

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Bewertungsberichts zum Abschlussbericht einer auferlegten nichtinterventionellen PASS (Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung) für das/die Arzneimittel zur intravenösen Anwendung, das/die den Wirkstoff Aprotinin enthält/enthalten und von dem PASS-Abschlussbericht betroffen ist/sind, wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Der Zulassungsinhaber hat den endgültigen Studienbericht (Version 1.0 vom 08.01.2021, aktualisiert am 31.05.2021) für eine nichtinterventionelle PASS der Kategorie 1 vorgelegt, die als eine Bedingung für das Inverkehrbringen von Aprotinin auferlegt wurde. Das Nordische Aprotinin-Patientenregister (NAPaR) war eine multizentrische, nichtinterventionelle Studie mit aktiver Überwachung der exponierten Patienten im Rahmen eines Patientenregisters, die unter anderem darauf abzielte, die Häufigkeit der Outcomes zur Sicherheit im Zusammenhang mit der Anwendung von Aprotinin in der realen klinischen Praxis zu messen.

Die NAPaR-Ergebnisse entsprechen im Wesentlichen dem bekannten Sicherheitsprofil von Aprotinin bei der Anwendung in der zugelassenen Indikation und es werden Aktualisierungen der Produktinformation vorgeschlagen, um diese Ergebnisse zu reflektieren.

Dennoch gibt eine extensive Off-Label-Anwendung, die trotz der eingeschränkten Distribution im Register beobachtet wurde, Anlass zur Sorge. Der Anteil der Anwendung von Aprotinin bei anderen Eingriffen als iCABG betrug 75 % und der Anteil der Anwendung bei geringem oder mittlerem Blutungsrisiko betrug 70 %. Mangelndes Wissen (empfundene medizinische Notwendigkeit bei Hochrisikopatienten, die sich einer Herzoperation unterziehen oder bei Patienten, die sich komplexen Hochrisikoherzoperationen unterziehen) wurde als eine mögliche Erklärung für die Nichteinhaltung der Produktinformation angenommen.

In Anbetracht der Bedenken, die durch die extensive Off-Label-Anwendung von Aprotinin entstanden sind, hält der PRAC-Berichterstatter es für notwendig, die Angehörigen der Gesundheitsberufe zwecks Risikominimierung darüber zu informieren, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Aprotinin für keine andere als die zugelassene Indikation nachgewiesen wurde. Es sollte Schulungsmaterial verteilt werden, das die Schlüsselemente zu den mit der Anwendung von Aprotinin verbundenen Risiken sowie Informationen über die Unsicherheiten hinsichtlich der Rolle von Aprotinin in Bezug auf das Sterblichkeitsrisiko und das Risiko von schweren Blutungen bei einer Off-Label-Anwendung enthält. Mit dem Schulungsmaterial soll sichergestellt werden, dass die Verordnung von Aprotinin der zugelassenen Indikation entspricht. Es wird ein Begleitschreiben zum Schulungsmaterial vorgeschlagen, die Notwendigkeit dieses Begleitschreibens sollte jedoch mit den nationalen Behörden abgestimmt werden. Die Bewertung der Effektivität von RMM (Risikominimierungsmaßnahmen) sollte in die RMP-Aktualisierung einbezogen werden und die Ergebnisse sollten in den PSUR diskutiert werden.

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus dem Abschlussbericht der PASS ist der PRAC-Berichterstatter daher der Auffassung, dass ein neues Schulungsprogramm erforderlich ist, um die Off-Label-Anwendung von Aprotinin zur intravenösen Anwendung zu reduzieren und die Angehörigen der Gesundheitsberufe über die wichtigsten Risiken und die Gewährleistung einer angemessenen Antikoagulation während der Anwendung aufzuklären. Eine entsprechende Aktualisierung des Risikomanagementplans ist gerechtfertigt. Eine Aktualisierung der Produktinformation wird empfohlen.

