

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) för den icke-interventionella PASS-slutrapporten för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen intravenös aprotinin och som berörs av PASS-slutrapporten, dras följande vetenskapliga slutsatser:

Innehavaren av godkännandet för försäljning skickade in den slutliga studierapporten version 1.0, daterad 08-JAN-2021, uppdaterad 31-MAJ-2021, för en kategori 1, icke-interventionell PASS som förelåg som villkor i godkännandet för försäljning för aprotinin. Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR) är en multicenter-, icke-interventionell, studie med aktiv övervakning genom patientexponeringsregister med mål att, bland andra utfall, mäta incidensen av säkerhetsutfall associerade med användningen av aprotinin i verkliga livet.

Resultaten från NAPaR överensstämmer huvudsakligen med den kända säkerhetsprofilen för aprotinin när det används för den godkända indikationen, och för att återspegla dessa resultat föreslås uppdateringar av produktinformationen. Den omfattande off-label-användningen (75 % av aprotininanvändningen i andra ingrepp än isolerad kranskärlsoperation (iCABG) och 70 % av användningen vid låg eller måttlig blödningsrisk) som observerats i ett register, trots begränsad distribution, är dock oroande. Bristen på kunskap (upplevt medicinskt behov hos högriskpatienter som genomgår hjärtoperationer eller patienter som genomgår komplexa hjärtoperationer med hög risk) har förts fram som en möjlig förklaring till att produktinformationen inte följs.

Med tanke på den oro som väckts av den omfattande off-label-användningen av aprotinin, anser PRAC-rapportören det nödvändigt att minimera risken och informera hälso- och sjukvårdspersonal om att nytta-riskförhållandet för aprotinin inte har fastställts för någon indikation utanför den godkända indikationen. Utbildningsmaterial innehållande huvudbudskap om riskerna förknippade med användning av aprotinin samt information om oklarheter om aprotinins roll vid risk för dödlighet och svåra blödningar vid off-label-användning, ska distribueras. Syftet med utbildningsmaterialet är att säkerställa att förskrivningen av aprotinin sker i enlighet med den godkända indikationen. Utbildningsmaterialet föreslås åtföljas av ett följebrev men detta ska överenskommas med nationella myndigheter. Bedömning av riskminimeringsåtgärdernas effekt ska inkluderas i uppdateringen av riskhanteringsplanen och resultaten ska diskuteras i PSUR-rapporterna.

Med hänsyn till tillgängliga data angående PASS-slutrapporten ansåg därför PRAC-rapportören att ett uppdaterat utbildningsprogram krävs med syfte att minska off-label-användning av intravenös aprotinin samt att utbilda hälso- och sjukvårdspersonal om de huvudsakliga riskerna och hur adekvat antikoagulering erhålls under dess användning. Följaktligen är uppdatering av riskhanteringsplanen motiverad. Uppdateringar i produktinformationen rekommenderas.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för resultaten av studien för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen intravenös aprotinin och som berörs av PASS-slutrapporten anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som nämns ovan är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PASS-slutrapport ska ändras.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Ett lämpligt aprotininspecifikt IgG-antikroppstest kan övervägas, om tillgängligt, före administrering av aprotinin (se avsnitt 4.3).

...

4.4 Varningar och försiktighet

Laborativ övervakning av antikoagulation under hjärt-lung-bypass

Aprotinin är inte ett heparinsparande läkemedel och det är viktigt att adekvat antikoagulation med heparin bibehålls under aprotinin-behandlingen. Ökningar i partiell tromboplastintid (PTT) och celit-~~ACT (Activated Clotting Time)~~ förväntas hos aprotinin-behandlade patienter under operation, och under timmarna efter operation. **Därför ska partiell tromboplastintid (PTT) inte användas för att bibehålla adekvat antikoagulation med heparin. Hos patienter som genomgår hjärt-lung-bypass med aprotinin-behandling rekommenderas en av tre metoder för att bibehålla adekvat antikoagulation: ACT (Activated Clotting Time), Fast heparindosering, eller Heparintitrering (se nedan). Om ACT används för att bibehålla adekvat antikoagulation, rekommenderas en celit-~~ACT~~ på minst 750 sekunder eller ett kaolin-~~ACT~~ på minst 480 sekunder, oberoende av effekterna av hemodilution och hypotermi, i närvaro av aprotinin.**

Anvisning vid användning i samband med extrakorporeal cirkulation:

En av följande metoder rekommenderas för att bibehålla adekvat antikoagulation hos patienter som ges hjärt-lung-bypass med aprotinin-behandling:

- ~~ACT (Activated Clotting Time)~~

~~ACT-bestämning är inte ett standardiserat koagulationstest, och olika utformningar av analysen påverkas olika av aprotinin. Testet påverkas vidare av varierande spädningseffekter och temperaturen under hjärt-lung-bypassen. Det har observerats att kaolinbaserade ACT-värden inte förlängs i samma utsträckning av aprotinin som diatomacejord (celit) baserade ACT-värden. Då protokollen varierar, rekommenderas ett celit-~~ACT~~ på minst 750 sekunder eller ett kaolin-~~ACT~~ på minst 480 sekunder, oberoende av effekterna av hemodilution och hypotermi, i närvaro av aprotinin. Konsultera tillverkaren av ACT-testet angående tolkning av analysen i närvaro av aprotinin.~~

- ~~Fast heparindosering~~

~~En standarddos heparin, administrerad som laddningsdos före kanylning av hjärtat, ska sammanlagd med den mängd heparin som getts i "prime"-volymen till hjärt-lung-bypass-kretsen, uppgå till minst 350 IE/kg. Ytterligare heparin ges i en fast dosregim baserad på patientens vikt och tid i hjärtlungmaskin.~~

- ~~Bestämning av heparinnivåer~~

~~Protamintitrering kan användas för att mäta heparinnivåer. Denna metod påverkas inte av aprotinin. En dos-responsbedömning för heparin, fastställd med hjälp av protamintitrering, ska göras innan aprotinin ges för att bestämma laddningsdosen av heparin. Ytterligare heparin ges baserat på de heparinnivåer som uppmättes vid protamintitreringen. Heparinnivåerna under bypassproceduren får inte tillåtas att sjunka under 2,7 IE/ml (2,0 mg/kg), eller under den nivå som indikerades vid dos-responstestet för heparin, som genomfördes innan aprotinin gavs.~~

Partiell tromboplastintid (PTT) och aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) är liknande och blir omätbara med höga doser heparin. APTT och PTT ska därför inte användas för att övervaka antikoagulation med heparin hos patienter som genomgår hjärt-lung-bypassoperation.

Hos patienter som genomgår hjärt-lung-bypassoperation med aprotinin-behandling rekommenderas en av följande metoder för att bibehålla adekvat antikoagulation:

- 1. Individualiserad heparin- och protaminbehandling ska övervägas för att minska postoperativa koagulationsrubbningar och blödningskomplikationer vid hjärtoperation med hjärt-lung-bypass. Individualiserad heparinbehandling eller -titrering baseras på datorbaserade doseringssystem för heparin, anti-Xa-mätningar eller mätningar av heparin i blodet, utöver aktiverad koagulationstid (Activated Clotting Time, ACT). Anti-Xa-mätningar och mätningar av heparin i blod påverkas inte av aprotinin och ska utföras enligt testtillverkarens anvisningar.**
- 2. I frånvaro av hjälpmedel för individuell heparindosering rekommenderas att ACT-tester utförs med regelbundna intervaller baserat på gällande anvisningar och heparindoser måste sedan ges i enlighet därmed. Vilket målvärde som krävs för ACT beror på vilken typ av aktivator och utrustning som används. Ökningar av kaolin och celit-ACT förväntas hos aprotinin-behandlade patienter under kirurgi och timmarna efter kirurgi. Hos patienter som genomgår hjärt-lung-bypass med aprotinin-behandling rekommenderas ett celit-ACT på minst 750 sekunder eller ett kaolin-ACT på minst 480 sekunder för att bibehålla antikoagulation, detta oberoende av effekterna av hemodilution och hypotermi. ACT-tester med en blandning av aktivatorer ska utföras enligt testtillverkarens anvisningar.**

Protaminbehandling

Eftersom protamintestet inte påverkas av aprotinin Hos aprotinin-behandlade patienter ska heparinneutralisering med protamin, efter avslutad hjärt-lung-bypass, antingen baseras på ett fastställt förhållande till mängden heparin som givits, eller kontrolleras med en protamintitreringsmetod **utföras enligt testtillverkarens anvisningar.**

Viktigt: aprotinin är inte ett heparinsparande läkemedel.

...

Nedsatt njurfunktion

Resultat från ~~nyligen~~ **tidigare** utförda observationsstudier indikerar att aprotinin kan utlösa en njurfunktionsnedsättning, särskilt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion. En analys av alla poolade placebokontrollerade studier hos patienter som genomgår kranskärlsoperation har visat förhöjda nivåer av serumkreatinin >0,5 mg/dl över baseline, hos patienter behandlade med aprotinin (se avsnitt 5.1).

