

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az intravénás aprotinin hatóanyagot tartalmazó és az engedélyezés utáni előírt gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS) végső jelentésében érintett gyógyszer(ek)ről szóló, beavatkozással nem járó PASS jelentéssel kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta az aprotinin forgalomba hozatali engedélyének feltételeként előírt 1. kategóriájú, beavatkozással nem járó PASS 2021. január 8-án kelt, 2021. máj. 31-én frissített végleges vizsgálati jelentés 1.0 verzióját. A Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR), egy multicentrikus, beavatkozással nem járó vizsgálat, amely aktív felügyeletet biztosít a betegek expozíciós nyilvántartásán keresztül, és amelynek célja többek között az aprotinin való életben történő alkalmazásával kapcsolatos biztonságossági kimenetek incidenciájának mérése.

A NAPaR eredményei alapvetően összhangban vannak az aprotinin ismert biztonságossági profiljával, amikor a jóváhagyott javallatban alkalmazzák, és a kísérőiratok frissítését javasolják ezen eredmények tükrözése érdekében. Mindazonáltal a regiszterben való korlátozott forgalmazás ellenére megfigyelt kiterjedt indikáción túli (off-label) használat (az aprotinin alkalmazásának 75%-a az iCABG-n kívüli egyéb eljárásokban, és 70%-a alacsony vagy közepes vérzésveszély esetén történik) aggodalomra ad okot. A kísérőiratokban leírtak be nem tartásának lehetséges magyarázataként az ismeretek hiányát (vélt orvosi szükséglet a szívűtéten áteső nagy kockázatú betegeknél vagy a komplex, nagy kockázatú szívűtéteken áteső betegeknél) valószínűsítik.

Tekintettel az aprotinin kiterjedt off-label alkalmazása miatt felmerült aggályokra, a PRAC előadója szükségesnek tartja a kockázat minimalizálását és az egészségügyi szakemberek tájékoztatását arról, hogy az aprotinin előny-kockázat profilját nem állapították meg az engedélyezett indikáción kívül más javallatokra vonatkozóan. Oktatóanyagot kell kibocsátani, amely tartalmazza az aprotinin alkalmazásával kapcsolatos kockázatokra vonatkozó kulcsfontosságú elemeket, valamint információkat a bizonytalanságokról az aprotinin szerepéről a halálozási és súlyos vérzési kockázatokban off-label alkalmazás esetén. Az októatóanyagok célja annak biztosítása, hogy az aprotinin felírása az engedélyezett javallatnak megfelelően történjen. Az októatóanyag mellé kísérőlevél javasolt, de a nemzeti hatóságokkal egyeztetni kell. Az RMM-ek hatékonyságának értékelését be kell építeni az RMP frissítésébe, és az eredményeket a PSUR-jelentésekben is tárgyalni kell.

Ezért a PRAC előadója a PASS végleges vizsgálati jelentéssel kapcsolatban rendelkezésre álló adatok fényében úgy vélte, hogy aktualizált októatói programra van szükség, amelynek célja az intravénás aprotinin off-label használatának csökkentése, valamint az egészségügyi szakemberek októatása a fő kockázatokról és arról, hogy hogyan biztosítható a megfelelő antikoaguláció az alkalmazás során. A kockázatkezelési terv következetes frissítése indokolt. A kísérőiratok frissítése javasolt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az intravénás aprotinin hatóanyagot tartalmazó és a PASS jelentésben érintett gyógyszer(ek)re vonatkozó vizsgálat eredményeire vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a fent említett gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PASS jelentésben érintett gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell.

II. melléklet
A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak
módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás:

Ha rendelkezésre áll, az aprotinin beadása előtt megfelelő aprotinin-specifikus IgG antitest vizsgálatot lehet végezni (lásd 4.3 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A véralvadásgátlás laboratóriumi monitorozása cardiopulmonalis bypass során