Der CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen zu den Ergebnissen der PASS für das/die Arzneimittel zur intravenösen Anwendung, das/die den Wirkstoff Aprotinin enthält/enthalten und von dem PASS-Abschlussbericht betroffen ist/sind, der Auffassung, dass das

Nutzen-Risiko-Verhältnis des/der oben genannten Arzneimittel(s), vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der von dem PASS-Abschlussbericht betroffenen Arzneimittel geändert werden soll(en).

## **Anhang II**

### **Änderungen an der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**Änderungen, die in die entsprechenden Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen sind (neuer Text unterstrichen und fett gedruckt, gestrichener Text durchgestrichen)**

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Die Durchführung eines geeigneten Aprotinin-spezifischen IgG-Antikörpertests ist, **falls verfügbar**, vor einer Behandlung mit Aprotinin in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.3).

...

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Laborüberwachung der Antikoagulation während der extrakorporalen Zirkulation

Aprotinin ist kein Heparin-ersetzendes Arzneimittel. Es ist wichtig, eine ausreichende Antikoagulation mit Heparin während der Therapie mit Aprotinin aufrechtzuerhalten. ~~Eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit (PTT) und Celit-aktivierte Gerinnungszeit (Celit ACT) sind bei mit Aprotinin behandelten Patienten während der Operation und in den Stunden nach der Operation zu erwarten. Daher sollte die partielle Thromboplastinzeit (PTT) nicht für die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Antikoagulation mit Heparin verwendet werden. Bei Patienten, die während einer Operation mit extrakorporaler Zirkulation mit Aprotinin behandelt werden, wird eine der drei folgenden Methoden empfohlen, um eine ausreichende Antikoagulation aufrecht zu erhalten: Aktivierte Gerinnungszeit (ACT), Heparinisierung nach fixem Schema oder Heparin-Titration (siehe unten). Wenn die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) Methode zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Antikoagulation verwendet wird, sollte in Gegenwart von Aprotinin die Celit ACT minimal 750 Sekunden oder die Kaolin ACT 480 Sekunden betragen, unabhängig von Einflüssen der Hämodilution und der Hypothermie.~~

### ~~Zusätzliche Anmerkung zur Anwendung bei extrakorporaler Zirkulation~~

~~Bei mit Aprotinin behandelten Patienten während einer Operation mit extrakorporaler Zirkulation wird eine der folgenden Methoden für die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Antikoagulation empfohlen:~~

#### ~~\*——— Aktivierte Gerinnungszeit (ACT)~~

~~Die Bestimmung der ACT ist kein standardisierter Gerinnungstest, und verschiedene Testsysteme können durch die Anwesenheit von Aprotinin unterschiedlich beeinflusst werden. Der Test wird ferner durch variierende Verdünnungseffekte und Temperaturen während einer Operation mit extrakorporaler Zirkulation beeinflusst. Es wurde beobachtet, dass die Kaolin-basierte ACT nicht im gleichen Ausmaß durch die Anwesenheit von Aprotinin verlängert wird wie die kieselerdebasierte (Celit) ACT. Da die Methoden variieren, wird in Anwesenheit von Aprotinin empfohlen, ein Minimum von 750 Sekunden bei einer Celit ACT oder von 480 Sekunden bei einer Kaolin ACT einzuhalten, unabhängig von Effekten der Hämodilution und der Hypothermie. Bei Fragen zur Interpretation der Testergebnisse in Anwesenheit von Aprotinin kontaktieren Sie bitte den Hersteller des ACT-Systems.~~

#### ~~\*——— Heparinisierung mit fixem Schema~~

~~Eine standardisierte initiale Heparindosis wird vor der Kanülierung des Herzens appliziert. Die initiale Heparindosis einschließlich der Heparinmenge, die in das Priming-Volumen der Herz-Lungen-Maschine appliziert wird, sollte insgesamt mindestens 350 IE/kg Körpergewicht betragen. Die weitere Heparinisierung erfolgt nach einem fixen Dosierungsschema basierend auf Patientengewicht und Dauer der extrakorporalen Zirkulation.~~

