i timerne efter operationen. Hos patienter, der gennemgår kardiopulmonal bypass med aprotinin-behandling, anbefales en minimum celit-ACT på 750 sekunder eller kaolin-ACT på 480 sekunder for at opretholde antikoagulation, uafhængigt af virkningerne af hæmodilution og hypotermi. ACT-tests med en blanding af aktivatorer bør udføres i henhold til testproducentens anvisninger.**

Protamin-behandling

Da protamin-testen ikke påvirkes af aprotinin Hos aprotinin-behandlede patienter, bør neutraliseringen af heparin med protamin efter afslutning af den kardiopulmonale bypass **udføres i henhold til anvisningerne fra producenten af testen.** enten baseres på et fast forhold i forhold til den anvendte mængde heparin eller kontrolleres ved protamin-titrering.

Vigtigt: Aprotinin er ikke et heparinbesparende middel.

....

Nedsat nyrefunktion

Resultaterne fra **tidligere** nylige observationsstudier tyder på, at renal dysfunktion kan blive udløst af aprotinin, især hos patienter med præeksisterende renal dysfunktion. I en analyse af alle poolede placebokontrollerede studier med patienter, der fik foretaget koronar bypass-operation, blev der fundet stigning i serumkreatinin > 0,5 mg/dl over *baseline* hos patienter i aprotinin-behandling (se pkt. 5.1).

-Derfor tilrådes en nøje vurdering af fordele og risici før indgift af aprotinin til patienter med nedsat nyrefunktion eller med risikofaktorer (som f.eks. samtidig behandling med aminoglykosider).

Under operation af torakal aorta er der set hyppigere nyresvigt og øget mortalitet hos patienter, der blev behandlet med aprotinin under kardiopulmonal bypass med dyb hypotermi+cirkulationsstop, i forhold til historiske kontrolpersoner i samme alderskategori. **Tilstrækkelig antikoagulation med heparin skal sikres (se også ovenfor).**

Omhyggelig overvejelse af benefit/risk-forholdet tilrådes derfor før administration af aprotinin til patienter med eksisterende nedsat nyrefunktion eller patienter med risikofaktorer (såsom samtidig behandling med aminoglykosider).

Mortalitet

Oplysninger om mortaliteten i randomiserede kliniske studier findes i pkt. 5.1.

....

En publikation af Fergusson et al **fra** 2008 analyserede data fra et randomiseret, kontrolleret studie, BART-studiet (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial), og viste en højere mortalitet hos patienter, der var blevet behandlet med aprotinin sammenlignet med patienter, der var blevet behandlet med tranexamsyre eller aminocaprinsyre.

....

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aprotinin har en dosisafhængig inhiberende effekt på trombolytiske midler, f.eks. streptokinase, urokinase og alteplase (r-tPA). **Der bør være særligt fokus på koagulationen hos patienter, der får aktive trombolytika, der vides at være aprotinin-targets.**

Aprotinin kan udløse renal dysfunktion, især hos patienter med eksisterende renal dysfunktion. **Lægemidler med en potent nefrotoksisk profil (såsom Aaminoglykosider og renin-angiotensin-aldosteronsystem-hæmmere)** er en risikofaktor for renal dysfunktion. **Der bør være særligt fokus på nyrebeskyttelse, når patienter eksponeres for både aprotinin og andre lægemidler, der kan forårsage nedsat nyrefunktion.**

....

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Aprotinins sikkerhed er blevet vurderet i mere end 45 fase II- og fase III-studier med mere end 3.800 patienter, der er blevet eksponeret for aprotinin. I alt oplevede omkring 11% af de patienter, der blev behandlet med aprotinin, bivirkninger. Den alvorligste bivirkning var myokardieinfarkt. **Sikkerheden af aprotinin er blevet overvåget i NAPaR (Nordic Aprotinin Patient Registry) mellem februar 2016 og november 2020. Der forekom bivirkninger hos 1,1 % af de 6.682 inkluderede patienter.** Bivirkningerne skal fortolkes i kirurgisk sammenhæng.

Skematisk oversigt over bivirkningerne

Bivirkninger baseret på alle placebo-kontrollerede kliniske studier med aprotinin opdelt efter frekvenskategorier i henhold til CIOMS III (Council for International Organizations of Medical Sciences) (aprotinin n=3.817 og placebo n=2.682; status: April 2005) **og baseret på NAPaR** er vist i tabellen nedenfor:

Ikke kendt: Kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

MedDRA standard systemorganklasse	<u>Almindelig</u> <u>>1/100 til <1/10</u>	<u>Ikke almindelig</u> <u>>1/1.000 til <1/100</u>	<u>Sjælden</u> <u>>1/10.000 til <1/1.000</u>	<u>Meget sjælden</u> <u><1/10.000</u>
Immunsystemet		<u>Allergisk reaktion</u> <u>Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion</u>	Allergiske reaktioner Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion	Anafylaktisk shock (potentielt livstruende)
Blod og lymfesystem				Dissemineret intravaskulær koagulation Koagulopati

Hjerte		Myokardieiskæmi Koronarokklusion / trombose Myokardieinfarkt Perikardie-effusion		
Vaskulære sygdomme		Trombose, <u>embolisk</u> <u>apopleksi</u>	Arteriel trombose (og de organspecifikke manifestationer, der kan vise sig i vitale organer som f.eks. nyrer, lunger eller hjerne), <u>lungeemboli</u>	<u>Lungeemboli</u>
Nyrer og urinveje		Oliguri, <u>akut nyreskade</u> <u>akut</u> nyresvigt, Renal tubulær nekrose		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				Reaktioner ved injektions- og infusionsstedet (Trombo-)flebitis ved infusionsstedet
<u>Undersøgelser</u>	<u>Forhøjet blodkreatinin</u>			

- Bivirkninger set efter markedsføringen er i *fed kursiv*

....

