

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) hindamisaruannet mittesekkuva müügiloa saamise järgse ohutusuuringu (PASS) lõpparuande kohta ravimitele, mis sisaldavad toimeainena intravenoosselt manustatavat aprotiniini ja mida käsitletakse PASSi lõpparuandes, on teaduslikud järeldused järgmised:

Müügiloa hoidja esitas uuringu lõpparuande versiooni 1.0, kuupäevaga 08.01.2021, mida ajakohastati 31.05.2021, esimese kategooria mittesekkuva PASSi kohta, mis on kehtestatud aprotiniini müügiloa tingimusena. Põhjamaade aprotiniinipatsientide register (NAPaR) on mitmekeskuseline, mittesekkuv aktiivne jälgimisuuring patsientide registri kaudu, mille eesmärk muuhulgas on mõõta aprotiniini kasutamisega seotud ohutuslaste sündmuste esinemissagedust reaalses maailmas.

NAPaRi tulemused on põhimõtteliselt kooskõlas aprotiniini teadaoleva ohutusprofiiliga, kui seda kasutatakse heakskiidetud näidustusel, ning nende tulemuste kajastamiseks tehakse ettepanek ajakohastada ravimiteavet. Sellest hoolimata on murettekitav ulatuslik heakskiitmata näidustusel kasutamine (75% aprotiniini kasutamisest muudel protseduuridel kui iCABG (isoleeritud aorto-koronaarne šunteerimine) ja 70% kasutamisest madala või mõõduka verejooksuriskiga patsientidel), mida täheldati registris hoolimata piiratud levikust. Võimalikuks selgituseks ravimi näidustuse mittejärgimisele on pakutud teadmatust (tajutud meditsiiniline vajadus kõrge riskiga patsientidel, kellele tehakse südameoperatsioone või patsientidel, kellele tehakse keerukaid kõrge riskiga südameoperatsioone).

Arvestades murekohti, mida tekitab aprotiniini ulatuslik heakskiitmata näidustusel kasutamine, peab PRAC raportöör vajalikuks vähendada riski ja teavitada tervishoiutöötajaid sellest, et aprotiniini kasulikkuse/riski suhe ei ole kindlaks tehtud ühelgi näidustusel väljaspool heakskiidetud näidustust. Tuleb levitada teabematerjali, mis sisaldab põhielemente aprotiniini kasutamisega seotud riskide kohta ning teavet aprotiniini ebaselge rolli kohta suremuse ja raske verejooksu riskis kasutamisel väljaspool kinnitatud näidustust. Teabematerjali eesmärk on tagada, et aprotiniini väljakirjutamine toimub vastavalt kinnitatud näidustusele. On tehtud ettepanek lisada teabematerjalile kaaskiri, kuid see tuleb kooskõlastada riiklike raviametitega. Riskivähendamismeetmete tõhususe hindamine tuleb lisada uuendatud riskivähendamiskavadesse ja tulemusi tuleb kajastada perioodilistes ohutusaruannetes.

Seetõttu leidis PRAC raportöör PASSi lõpparuandega seotud kättesaadavate andmete põhjal, et vaja on ajakohastatud teavitusprogrammi, mille eesmärk on vähendada intravenoosse aprotiniini väljaspoolt näidustust kasutamist ning teavitada tervishoiutöötajaid selle peamistest riskidest ja sellest, kuidas tagada piisav antikoagulatsioon selle kasutamise ajal. Sellest tulenevalt on riskijuhtimiskava ajakohastamine põhjendatud. Soovitav on ajakohastada ravimiteavet.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm (CMDh) nõustub PRACi teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslike järelduste põhjal uuringutulemuste kohta ravimitele, mis sisaldavad toimeainena intravenoosselt manustatavat aprotiniini ja mida käsitletakse PASSi lõpparuandes, on CMDh arvamusel, et eespool nimetatud ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe ei muutu, kui ravimiteabesse tehakse esitatud muudatused.

CMDh on seisukohal, et selles PASSi lõpparuandes käsitletud ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse (uus tekst on **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst on läbi kriipsutatud).

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Annustamine:

Enne aprotiniini manustamist võib kaaluda asjakohase aprotiniinispetsiifilise IgG antikeha analüüsi tegemist, **kui see on kättesaadav** (vt lõik 4.3).

...