#### ~~\*——— Bestimmung der Heparin-Konzentration~~

Heparin-Konzentrationen können durch Protamin-Titration, die durch Aprotinin nicht beeinträchtigt wird, ermittelt werden. Für die Festlegung der Heparin-Anfangsdosis sollte vor der Aprotinin-Gabe zunächst die Dosis-Wirkungsbeziehung für Heparin mit Hilfe der Protamin-Titration ermittelt werden. Das Nachdosieren von Heparin sollte auf Basis der mit Protamin-Titration gemessenen Heparin-Konzentration erfolgen. Während der extrakorporalen Zirkulation sollte die Heparin-Konzentration nicht unter 2,7 E/ml (2,0 mg/kg) bzw. unter das Niveau sinken, dass vor der Aprotinin-Gabe bei der Testung der Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt wurde.

**Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) sind ähnlich und werden bei hohen Heparindosen unmessbar. Daher sollten APTT und PTT bei Patienten, die sich einer Operation mit kardiopulmonalem Bypass unterziehen, nicht zur Überwachung der Antikoagulation mit Heparin verwendet werden.**

**Bei Patienten, die während einer Operation mit kardiopulmonalem Bypass mit Aprotinin behandelt werden, wird eine der folgenden Methoden zur Aufrechterhaltung einer angemessenen Antikoagulation empfohlen:**

- 1. Um postoperative Gerinnungsstörungen und Blutungskomplikationen bei herzchirurgischen Eingriffen mit kardiopulmonalem Bypass (CPB) zu reduzieren, sollte ein individuelles Heparin- und Protaminmanagement in Betracht gezogen werden. Das individuelle Heparinmanagement oder die Titration basiert auf computergestützten Dosierungssystemen für Heparin, Anti-Xa-Messungen oder Heparinmessungen im Blut zusätzlich zur Bestimmung der Aktivierten Gerinnungszeit (ACT). Die Anti-Xa-Messung und die Heparinmessung im Blut werden durch Aprotinin nicht beeinflusst und sollten entsprechend den Angaben des Testherstellers durchgeführt werden.**
- 2. In Ermangelung individueller Dosierungshilfen für Heparin wird empfohlen, ACT-Tests in regelmäßigen Abständen auf der Grundlage institutioneller Protokolle durchzuführen und die Heparindosen entsprechend zu verabreichen. Die erforderliche Ziel-ACT ist abhängig von der Art des Aktivators und der verwendeten Ausrüstung. Bei mit Aprotinin behandelten Patienten sind während der Operation und in den Stunden nach der Operation Erhöhungen der Kaolin-ACT und Celit-ACT zu erwarten. Bei Patienten, die während einer Operation mit kardiopulmonalem Bypass mit Aprotinin behandelt werden, wird eine minimale Celit-ACT von 750 Sekunden oder eine Kaolin-ACT von 480 Sekunden zur Aufrechterhaltung der Antikoagulation empfohlen, unabhängig von den Einflüssen der Hämodilution und Hypothermie. ACT-Tests mit einer Mischung von Aktivatoren sollten gemäß den Hinweisen des Testherstellers durchgeführt werden.**

### **Protamin-Management**

**Da der Protamin-Test bei mit Aprotinin behandelten Patienten durch Aprotinin nicht beeinflusst wird,** Nach Beendigung der kardiopulmonalen Bypass-Operation sollte bei Aprotinin-behandelten Patienten die Neutralisierung des Heparins durch Protamin **nach Beendigung der kardiopulmonalen Bypass-Operation gemäß den Angaben des Testherstellers** durch Protamin erfolgen. Diese basiert entweder auf einer Protamindosis, die sich aus dem Verhältnis zur Menge des verabreichten Heparins errechnet, oder sie wird durch eine Protamin-Titration kontrolliert.

Wichtig: Die Anwendung von Aprotinin ersetzt nicht eine adäquate Heparinisierung.

...