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

....

Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR), et multicenter, non-interventions, aktivt post-marketing overvågningsstudie, havde blandt andet til formål at måle forekomsten af sikkerhedsudfald. En undergruppe på 1.384 patienter, der gennemgik en isoleret CABG (iCABG), blev behandlet med aprotinin. Dødeligheden på hospitalet var 1,3 % (95 % CI: 0,73 %, 1,96 %). Incidensen af myokardieinfarkt og tromboemboliske hændelser (TEE) var henholdsvis 0,9 % (95 % CI: 0,39 %, 1,39 %) og 2,5 % (95 % CI: 1,63 %, 3,28 %). Renal dysfunktion (postoperativ stigning i kreatinin-niveau > 0,5 mg/dl) og nyresvigt (postoperativ stigning i serumkreatinin-niveau > 2,0 mg/dl) blev observeret med incidenser på henholdsvis 2,7 % (95 % CI: 1,82 %, 3,55 %) og 0,15 % (95 % CI: 0,02 %, 0,54 %). Inden for 24 timer efter proceduren gennemgik 1,3 % (95 % CI: 0,73 %, 1,96 %) af patienterne en yderligere undersøgelse for blødning. Ved sammenligning med en historisk kontrol fra litteraturen var fundene fra NAPaR i det væsentlige i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for aprotinin ved den godkendte indikation.

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i indlægssedlen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

4. Bivirkninger

....

Andre bivirkninger er:

Almindelig: Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- **unormal nyrefunktionstest (forhøjet blodkreatinin)**

Ikke almindelig: Kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- brystmerter (myokardieiskæmi, koronarokklusion/-trombose), hjerteanfald (myokardieinfarkt)
- udsivning af væske fra hjertet til hulrummet mellem hjertet og hjertesækken (perikardie-effusion)
- blodprop (trombose)
- **nedsat eller afbrudt blodtilførsel til hjernen (slagtilfælde)**
- nyresygdom (akut nyreskade, renal tubulær nekrose)
- lavere urinproduktion end normalt
- **alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk/anafylaktoid reaktion)**

Sjælden: Kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter

- blodpropper i arterier
- **blodprop i lungerne (lungeemboli)**
- ~~alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk/anafylaktoid reaktion)~~

Meget sjælden: Kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter

- hævelse på eller omkring indsprøjtningstedet (reaktioner ved injektions- og infusionsstedet, (trombo-)flebitis ved infusionsstedet)
- ~~blodprop i lungerne (lungeemboli)~~
- alvorlig koagulationsforstyrrelse, der kan medføre vævsbeskadigelse og blødning (dissemineret intravaskulær koagulation)
- manglende evne i blodet til at størkne (koagulere) normalt (koagulopati)
- alvorligt allergisk shock (anafylaktisk shock), som kan være livstruende

Bilag III

Betingelser for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Ændringer af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse(r) for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder det aktive stof aprotinin, og som er berørt af den pålagte, endelige non-interventions PASS-rapport

Indehaveren af markedsføringstilladelsen/-tilladelse(r) skal ændre følgende betingelse(r) (ny tekst med **understregning og fed skrift**)

De gældende betingelser vedrørende udarbejdelse af en direkte meddelelse til læger og andre sundhedspersoner (DHPC), et register og en begrænset distribution for indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelsen, skal erstattes af nedenstående betingelse(r), der skal opfyldes inden for den angivne tidsramme:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for 6 måneder indsende indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsplaner og alle andre aspekter af programmet, til de nationale kompetente myndigheder til godkendelse.

Uddannelsesprogrammet sigter mod at reducere off-label-brug af intravenøs aprotinin og uddanne sundhedspersoner om lægemidlets vigtigste risici, og hvordan man sikrer tilstrækkelig antikoagulation under brugen af lægemidlet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at i alle medlemslande, hvor intravenøs aprotinin markedsføres, skal alle sundhedspersoner, som forventes at ordinere, udlevere eller anvende intravenøs aprotinin, have adgang til/få udleveret følgende uddannelsespakke:

Uddannelsesmaterialer til lægen:

- **Produktresumé**
- **Vejledning til sundhedspersoner (om nødvendigt sammen med et følgebrev), der indeholder følgende vigtige elementer:**
 - **Benefit/risk-forholdet for aprotinin er ikke fastlagt for nogen indikation uden for den godkendte indikation. Der er fortsat usikkerhed om aprotinins rolle i forbindelse med risiciene for dødelighed og alvorlige blødninger ved off-label-brug. Derfor bør aprotinin ikke anvendes, når CABG-operation kombineres med en anden kardiovaskulær operation.**
 - **De vigtigste risici forbundet med brugen af aprotinin og vigtigheden af tilstrækkelig overvågning af antikoagulationen hos patienter, der får aprotinin.**

Derudover bør indehavere af markedsføringstilladelse(r), der har en risikostyringsplan (RMP), indsende en opdateret RMP til deres nationale kompetente myndighed inden for seks måneder for at adressere følgende emner:

- **ovenstående opdateringer**
- **effektivitetsvurdering af undervisningsmaterialet til lægen**
- **omfattende opdatering af RMP**

Bilag IV

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juli 2023
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	20/12/2023
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	20/01/2024