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Antikoagulatsiooni laboratoorne jälgimine kunstvereringe kasutamise ajal

Aprotiniin ei ole hepariini säästev ravim ja aprotiniin-ravi ajal on oluline säilitada piisavat antikoagulatsiooni hepariiniiga. Aprotiniin-ravi saavatel patsientidel esineb operatsiooni ajal ja operatsioonijärgsetel tundidel eeldatavalt pikem osaline tromboplastiiniaeg (PTT) ja tseliidi aktiveeritud hüübimisaeg (tseliidi ACT). Seetõttu ei tohi osalist tromboplastiiniaega (PTT) kasutada piisava antikoagulatsiooni säilitamiseks hepariiniiga. Patsientidel, kes saavad kunstvereringe kasutamisel aprotiniin-ravi, soovitatakse piisava antikoagulatsiooni säilitamiseks kasutada üht kolmest järgmisest meetodist: aktiveeritud hüübimisaeg (ACT), fikseeritud hepariiniannus või hepariini tiitrimine (vt allpool). Kui piisava antikoagulatsiooni säilitamiseks kasutatakse aktiveeritud hüübimisaega (ACT), on aprotiniini kasutamisel soovitatav minimaalne tseliidi ACT 750 sekundit või kaoliini ACT 480 sekundit, sõltumata verelahjenduse ja hüpoteermia toimetest.

Täiendav märkus kasutamise kohta kehavälise vereringe korral

Patsientidel, kes saavad kunstvereringe kasutamisel aprotiniin-ravi, soovitatakse piisava antikoagulatsiooni säilitamiseks kasutada üht järgmistest meetoditest.

• Aktiveeritud hüübimisaeg (ACT)

ACT ei ole standarditud koagulatsioonitest ja aprotiniin mõjutab erinevaid testikomplekte erinevalt. Lisaks mõjutavad analüüsi tehisvereringe kasutamise ajal muutuvad lahjenduse toimed ja temperatuur. On täheldatud, et aprotiniin ei suurenda kaoliinipõhiseid ACT-sid samasugusel määral nagu tseliidipõhiseid ACT-sid. Et toimimisjuhised on erinevad, on aprotiniini kasutamisel soovitatav minimaalne tseliidi ACT 750 sekundit või kaoliini ACT 480 sekundit, sõltumata verelahjenduse ja hüpoteermia toimetest. Teabe saamiseks testi tõlgendamise kohta aprotiniini kasutamisel pöörduge ACT-analüüsi tootja poole.

• Fikseeritud hepariini annus

Enne südame kanüülimist manustatav hepariini standardne küllastusannus pluss tehisvereringe täitemahtu lisatav hepariini kogus peavad kokku olema vähemalt 350 RÜ/kg. Täiendav hepariini kogus tuleb manustada fikseeritud annuse skeemi järgi, mis põhineb patsiendi kehakaalul ja tehisvereringe kasutamise kestusel.

• Hepariini sisalduse kindlaks määramine

Hepariini sisaldust saab mõõta protamiini tiitrimisega. See on meetod, mida aprotiniin ei mõjuta. Organismi vastust hepariiniannusele, mida hinnatakse protamiini tiitrimise abil, tuleb kontrollida enne aprotiniini manustamist, et määrata kindlaks hepariini küllastusannus. Täiendavat hepariini tuleb manustada vastavalt protamiini tiitrimise abil mõõdetud hepariini sisaldusele. Tehisvereringe kasutamise ajal ei tohi hepariini sisaldus langeda alla 2,7 ühiku/ml (2,0 mg/kg) või alla sisalduse, mis ilmnes enne aprotiniini manustamist kontrollitud organismi hepariiniannuse vastuse analüüsimisel.

Osaline tromboplastiini aeg (PTT) ja aktiveeritud osaline tromboplastiini aeg (APTT) on sarnased ja muutuvad hepariini suurte annuste puhul mõõtmatuks. Seetõttu ei tohi APTT-d ja PTT-d kasutada hepariiniga antikoagulatsiooni jälgimiseks patsientidel, kellele tehakse kunstvereringega operatsiooni.

Patsientidel, kellele tehakse kunstvereringega operatsioon koos aprotiniin-raviga, soovitatakse piisava antikoagulatsiooni säilitamiseks kasutada ühte järgmistest meetoditest:

- 1. Individuaalset hepariini ja protamiini juhtimist tuleb kaaluda, et vähendada operatsioonijärgseid hüübimishäireid ja verejooksu tüsistusi kunstvereringega südameoperatsioonil (CPB). Individuaalne hepariini juhtimine või tiitrimine põhineb lisaks aktiveeritud hüübimisaja (ACT) mõõtmisele arvutipõhistel hepariini annustamissüsteemidel, anti-Xa mõõtmistel või vere hepariini mõõtmistel. Anti-Xa mõõtmist ja vere hepariini mõõtmist aprotiniin ei mõjuta ja neid tuleb teostada vastavalt analüüsi tootja soovitudele.**
- 2. Individuaalsete hepariini annustamisvahendite puudumisel on soovitatav, et ACT-analüüsid tehakse regulaarsete ajavahemike järel vastavalt asutuse juhenditele ja hepariini annused tuleb anda vastavalt. Vajalik ACT sihtväärtus sõltub kasutatava aktivaatori tüübist ja seadmetest. Aprotiniiniga ravitud patsientidel on operatsiooni ajal ja operatsioonijärgsetel tundidel oodata kaoliini ja tseliidi ACT tõusu. Patsientidel, kellele tehakse kunstvereringega operatsioon koos aprotiniin-raviga, soovitatakse antikoagulatsiooni säilitamiseks minimaalne tseliidi ACT 750 sekundit või kaoliini ACT 480 sekundit, sõltumata hemodilutsiooni ja hüpotermia mõjust. ACT-analüüsid, mille puhul kasutatakse aktivaatorite segu, tuleb teha vastavalt analüüsi tootja soovitudele.**

Protamiini juhtimine

Kuna aprotiniin ei mõjuta protamiini analüüsi, peab aprotiniin-ravi saanud patsientidel peab hepariini neutraliseerimise protamiiniga pärast tehisvereringe kasutamise lõpetamist pehinema kasutatava hepariini fikseeritud suhtel või tuleb seda kontrollida protamiini tiitrimise meetodiga. **viima läbi vastavalt analüüsi tootja soovitudele.**

Oluline: aprotiniin ei ole hepariini säästev ravim.

...

Neerufunktsiooni kahjustus

Eelnevatest Hjuutistest jälgimisuuringutest saadud tulemused näitavad, et aprotiniin võib kutsuda esile neerude funktsioonihäire, eriti olemasoleva neerude funktsioonihäirega patsientidel. Pärarteri šuntsiiriku (CABG) operatsiooni läbinud patsientidega läbi viidud kõikide platseebokontrollitud uuringute koondanalüüs näitas seerumi kreatiniinisalduse algnäitajatest suurenemist >0,5 mg/dl nendel patsientidel, kes said aprotiniin-ravi (vt lõik 5.1). Seepärast soovitatakse riski- ja kasutegurite suhet hoolikalt kaaluda enne aprotiniini manustamist olemasoleva neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele ja nendele, kellel esinevad riskitegurid (nt ravi aminoglükosiididega).

Aprotiniin-ravi saavatel tehisvereringega operatsioonidel patsientidel, kellel esines rindkereaordi operatsiooni ajal hüpotermiline vereringe seiskumine, on teada antud suurenenud neerupuudulikkusest

ja suuremusest võrreldes anamneesidel põhinevate samavanuseliste kontrollisikutega. Tagada tuleb piisav antikoagulatsioon hepariiniga (vt ka ülaltpoolt).

Seetõttu on soovitatav enne aprotiniini manustamist patsientidele, kellel on juba eelnevalt kahjustatud neerufunktsioon või kellel on riskifaktorid (nt samaaegne ravi aminoglükosiididega), hoolikalt kaaluda riski ja kasulikkuse tasakaalu.

Suremus

Randomiseeritud kliinilistest uuringutest saadud teave suremuse kohta on esitatud lõigus 5.1.

...

2008. aastal Fergussoni jt avaldatud publikatsioonis analüüsi randomiseeritud kontrollrühmaga uuringust (randomiseeritud uuringus vere konserveerimine antifibrinolüütikume kasutades (BART)) saadud andmeid ja teatati suuremast suremusmäärast aprotiniin-ravi saanud patsientidel, võrreldes patsientidega, keda raviti traneksaamhappega või aminokapoidhappega.

...

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Aprotiniinil on trombolüütilistele ainetele, nt streptokinaas, urokinaas, alteplaas (r-tPA), annusest sõltuv inhibeeriv toime. **Erilist tähelepanu tuleb pöörata hüübimisele patsientidel, kes saavad aktiivseid trombolüütilisi ravimeid, mis on teadaolevalt aprotiniini sihtmärgid.**

Aprotiniin võib kutsuda esile neerude funktsioonihäire, eriti patsientidel, kellel on juba neerude funktsioonihäire. **Tugeva nefrotoksilise profiiliga ravimid (nagu aminoglükosiidid ja reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi inhibiitorid)** on neerufunktsioonihäire riskitegurid. **Erilist tähelepanu tuleb pöörata neerude kaitsele, kui patsiendid puutuvad kokku nii aprotiniini kui ka teiste ravimitega, mis võivad vallandada neerufunktsiooni häireid.**

...