## Eingeschränkte Nierenfunktion

Ergebnisse **früherer** aktueller Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass durch Aprotinin Nierenfunktionsstörungen ausgelöst werden können, insbesondere bei Patienten mit bereits bestehender Nierenfunktionsstörung. Eine Analyse aller Placebo-kontrollierter Studien bei Patienten mit aortokoronarer Bypass-Operation (CABG) fand bei Patienten unter Aprotinin-Therapie eine Erhöhung des Serum Kreatininwertes um >0,5 mg/dl in Bezug auf den Ausgangswert (siehe Abschnitt 5.1).

~~Vor Anwendung von Aprotinin ist daher die sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei Patienten mit bereits bestehender, eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten mit Risikofaktoren (wie z. B. gleichzeitiger Behandlung mit Aminoglykosiden) angezeigt.~~

Ein Anstieg von Nierenversagen und Mortalität im Vergleich zu einer altersadjustierten historischen Kontrollgruppe wurde bei Aprotinin-Patienten, die bei extrakorporaler Zirkulation mit tief hypothermem Kreislaufstillstand an der Aorta thoracica operiert wurden, berichtet. ~~Eine angemessene Antikoagulation mit Heparin muss sichergestellt sein (siehe oben).~~

**Vor der Anwendung von Aprotinin bei Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten mit Risikofaktoren (z. B. gleichzeitige Behandlung mit Aminoglykosiden) ist daher eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung angezeigt.**

## Mortalität

Informationen aus randomisierten klinischen Studien zur Mortalität sind im Abschnitt 5.1 dargestellt.

...

Fergusson et al. 2008 publizierten **im Jahr 2008** eine Datenanalyse zu einer randomisierten kontrollierten Studie, „Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial“ (BART), und berichteten über eine erhöhte Mortalitätsrate bei mit Aprotinin behandelten Patienten in Vergleich zu mit Tranexam- oder Aminocaprinsäure behandelten Patienten.

...

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aprotinin hemmt dosisabhängig die Wirkung von Thrombolytika, z. B. Streptokinase, Urokinase und Alteplase (r-tPA). **Bei Patienten, die aktive Thrombolytika erhalten, von denen bekannt ist, dass sie Zielstrukturen für Aprotinin sind, sollte der Gerinnung eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.**

Aprotinin kann eine Nierenfunktionsstörung auslösen, besonders bei Patienten mit bereits bestehender Nierenfunktionsstörung. **Arzneimittel mit einem starken nephrotoxischen Potenzial (wie z. B. Aminoglykoside und Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems)** sind ein Risikofaktor für Nierenfunktionsstörung. **Besondere Aufmerksamkeit sollte dem Schutz der Nieren gewidmet werden, wenn Patienten sowohl Aprotinin als auch anderen Arzneimitteln, die eine Nierenfunktionsstörung auslösen können, ausgesetzt werden.**

...

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Aprotinin wurde in mehr als 45 Phase-II- und Phase-III-Studien mit mehr als 3.800 Aprotinin-behandelten Patienten bewertet.

Bei insgesamt 11 % der mit Aprotinin behandelten Patienten traten Nebenwirkungen auf. Die schwerwiegendste Nebenwirkung war der Myokardinfarkt. **Die Sicherheit von Aprotinin wurde im Rahmen des NAPaR zwischen Februar 2016 und November 2020 überwacht. Bei den 6.682 erfassten Patienten lag die Rate der Nebenwirkungen bei 1,1 %.**

Die Nebenwirkungen sollten im Rahmen des perioperativen Geschehens beurteilt werden.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) basierend auf Daten aller Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Aprotinin sind nach der Häufigkeit gemäß CIOMS III Definition geordnet (Aprotinin n = 3.817 und Placebo n = 2.682; Stand: April 2005) **und basierend auf Daten aus dem NAPaR** werden in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

~~Die Häufigkeit ist dabei folgendermaßen definiert:~~

~~Häufig:  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$~~

~~Gelegentlich:  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$~~

~~Selten:  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$~~

~~Sehr selten:  $< 1/10.000$~~  Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