Noggrann bedömning av risk/nytta-balansen rekommenderas därför före administrering av aprotinin till patienter med redan nedsatt njurfunktion, eller med riskfaktorer (som t.ex. samtidig behandling med aminoglykosider):

En ökning av njursvikt och dödlighet jämfört med åldersmatchade historiska kontroller har rapporterats för aprotinin-behandlade patienter som genomgår kranskärlsoperation med svår hypotermisk cirkulationssvikt under operation av aortan. Adekvat antikoagulation med heparin måste säkerställas (se även ovan):

Noggrann bedömning av risk-/nyttabalansen rekommenderas därför före administrering av aprotinin till patienter med underliggande nedsatt njurfunktion, eller med riskfaktorer (som t.ex. samtidig behandling med aminoglykosider).

Dödlighet

Information om dödlighet från randomiserade kliniska prövningar finns i avsnitt 5.1.

...

En publikation av Fergusson et al **år** 2008 analyserade data från en randomiserad, kontrollerad prövning, BART (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial), och rapporterade om en högre dödlighet för aprotinin-behandlade patienter jämfört med patienter som behandlats med tranexamsyra eller aminokapronsyra.

...

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aprotinin ger en dosberoende hämning av effekten av trombolytika (t ex streptokinas, urokinas och alteplas/rtPA). **Koagulation ska tas i särskilt beaktande hos patienter som får aktiva trombolytika som är kända mål för aprotinin.**

Aprotinin kan utlösa en nedsättning av njurfunktionen, särskilt hos patienter med underliggande nedsättning av njurfunktionen. **Läkemedel med potent nefrotoxisk profil (som t.ex. Aminoglykosider och hämmare av renin-angiotensin-aldosteronsystemet)** är en riskfaktor för nedsättning av njurfunktionen. **Njurskyddande åtgärder ska tas i särskilt beaktande när patienter exponeras för både aprotinin och andra läkemedel som kan utlösa en njurfunktionsnedsättning.**

...

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos Trasylol har utvärderats i mer än 45 fas II- och fas III-studier inkluderande mer än 3800 patienter som exponerats för aprotinin. Totalt upplevde ca 11 % av aprotinin-behandlade patienter biverkningar. Den allvarligaste biverkan var hjärtinfarkt. **Säkerheten för aprotinin har monitorerats i Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR) mellan februari 2016 och november 2020. Av de 6 682 registrerade patienterna var biverkningsfrekvensen 1,1 %.** Biverkningsprofilen bör tolkas med hänsyn till de kirurgiska omständigheterna.

Sammanfattning av biverkningarna i tabellformat

Biverkningar baserade på alla placebokontrollerade kliniska studier med aprotinin sorterade efter CIOMS III frekvenskategorier (aprotinin n=3 817 och placebo n=2 682; status: april 2005) **och baserade på NAPaR** är listade nedan:

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

MedDRA Standard-klassificering av organsystem	<u>Vanliga</u> $\geq 1/100$ till $< 1/10$	<u>Mindre vanliga</u> $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$	<u>Sällsynta</u> $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$	<u>Mycket sällsynta</u> $< 1/10\ 000$
---	---	--	---	---

Immunsystemet		Allergisk reaktion Anafylaktisk/anafyl- aktoid reaktion	Allergisk reaktion Anafylaktisk/anafyl- aktoid reaktion	Anafylaktisk chock (potentiellt livshotande)
Blodet och lymfsystemet				Disseminerad intravaskulär koagulation Koagulopati
Hjärtat		Myokardischemi Koronarkärls- okklusion/trombos Hjärtinfarkt Perikardiell effusion		
Blodkärl		Trombos, embolisk stroke	Arteriell trombos (och dess organspecifika effekter som kan uppkomma i vitala organ, som t.ex. njurar, lungor och hjärna) Lungemboli	Lungemboli
Njurar och urinvägar		Oliguri, akut njurskada akut njursvikt, renal tubulär nekros		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsst ället				Reaktioner vid injektions- och infusionsstället (Trombo-)flebit vid infusionsstället
Utredningar	Ökat blodkreatinin			

* Biverkningar rapporterade efter lansering är skrivna med **fet och kursiv stil**

...

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

...

Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR), en multicenter, icke-interventionell studie utförd efter lansering, med aktiv övervakning och målet att, bland andra utfall, mäta incidensen av säkerhetsutfall. En undergrupp på 1 384 patienter som genomgick en isolerad kranskärlsoperation (iCABG) behandlades med aprotinin. Dödlighet på sjukhus var 1,3 % (95 % KI: 0,73 %, 1,96 %). Incidensen för hjärtinfarkt och tromboemboliska händelser (TEE) var 0,9 % (95 % KI: 0,39 %, 1,39 %) respektive 2,5% (95% CI: 1.63%, 3.28%). Nedsatt njurfunktion (postoperativ ökning av kreatininnivå >0,5 mg/dl) och njursvikt (postoperativ ökning av serumkreatininnivå >2,0 mg/dl) observerades med incidenser på

2,7 % (95 % KI: 1,82 %, 3,55 %) respektive 0,15 % (95 % KI: 0,02 %, 0,54 %). Inom 24 timmar efter proceduren genomgick 1,3 % (95 % KI: 0,73 %, 1,96 %) av patienterna återundersökning avseende blödning. Vid jämförelse med en historisk kontroll från litteraturen var fynden i NAPaR i stort sett samstämmiga med den kända säkerhetsprofilen för aprotinin vid godkänd indikation.

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text genomstruken)

4. Eventuella biverkningar

...

Andra biverkningar är:

Vanliga: kan drabba upp till 1 av 10 patienter

- **avvikande njurfunktionstester (ökat kreatinin i blodet)**

Mindre vanliga: kan drabba upp till 1 av 100 patienter

- bröstsmärta (*myokardischemi, koronar ocklusion/trombos*), hjärtattack (*hjärtinfarkt*)
- läckage av hjärtats vätska till omgivande kroppshåligheter (*perikardiell effusion*)
- blodproppar (*trombos*)
- **minskat eller avbrutet blodflöde till hjärnan (stroke)**
- njursjukdom (*akut njurskada, renal tubulär nekros*)
- minskad urinmängd
- **allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk/anafylaktoid reaktion)**

Sällsynta: kan drabba upp till 1 av 1000 patienter

- blodproppar i blodkärl (*artärer*)
- **blodpropp i lungorna (lungemboli)**
- allvarlig allergisk reaktion (*anafylaktisk/anafylaktoid reaktion*)

Mycket sällsynta: kan drabba upp till 1 av 10 000 patienter

- svullnad på eller runt injektionsstället (reaktioner vid injektions-/infusionsstället, (*trombo- flebit* vid infusionsstället)
- blodproppar i lungorna (*lungemboli*)
- allvarlig blodkoaguleringsjukdom som kan resultera i vävnadsskada och blödning (*disseminerad intravaskulär koagulation*)
- oförmåga hos blodet att koagulera normalt (*koagulopati*)
- allvarlig allergisk chock (*anafylaktisk chock*), som kan vara livshotande

Bilaga III
Villkor för godkännande för försäljning

Ändringar som ska göras i villkoren för godkännande för försäljning av läkemedel (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen intravenös aprotinin som berörs av den icke-interventionella förelagda PASS-slutrapporten

Innehavaren/innehavarna av godkännande för försäljning ska ändra följande villkor (ny text **understruken och i fetstil**).

Villkoren för innehavaren/innehavarna av godkännande för försäljning av ett DHPC, ett register och en begränsad distribution ska ersättas med nedan villkor, som ska uppfyllas inom den givna tidsramen.

Innehavaren av godkännande för försäljning ska inom 6 månader skicka in innehållet och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationskanal, distributionssätt och andra aspekter av programmet, till den nationella behöriga myndigheten för godkännande.

Målet med utbildningsprogrammet är att minska off-label-användning av intravenös aprotinin och att utbilda hälso- och sjukvårdspersonal om dess huvudsakliga risker och hur adekvat antikoagulation säkerställs under dess användning.

Innehavaren av godkännande för försäljning ska, i varje medlemsland där intravenös aprotinin finns på marknaden, säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva, dispensera eller använda intravenös aprotinin har tillgång till/tillhandahålls med följande utbildningspaket:

Läkares utbildningsmaterial:

• **Produktresumén**

• **Guide för hälso- och sjukvårdspersonal (med följebrev i förekommande fall) innehållande följande huvudbudskap:**

- **Nytta-riskbalansen för aprotinin har inte fastställts för någon indikation utöver den godkända indikationen. Osäkerhet kvarstår avseende aprotinins roll i risken för dödlighet och svåra blödningar vid off-label-användning. Aprotinin ska därför inte användas när kranskärlsoperation kombineras med annan hjärtkärlkirurgi.**
- **De huvudsakliga riskerna associerade med användningen av aprotinin och vikten av övervakning av adekvat antikoagulation hos patienter som får aprotinin.**

Därutöver ska innehavare av godkännandet för försäljning som har en befintlig riskhanteringsplan skicka in en uppdaterad riskhanteringsplan till den nationella behöriga myndigheten inom 6 månader för att adressera följande punkter:

- **uppdateringarna ovan**
- **bedömning av effekten av läkares utbildningsmaterial**
- **omfattande uppdatering av riskhanteringsplanen**

Bilaga IV

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juli 2023 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	20 december 2023
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	20 januari 2024