Az aprotinin alkalmazása nem jelenti azt, hogy kevesebb heparinra van szükség, ezért fontos, hogy a heparinnal végzett megfelelő véralvadásgátlást fenntartsák az aprotinin-kezelés során. A parciális tromboplasztinidő (PTI) és a Celite-tel (kovaföld) aktivált alvadási idő (Celite AAI) megnyúlása várható az aprotininrel kezelt betegnél a műtét ideje alatt, és azután néhány órával. Ezért a parciális tromboplasztinidő (PTI) nem használható a heparinnal végzett megfelelő véralvadásgátlás fenntartásának a monitorozására. Cardiopulmonalis bypass műtéten áteső, aprotinin-kezelésben részesített betegeknél az alábbi három módszer valamelyike ajánlott a megfelelő véralvadásgátlás biztosítására: Aktivált alvadási idő (AAI) ellenőrzése, fix dóziszú heparin adása vagy heparintitrálás (lásd alább). Amennyiben a megfelelő véralvadásgátlás fenntartásának ellenőrzésére az aktivált alvadási időt (AAI) alkalmazzák, akkor a Celite AAI minimum 750 másodperc, vagy a kaolin AAI minimum 480 másodperc kell, hogy legyen, függetlenül a haemodilutio és a hypothermia hatásaitól, amelyek egyébként javasoltak az aprotinin alkalmazása során.

Kiegészítő megjegyzések a cardiopulmonalis bypass során történő alkalmazásról

Az aprotinin adása mellett végrehajtott cardiopulmonalis bypass esetén a következő módszerek egyike ajánlott a megfelelő véralvadásgátlás biztosítására:

* Aktivált alvadási idő (AAI)

Az AAI nem tekinthető standard alvadási vizsgálatnak, és a különböző vizsgálati módszereket a jelenlévő aprotinin különbözőképpen befolyásolja. A vizsgálatot tovább befolyásolják a különböző hígítási hatások és a cardiopulmonalis bypass folyamán tapasztalt hőmérséklet is. Megfigyelték, hogy a kaolin-alapú aktivált alvadási időket nem befolyásolja annyira az aprotinin, mint a diatóma-föld (Celite)-alapú aktivált alvadási időket. Mivel a módszerek változékonyságot mutatnak, 750 másodperces celite AAI, illetve 480 másodperces kaolin AAI értékek javasoltak aprotinin jelenlétében, függetlenül a haemodilutio és a hypothermia hatásaitól. Vegyék fel a kapcsolatot az AAI vizsgálat gyártójával, azon információ érdekében, hogy hogyan kell értékelni a vizsgálatot aprotinin jelenlétében.

* Fix dóziszú heparin adása

A szív kanülálása előtt alkalmazott standard heparin telítő dózisnak és a cardiopulmonalis bypass kör töltőtérfogatához hozzáadott heparin mennyiségének az összege legalább 350 NE/ttkg legyen. A további heparin mennyiséget a beteg testtömege és a cardiopulmonalis bypass időtartama határozza meg.

* A heparinszint meghatározása

A protamintitrálás egy olyan módszer, amelyet nem befolyásol az aprotinin, és alkalmas a heparinszint mérésére. A heparin dózis-választ, amit protamin titrálással határoznak meg, az aprotinin adása előtt kell elvégezni abból a célból, hogy meghatározzák a heparin telítő dózisát. A protamintitrálással mért heparinszint függvényében kell a további heparin mennyiségét adagolni. A heparin szintje a cardiopulmonalis bypass időtartama alatt nem csökkenhet 2,7 E/ml (2,0 mg/ttkg) alá, vagy az aprotinin adása előtt mért, a heparin dózis-válasz vizsgálattal meghatározott szint alá.

A parciális tromboplasztinidő (PTI) és az aktivált parciális tromboplasztinidő (APTI) hasonlóak, és nagy dóziszú heparin alkalmazása mellett mérhetetlenné válnak. Ezért az APTI és a PTI nem használható a heparinnal történő antikoaguláció monitorozására a cardiopulmonalis bypass graft műtéten áteső betegeknél.

Az aprotinin-terápiával végzett cardiopulmonalis bypass graft műtéten áteső betegeknél a megfelelő antikoaguláció fenntartására az alábbi módszerek egyike ajánlott:

- 1. A posztoperatív véralvadási rendellenességek és a vérzéses szövődmények csökkentése érdekében a cardiopulmonalis bypass-szal (CPB) végzett szívműtéteknél egyénre szabott heparin- és protamin-kezelést kell mérlegelni. Az egyénre szabott heparin-kezelés vagy titrálás a számítógépes heparinadagoló rendszereken, anti-Xa méréseken vagy vér-heparin-szint-méréseken alapul az aktivált alvadási idő (ACT) mellett. Az anti-Xa mérést és a vér-heparin-szint-méréseket az aprotinin nem befolyásolja, és azokat a teszt gyártójának utasításai szerint kell elvégezni.**
- 2. Az egyedi heparin-adagoláshoz szükséges eszközök hiányában ajánlott az ACT-vizsgálatokat rendszeres időközönként elvégezni az intézményi protokollok alapján, és a heparint ennek megfelelően kell adagolni. A szükséges ACT-célérték az aktivátor típusától és az alkalmazott berendezéstől függ. A műtét alatt és a műtétet követő órákban az aprotininnal kezelt betegeknél a kaolin- és a Celite-ACT emelkedése várható. Az aprotinin-terápiával végzett cardiopulmonalis bypass-on áteső betegeknél az antikoaguláció fenntartásához 750 másodperces minimális Celite-ACT vagy 480 másodperces minimális kaolin-ACT ajánlott, függetlenül a haemodilutio és a hypothermia hatásaitól. Az aktivátorok keverékét használó ACT-vizsgálatokat a teszt gyártójának utasításai szerint kell elvégezni.**

Protamin-kezelés

Mivel a protamin-tesztet az aprotinin nem befolyásolja, a cardiopulmonalis bypass befejezése után az aprotininnal kezelt betegeknél a heparin **protaminnal történő neutralizálását** semlegesítése protaminnal történik, amelynek mennyiségét az alkalmazott heparin mennyiségéből számított fix arány alapján lehet kiszámítani, vagy protamin-titrációs módszerrel meghatározni **a teszt gyártójának utasításai szerint kell elvégezni.**

Fontos: Az aprotinin alkalmazása nem jelenti azt, hogy ily módon kevesebb heparinra van szükség.
...

Vesekárosodás

Az utóbbi időben **A korábbi** megfigyeléses vizsgálatok arra utalnak, hogy az aprotinin a vesefunkció romlásához vezethet, különösen olyan betegek esetén, akiknek korábban is károsodott volt a vesefunkciójuk. Koszorúér-bypass-graft műtéten (CABG) átesett betegeket placebokontrollos vizsgálatain kapcsán gyűjtött adatok elemzése során a szérum kreatininszintjének a kiindulási értékhez képest több mint 0,5 mg/dl-es emelkedését találták az aprotinint kapó betegcsoportban (lásd 5.1 pont).

Az előny-kockázat profil gondos mérlegelése szükséges tehát az aprotinin adása előtt különösen olyan betegek esetén, akiknek a vesefunkciója már eleve károsodott, vagy akik a vesefunkció-romlás kockázatának vannak kitéve (pl. egyidejű aminoglikozid kezelés).

A veseelégtelenség és a mortalitás nagyobb gyakoriságát írták le az azonos korú és anamnézisű kontrollcsoportokhoz viszonyítva olyan aprotininnal kezelt betegek esetében, akiknél az aorta thoracica műtete során cardiopulmonalis bypass módszert és mély hypothermiával előidézett keringésleállítást alkalmaztak. Heparinnal megfelelő alvadásigályást kell biztosítani (lásd még fent).

Az előny-kockázat arány gondos mérlegelése javasolt tehát az aprotinin adása előtt olyan betegeknél, akiknek a vesefunkciója már eleve károsodott, vagy akiknél kockázati tényezők (pl. egyidejű aminoglikozid kezelés) állnak fenn.

Mortalitás

Randomizált klinikai vizsgálatokból származó mortalitással kapcsolatos információ az 5.1 pontban olvasható.

...

Fergusson és mtsai. 2008-as közleménye elemezte egy randomizált, kontrollos vizsgálat, a Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART, vérmegőrzés antifibrinolitikumokkal egy randomizált vizsgálatban) eredményeit, és az aprotininrel kezelt betegekkel kapcsolatban magasabb mortalitásról számoltak be azon betegekhez képest, akik tranexámsavat vagy aminokapronsavat kaptak.

...

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az aprotinin dózisfüggően gátolja a thrombolyticus anyagok, mint pl. a sztreptokináz, urokináz, altepláz (r-tPA) hatását. **Különös figyelmet kell fordítani a véralvadásra azoknál a betegeknél, akik olyan aktív thrombolyticus gyógyszerekkel vannak kezelve, amelyekről ismert, hogy az aprotinin célpontjai.**

Az aprotinin veseműködési zavart válthat ki, különösképpen a már korábban is veseműködési zavarban szenvedő betegeknél. **Az erős nephrotoxicus profillal rendelkező gyógyszerek (például az aminoglikozidok és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlói) alkalmazása kockázati tényező a veseműködési zavar tekintetében. Különös figyelmet kell fordítani a vesevédelemre, amikor a beteg aprotinint és más, veseműködési zavart kiváltó gyógyszert is kap.**

...