MedDRA Standard-Systemorgan-Klasse	<b><u>Häufig</u></b> <b><u><math>\geq 1/100</math> bis <math>&lt; 1/10</math></u></b>	<b><u>Gelegentlich</u></b> <b><u><math>\geq 1/1.000</math> bis <math>&lt; 1/100</math></u></b>	<b><u>Selten</u></b> <b><u><math>\geq 1/10.000</math> bis <math>&lt; 1/1.000</math></u></b>	<b><u>Sehr selten</u></b> <b><u><math>&lt; 1/10.000</math></u></b>
Erkrankungen des Immunsystems		<b><u>Allergische Reaktion</u></b> <b><u>Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion</u></b>	Allergische Reaktion  Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion	Anaphylaktischer Schock (möglicherweise lebensbedrohlich)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Disseminierte intravasale Gerinnung  Koagulopathie
Herzerkrankungen		Ischämische Herzkrankheit Koronararterieller Verschuß/ Thrombose Myokardinfarkt Perikarderguss		
Gefäßerkrankungen		Thrombose, <b><u>Embolischer Schlaganfall</u></b>	Arterielle Thrombose (und ihre organspezifischen Manifestationen, die in	<del>Lungenembolie</del>



			lebenswichtigen Organen wie z. B. Niere, Lunge oder Gehirn auftreten können) <b><u>Lungenembolie</u></b>	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Oligurie, <b><u>Akute Nierenschädigung</u></b> akutes Nierenversagen, tubulo-renale Nekrose		
Allgemeine Erkrankungen oder <b><u>und</u></b> Beschwerden am Verabreichungsort				Reaktionen an der Injektions und Infusionsstelle, (Thrombo-) phlebitis an der Infusionsstelle
<b><u>Untersuchungen</u></b>	<b><u>Kreatinin im Blut erhöht</u></b>			

\* UAW resultierend aus Berichten nach der Markteinführung sind fettgedruckt aufgelistet.

...

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

...

**Das Nordische Aprotinin-Patientenregister (NAPaR), eine multizentrische nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung mit aktiver Überwachung, hatte unter anderem zum Ziel, die Häufigkeit der Outcomes zur Sicherheit zu erfassen. Eine Untergruppe von 1.384 Patienten, die sich einer isolierten CABG (iCABG) unterzogen, wurde mit Aprotinin behandelt. Die In-Hospital-Mortalität betrug 1,3 % (95 % CI: 0,73 %, 1,96 %). Die Inzidenz von Myokardinfarkten und thromboembolischen Ereignissen (TEEs) lag bei 0,9 % (95 % CI: 0,39 %, 1,39 %) bzw. 2,5 % (95 % CI: 1,63 %, 3,28 %). Nierenfunktionsstörungen (postoperativer Anstieg des Kreatininspiegels >0,5 mg/dL) und Nierenversagen (postoperativer Anstieg des Serumkreatininspiegels >2,0 mg/dL) wurden mit einer Inzidenz von 2,7 % (95 % CI: 1,82 %, 3,55 %) bzw. 0,15 % (95 % CI: 0,02 %, 0,54 %) beobachtet. Innerhalb von 24 Stunden nach dem Eingriff mussten 1,3 % (95 % CI: 0,73 %, 1,96 %) der Patienten wegen Blutungen erneut operiert werden. Beim Vergleich mit einer historischen Kontrolle aus der Literatur entsprachen die Ergebnisse des NAPaR im Wesentlichen dem bekannten Sicherheitsprofil von Aprotinin in der zugelassenen Indikation.**

**Änderungen, die in die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmen sind (neuer Text unterstrichen und fett gedruckt, gestrichener Text durchgestrichen)**

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

...