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Aprotiniini ohutust on hinnatud rohkem kui 45-s II ja III faasi uuringus, milles osales rohkem kui 3 800 patsienti, kes said aprotiniini. Kokku esines kõrvaltoimeid ligikaudu 11%-l aprotiniiniga ravitud patsiendil. Kõige raskem kõrvaltoime oli müokardiinfarkt. **Aprotiniini ohutust on jälgitud NAPaRis ajavahemikus veebruarist 2016 kuni novembrini 2020. 6682 sisestatud patsiendist oli kõrvaltoimete määr 1,1%.** Kõrvaltoimeid tuleb tõlgendada koos kirurgilise olukorraga.

Kõrvaltoimete koondtabel

Allolevas tabelis on loetletud kõikidel aprotiniiniga läbi viidud platseebokontrollitud kliinilistel uuringutel põhinevad kõrvaltoimed, mis on järjestatud esinemissageduse CIOMS III kategooriate järgi (aprotiniin n=3817 ja platseebo n=2682; aeg: aprill 2005) **ja NAPaRi alusel:**

Teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

MedDRA standardne organsüsteemi klass	<u>Sage</u> <u>≥1/100 kuni</u> <u><1/10</u>	<u>Aeg-ajalt</u> <u>≥1/1,000 kuni</u> <u><1/100</u>	<u>Harv</u> <u>≥1/10,000 kuni</u> <u><1/1,000</u>	<u>Väga harv</u> <u><1/10,000</u>
Immuunsüsteemi häired		<u>Allergiline reaktsioon</u> <u>Anafülaktiline / anafülaktoidne reaktsioon</u>	Allergiline reaktsioon Anafülaktiline-/anafülaktoidne reaktsioon	<i>Anafülaktiline šokk (potentsiaalselt eluohtlik)</i>
Vere ja lümfisüsteemi häired				<i>Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon Koagulopaatia</i>
Südame häired		Müokardi isheemia Pärgarteri sulustus/tromboos Müokardiinfarkt Perikardiaalne efusioon		
Vaskulaarsed häired		Tromboos, <u>embooliline insult</u>	Arteriaalne tromboos (ja selle elundispetsiifiline avaldumine, mis võib esineda elutähtsates organites, nt neerudes, kopsus või ajus) <u>kopsuemboolia.</u>	<i>Kopsuarteri emboolia</i>
Neerude ja kuseteede häired		Oliguuria, <u>äge neerukahjustus</u> äge neerupuudulikkus, neerutorukeste nekroos		
Üldised häired või-ja manustamiskoha reaktsioonid				Süste- ja infusioonikoha reaktsioonid Süstekoha (trombo-)flebiit

Uuringud	Suurenenud vere kreatiniini sisaldus			
-----------------	---	--	--	--

- Turustamisjärgsetest aruannetest saadud kõrvatoimed on trükitud paksus kaldkirjas

...

5.1 Farmakodünaamilised omadused

...

Põhjamaade aprotiniini patsiendiregister (NAPaR), mitmekeskuseline mittesekkuv müügiloa saamise järgne aktiivne jälgimisuuring, eesmärgiga muuhulgas mõõta ohutuslaste sündmuste esinemissagedust. Aprotiniiniga raviti 1384 patsiendiga alarühma, kellele tehti isoleeritud CABG (iCABG). Haiglasisene suremus oli 1,3% (95% CI: 0,73%, 1,96%). Müokardiinfarkti ja trombembooliliste sündmuste esinemissagedus oli vastavalt 0,9% (95% CI: 0,39%, 1,39%) ja 2,5% (95% CI: 1,63%, 3,28%). Neerufunktsiooni häireid (operatsioonijärgne kreatiniini taseme tõus >0,5 mg/dl) ja neerupuudulikkust (operatsioonijärgne seerumi kreatiniini taseme tõus >2,0 mg/dl) täheldati vastavalt 2,7% (95% CI: 1,82%, 3,55%) ja 0,15% (95% CI: 0,02%, 0,54%). 24 tunni jooksul pärast protseduuri läbis 1,3% (95% CI: 0,73%, 1,96%) patsientidest verejooksu tõttu korduvoperatsiooni. Võrreldes varasema kirjandusest pärineva teabega, olid NAPaRi tulemused sisuliselt kooskõlas aprotiniini teadaoleva ohutusprofiiliga heakskiidetud näidustuse puhul.

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohatesse osadesse (uus tekst on **allajoonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst on läbi-kriipsutatud).

4. Võimalikud kõrvaltoimed

...

Muud kõrvaltoimed on:

Sage: võivad esineda kuni ühel patsiendil 10st.