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az aprotinin biztonságosságát több mint negyvenöt, II. és III. fázisú vizsgálat során értékelték, amelyek során több mint 3800 beteg kapott aprotinint. Összesen az aprotininrel kezelt betegek körülbelül 11%-ánál tapasztaltak mellékhatást. A legsúlyosabb mellékhatás a myocardialis infarctus volt. **Az aprotinin biztonságosságát a NAPaR-ban 2016 februárja és 2020 novembere között követték nyomon. A 6682 rögzített beteg közül a mellékhatások aránya 1,1% volt.** A mellékhatásokat műtéti körülmények között kell értelmezni.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az aprotininrel végzett összes placebokontrollos klinikai vizsgálat (aprotinin n= 3817 és placebo n= 2682; 2005. áprilisi állapot) **és a NAPaR alapján** az alább felsorolt mellékhatások fordultak elő a CIOMS III gyakorisági kategóriák szerint:

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

MedDRA szervrendszeri kategória	<u>Gyakori</u> $\geq 1/100 -$ $\leq 1/10$	<u>Nem gyakori</u> $\geq 1/1,000 -$ $\leq 1/100$	<u>Ritka</u> $\geq 1/10,000 -$ $\leq 1/1,000$	<u>Nagyon ritka</u> $\leq 1/10,000$
Immunrendszeri betegségek és tünetek		<u>Allergiás reakció</u> <u>Anaphylaxiás /</u> <u>Anaphylactoid</u> <u>reakció</u>	Allergiás reakció Anaphylaxiás / Anaphylactoid reakció	Anaphylaxiás shock (potenciálisan életveszélyes)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek				Disseminált intravasculáris coagulatio Coagulopathia

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Myocardialis ischaemia Coronaria occlusio/thrombosis Myocardialis infarctus Pericardialis folyadékgyülem		
Érbetegségek és tünetek		Thrombosis, <u>emboliás stroke</u>	Arteriás thrombosis (és szervspecifikus manifesztációi, amelyek létfontosságú szervekben is jelentkezhetnek, mint pl. a vesében, a tüdőben és az agyban), <u>pulmonalis embolia.</u>	Pulmonalis-embólia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Oliguria, <u>akut vesekárosodás</u> akut veseelégtelenség, <u>renalis tubularis necrosis</u>		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				Az injekció és infúzió beadásának helyén fellépő reakciók Az infúzió helyén fellépő (thrombo)phlebitis
<u>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</u>	<u>Emelkedett vér-kreatininszint</u>			

* • A forgalomba hozatal utáni mellékhatás-jelentésekből származó gyógyszer-mellékhatásokat dőlt félkövér betűvel jeleztük.

...

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

...

A Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR) egy multicentrikus, beavatkozással nem járó, engedélyezés utáni aktív felügyeleti vizsgálat volt, amelynek célja – egyéb kimenetek mellett – a biztonságossági kimenetek incidenciájának mérése volt. Az izolált CABG-n (iCABG) átesett 1384 betegből álló alcsoportot aprotininnel kezelték. A kórházi mortalitás 1,3% volt (95%-os CI: 0,73%, 1,96%). A myocardialis infarctus incidenciája 0,9% (95%-os CI: 0,39%, 1,39%), a thromboemboliás események (TEE) incidenciája 2,5% (95%-os CI: 1,63%, 3,28%) volt. A veseműködési zavar (a szérum-

kreatininszint >0,5 mg/dl mértékű posztoperatív emelkedése) 2,7%-os (95%-os CI: 1,82%, 3,55%) incidenciával, a veseelégtelenség (a szérum-kreatininszint >2,0 mg/dl mértékű posztoperatív emelkedése) 0,15%-os (95%-os CI: 0,02%, 0,54%) incidenciával volt megfigyelhető. A beavatkozást követő 24 órán belül a betegek 1,3%-ánál (95%-os CI: 0,73%, 1,96%) került sor vérzés miatti újbóli feltárássra. A szakirodalomból származó történeti kontrollal összehasonlítva a NAPaR eredményei lényegében összhangban voltak az aprotinin ismert biztonságossági profiljával a jóváhagyott indikációban.

A Betegtájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

4. Lehetséges mellékhatások

...

Egyéb mellékhatások:

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet
- rendellenes vesefunkció-vizsgálati eredmény (a vér kreatininszintje emelkedett)

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- mellkasi fájdalom (a szívizom elégtelen vérellátása, koszorúér-elzáródás/trombózis), szívroham (szívinfarktus)
- folyadék felszaporodása a szívburokban (perikardiális folyadékgyülem)
- vérrög (trombózis)

- az agy csökkent vagy megszakadt vérellátása (agyi érkatasztrófa, sztrók)

- vesebetegség (heveny vesekárosodás, vesecsatorna-elhalás)
- a normálisnál kevesebb vizelet ürítése

- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás/anafilaktoid reakció)

Ritka: 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- a verőerekben (artériák) képződő vérrög

- a tüdőben képződő vérrög (tüdőembólia)

~~—súlyos allergiás reakció (anafilaxiás/anafilaktoid reakció)~~

Nagyon ritka: 10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- duzzanat a bőrön a befecskendezés helyén vagy akörül (az injekció és infúzió beadásának helyén fellépő reakciók, az infúzió beadására szolgáló véna [esetlegesen vérrögökkel járó] gyulladása).

~~—vérrög a tüdőben (tüdőembólia)~~

- súlyos vérалvadási zavar, amely szövetkárosodást és vérzést okoz (disszeminált intravaszkuláris koaguláció).

- a vér normális rögzösödési vagy alvadási képtelensége (koagulopátia).
- súlyos allergiás sokk (anafilaxiás sokk), amely életveszélyes lehet.

III. melléklet
A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételei

Az intravénás aprotinin hatóanyagot tartalmazó, az előírt, beavatkozással nem járó PASS jelentésben érintett gyógyszer(ek) forgalomba hozatali engedélye(i) feltételeibe bevezetendő módosítások

A forgalomba hozatali engedély jogosultja(i) a következő feltétel(ek)et módosítja(k) (az új szöveg **aláhúzva és félkövérrel szedve**)

A DHPC, a nyilvántartás és a korlátozott forgalmazás forgalombahozatali engedély jogosultja(i)nak feltétele(i) helyébe az alábbi feltétel(ek) lép(nek), amelyet a megadott határidőn belül kell teljesíteni:

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) 6 hónapon belül be kell nyújtania a nemzeti illetékes hatóságoknak jóváhagyásra az oktatási program tartalmát és formátumát, beleértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztési módokat és a program bármely más vonatkozásait.

Az oktatási program célja az intravénás aprotinin off-label használatának csökkentése, valamint az egészségügyi szakemberek tájékoztatása a fő kockázatokról és arról, hogyan biztosítható megfelelő antikoaguláció az alkalmazás során.

A MAH-nak biztosítania kell, hogy minden olyan tagállamban, ahol az intravénás aprotinint forgalmazzák, minden olyan egészségügyi szakember, aki várhatóan rendeli, expedálja vagy alkalmazza az intravénás aprotinint, hozzáférjen az alábbi oktatási csomaghoz, illetve megkapja azt:

Orvosoknak szóló oktatóanyag:

- **Alkalmazási Előírás**
- **Útmutató egészségügyi szakemberek számára (adott esetben kísérlévéll), amely a következő kulcsfontosságú elemeket tartalmazza:**
 - **Az aprotinin előny-kockázat arányát nem állapították meg az engedélyezett indikáción kívül más indikációban. Az aprotinin szerepét illetően továbbra is bizonytalanság áll fenn a mortalitás és a súlyos vérzés kockázatát illetően az off-label alkalmazás esetén, ezért az aprotinin nem alkalmazható, ha a CABG műtétet más kardiovaszkuláris műtéttel kombinálják.**
 - **Az aprotinin alkalmazásával kapcsolatos fő kockázatok és az aprotininnel kezelt betegek megfelelő antikoagulációs monitorozásának fontossága.**

Ezen túlmenően az RMP-vel rendelkező MAH-oknak hat hónapon belül be kell nyújtaniuk nemzeti illetékes hatóságuknak egy frissített RMP-t, a következő kérdések megoldása érdekében:

- **a fenti frissítések**
- **az orvosoknak szóló oktatóanyag hatékonyságának értékelése**
- **az RMP átfogó frissítése**

IV. melléklet
Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2023. júliusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2023. december 20.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2024. január 20.