Weitere Nebenwirkungen sind:

**Häufig: können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen**

**abnormaler Nierenfunktionstest (Kreatinin im Blut erhöht)**

Gelegentlich: können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Schmerzen im Brustkorb (Myokardischämie, Koronararterienverschluss/-thrombose), Herzinfarkt (Myokardinfarkt)
- Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel (Perikarderguss)
- Blutgerinnsel (Thrombose)
- **verminderte oder unterbrochene Blutzufuhr zum Gehirn (Schlaganfall)**
- Nierenerkrankungen (**akute Nierenschädigung**, tubulorenale Nekrose)
- Verminderte Harnausscheidung
- **Schwere allergische Reaktion (anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion)**

Selten: können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Blutgerinnsel in den Blutgefäßen (Arterien)
- **Blutgerinnsel in den Lungen (Lungenembolie)**
- ~~Schwere allergische Reaktion (anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion)~~

Sehr selten: können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

- Schwellung im Bereich oder an der Injektionsstelle (Reaktionen an der Injektions- und Infusionsstelle, (Thrombo-)phlebitis an der Infusionsstelle)
- ~~Blutgerinnsel in den Lungen (Lungenembolie)~~
- Schwere Blutgerinnungsstörung, die zu Gewebeschäden und Blutungen führt (disseminierte intravasale Koagulation)
- Störungen der Blutgerinnung (Koagulopathie)
- Schwerer allergischer Schock (anaphylaktischer Schock), der potentiell lebensbedrohlich ist

### **Anhang III**

#### **Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

**Änderungen der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln zur intravenösen Anwendung mit dem Wirkstoff Aprotinin, die von dem Abschlussbericht der auferlegten nichtinterventionellen PASS betroffen sind**

Der/die Zulassungsinhaber ändert/ändern die folgende(n) Bedingung(en) (neuer Text **unterstrichen und fett gedruckt**)

Die Bedingungen für den/die Zulassungsinhaber eines DHPC (Direct Healthcare Professional Communication), eines Registers und einer eingeschränkten Distribution werden durch die nachstehende(n) Bedingung(en) ersetzt, die innerhalb des angegebenen Zeitrahmens zu erfüllen sind:

**Der/die Zulassungsinhaber sollte(n) innerhalb von 6 Monaten, den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte, den zuständigen nationalen Behörden zur Genehmigung vorlegen.**

**Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, die Off-Label-Anwendung von Aprotinin zur intravenösen Anwendung zu reduzieren und die Angehörigen der Gesundheitsberufe über die wichtigsten Risiken und die Gewährleistung einer angemessenen Antikoagulation während der Anwendung aufzuklären.**

**Der Zulassungsinhaber sollte sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Aprotinin zur intravenösen Anwendung vermarktet wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, von denen erwartet wird, dass sie Aprotinin zur intravenösen Anwendung verordnen, abgeben oder anwenden, Zugang zu folgendem Schulungspaket haben bzw. mit diesem versorgt werden:**

**Schulungsmaterial für Ärzte:**

- **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**
- **Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe (ggf. mit Anschreiben), der die folgenden Schlüsselemente enthält:**
  - **Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Aprotinin ist für keine andere als die zugelassene Indikation nachgewiesen worden. Es besteht nach wie vor die Ungewissheit über die Rolle von Aprotinin in Bezug auf das Risiko von Sterblichkeit und schweren Blutungen bei einer Off-Label-Anwendung. Daher sollte Aprotinin nicht angewendet werden, wenn eine CABG-Operation mit einer anderen kardiovaskulären Operation kombiniert wird.**
  - **Die Hauptrisiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Aprotinin und die Bedeutung einer angemessenen Überwachung der Antikoagulation bei Patienten, die Aprotinin erhalten.**

**Darüber hinaus sollten die Zulassungsinhaber, die bereits über einen RMP verfügen, ihrer zuständigen nationalen Behörde innerhalb von sechs Monaten einen aktualisierten RMP vorlegen, um die folgenden Punkte zu berücksichtigen:**

- **oben genannte Aktualisierungen**
- **Bewertung der Effektivität des Schulungsmaterials für Ärzte**
- **umfassende Aktualisierung des RMPs.**

#### **Anhang IV**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	CMDh-Meeting im Juli 2023
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	20. Dezember 2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	20. Januar 2024