-Ebanormaalne neerufunktsiooni analüüs (vere kreatiniini sisaldus on suurenenud)

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni ühel patsiendil 100st.

- Valu rindkeres (müokardi isheemia, pärgarteri sulustus/tromboos), infarkt (müokardiinfarkt).
- Südamevedeliku lekkimine ümbritsevasse kehaõõnsusse (perikardiaalne efusioon).
- Verehüüve (tromboos).
- **Vähenenud või katkenud verevarustus ajus (insult)**
- Neeruhaigus (äge neerukahjustus, neerutorukeste nekroos).
- Normaalsest väiksem kuseeritus.
- **Tõsine allergiline reaktsioon (anafülaktiline/anafülaktoidne reaktsioon)**

Harv: võivad esineda kuni ühel patsiendil 1000st.

- Verehüüve veresoontes (arterites).

- **Verehüüve kopsudes (kopsuemboolia).**

~~- Tõsine allergiline reaktsioon (anafülaktiline/anafülaktoidne reaktsioon).~~

Väga harv: võivad esineda kuni ühel patsiendil 10 000st.

- Nahaturse süstekohal või selle ümbruses (süste- ja infusioonikoha reaktsioonid, infusioonikoha (trombo-)flebiit).

~~- Verehüüve kopsudes (kopsuemboolia).~~

- Tõsine vere hüübimishäire, mis põhjustab koekahjustust ja verejooksu (dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon).

- Vere võimetus normaalselt hüübida või koaguleeruda (koagulopaatia).

- Tõsine allergiline šokk (anafülaktiline šokk), mis võib olla eluohtlik.

III lisa
Müügilubade tingimused

Muudatused, mis tuleb teha toimeainena intravenooset aprotiniini sisaldava(te) ravimi(te) müügilubade tingimustesse seoses mittesekkuva PASSi lõpparuandega.

Müügiloa hoidja(d) muudab (muudavad) järgmist tingimust (uut tekst **allajoonitud ja paksus kirjas**).

Tingimused müügiloa hoidja(te) ohutuslastele teabekirjadele, registrile ja piiratud levitamisele asendatakse allpool esitatud tingimus(t)ega, mis tuleb täita ettenähtud aja jooksul:

Müügiloa hoidja peab kuue kuu jooksul esitama riiklikele pädevatele asutustele heakskiitmiseks teavitusprogrammi sisu ja vormi, sh teavitamisvahendid, levitamiskiisiid ja muud programmi aspektid.

Teavitusprogrammi eesmärk on vähendada intravenoosse aprotiniini väljaspool näidustust kasutamist ning teavitada tervishoiutöötajaid selle peamistest riskidest ja sellest, kuidas tagada selle kasutamise ajal piisav antikoagulatsioon.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus intravenooset aprotiniini turustatakse, on kõigile tervishoiutöötajatele, kes eeldatavasti määravad, väljastavad või kasutavad intravenooset aprotiniini, kättsaadav järgmine teavituspakett:

Arstide teavitusmaterjalid:

- Ravimi omaduste kokkuvõte

-Juhend tervishoiutöötajatele (vajaduse korral koos kaaskirjaga), mis sisaldab järgmisi põhielemente:

- **Aprotiniini kasulikkuse/riski suhe ei ole kindlaks tehtud ühegi näidustuse puhul väljaspool heakskiidetud näidustust. Endiselt on ebaselge aprotiniini roll suuremuse ja raske verejooksu riskis väljaspool näidustust kasutamisel, mistõttu ei tohi aprotiniini kasutada, kui koronaararterite šunteerimise (CABG) operatsioon on kombineeritud mõne muu kardiovaskulaarse operatsiooniga.**
- **Aprotiniini kasutamisega seotud peamised riskid ja aprotiniini saavate patsientide adekvaatse antikoagulatsiooni jälgimise tähtsus.**

Lisaks sellele peavad müügiloa hoidjad, kellel on olemas riskijuhtimiskava, esitama oma riiklikule pädevale asutusele kuue kuu jooksul ajakohastatud riskijuhtimiskava, et käsitleda järgmisi küsimusi:

- **eespool nimetatud ajakohastamised**
- **arstide teabematerjali tõhususe hindamine**
- **riskijuhtimiskava põhjalik ajakohastamine**

IV lisa
Kokkuleppe rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

CMDh kokkuleppe vastuvõtmine:	juuli 2023, CMDh koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine riiklikele pädevatele asutustele:	20. detsember 2023
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikide poolt (müügiloa hoidja poolne muudatuse esitamine):	20. jaanuar 2024