

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC għar-rapport finali tal-PASS impost mingħajr intervent għall-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza attiva aprotinin li jingħata għol-vini u kkonċernat(i) mir-rapport finali tal-PASS, il-konkluzjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Il-MAH issottometta r-rapport finali tal-istudju verżjoni 1.0 bid-data 08-JAN-2021, aġġornat fil-31-MEJ-2021, għal PASS mingħajr intervent ta' kategorija 1 impost bħala kundizzjoni lill-MA ta' aprotinin. Ir-Registru Nordiku tal-Pazjenti ta' Aprotinin (NAPaR, *Nordic Aprotinin Patient Registry*), huwa studju b'ħafna ċentri u mingħajr intervent b'sorveljanza attiva permezz ta' registru tal-esponent tal-pazjent immirat, fost riżultati oħra, biex ikejjel l-inċidenza ta' riżultati tas-sigurtà assoċjati mal-użu ta' aprotinin fil-ħajja reali.

Ir-riżultati tal-NAPaR huma essenzjalment skont il-profil tas-sigurtà magħruf ta' aprotinin meta użat fl-indikazzjoni approvata, u huma proposti aġġornamenti għall-informazzjoni tal-prodott biex jirriflettu dawn ir-riżultati. Madankollu, l-użu estensiv mhux skont it-tikketta (75% tal-użu ta' aprotinin fi proċeduri oħra għajr iCABG, u 70% tal-użu f'riskju ta' ħruġ tad-demem baxx jew moderat) osservat minkejja d-distribuzzjoni ristretta f'registru huwa ta' tħassib. In-nuqqas ta' għarfien (ħtieġa medika perċepita f'pazjenti ta' riskju għoli li jkunu għaddejnin minn kirurġiji kardijaċi jew pazjenti li jkunu għaddejnin minn kirurġiji kardijaċi kumplessi ta' riskju għoli) ġie offrut bħala spjegazzjoni possibbli għan-nuqqas ta' osservanza tal-informazzjoni tal-prodott.

Minħabba t-tħassib imqajjem mill-użu estensiv mhux skont it-tikketta ta' aprotinin, ir-Rapporteur tal-PRAC iqis li huwa meħtieġ li jiġi minimizzat ir-riskju u li jinforma lill-HCP li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' aprotinin ma ġie stabbilit għall-ebda indikazzjoni barra l-indikazzjoni awtorizzata. Għandu jitqassam Materjal Edukattiv li jkun jinkludi elementi ewlenin dwar ir-riskji assoċjati mal-użu ta' aprotinin, u informazzjoni fuq incertezzi dwar l-irwol ta' aprotinin fir-riskji ta' mortalità u emorraġija severa f'użu mhux skont it-tikketta. L-għan tal-Materjali Edukattivi huwa li jiżgura li l-preskrizzjoni ta' aprotinin tkun skont l-indikazzjoni awtorizzata. Giet proposta ittra ta' akkumpanjament biex takkumpanja l-materjal edukattiv iżda din għandha tiġi miftiehma mal-aġenziji nazzjonali. Il-valutazzjoni tal-effikaċja tal-RMMs għandha tiġi inkluża fl-aġġornament tal-RMP u r-riżultati għandhom jiġu diskussi fir-rapporti tal-PSUR.

Għalhekk, fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar ir-rapport finali tal-istudju tal-PASS, ir-Rapporteur tal-PRAC qies li jeħtieġ ikun hemm programm edukattiv aġġornat bil-għan li jnaqqas l-użu mhux skont it-tikketta ta' aprotinin li jingħata għol-vini u li jeduka lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa dwar ir-riskji ewlenin tiegħu u kif tiġi żgurata antikoagulazzjoni adegwata waqt l-użu tiegħu. L-aġġornament konsegwenti għall-pjan ta' ġestjoni tar-riskju huwa ġġustifikat. Huwa rakkomandat li l-informazzjoni dwar il-prodott tiġi aġġornata.

Is-CMDh jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konkluzjonijiet xjentifiċi għar-riżultati tal-istudju għall-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza attiva aprotinin li jingħata għol-vini u kkonċernat(i) mir-rapport finali tal-PASS, is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali msemmi(ja) hawn fuq mhuwix mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti kkonċernati mir-rapport finali tal-PASS għandhom jiġu varjati.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott(test ġdid sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ingassat)

4.2. Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija:

Jista' jiġi kkunsidrat test xieraq tal-antikorpi IgG speċifiku għal aprotinin **jekk ikun disponibbli** qabel l-għoti ta' aprotinin (ara sezzjoni 4.3).

...

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Monitoraġġ fil-laboratorju tal-antikoagulazzjoni waqt bypass kardjopulmonarju

Aprotinin mhuwiex sustanza li tnaqqas l-użu tal-eparina u huwa importanti li tinżamm antikoagulazzjoni adegwata bl-eparina waqt it-terapija b'aprotinin. ~~Huma mistennija židiet fil-ħin tat-tromboplastina parzjali (PTT, *partial thromboplastin time*) u fil-ħin ta' Koagulazzjoni Attivata biċ-ċelit (*Celite ACT, Celite Activated Clotting Time*) f'pazjenti ttrattati b'aprotinin waqt operazzjoni kirurġika, u fis-siġħat wara l-operazzjoni. Għalhekk, il-ħin tat-tromboplastina parzjali (PTT) m'għandux jintuża biex tinżamm antikoagulazzjoni adegwata bl-eparina. F'pazjenti li jsir ilhom bypass kardjopulmonarju bit-terapija b'aprotinin, huwa rakkomandat wieħed minn tliet metodi biex tinżamm antikoagulazzjoni adegwata: il-ħin ta' Koagulazzjoni Attivata (ACT), Dożaġġ Fiss tal-Eparina, jew Titrazzjoni tal-Eparina (ara hawn taħt). Jekk jintuża l-ħin ta' koagulazzjoni attivata (ACT) biex tinżamm antikoagulazzjoni adegwata, huwa rakkomandat ACT biċ-ċelit minimu ta' 750 sekonda jew ACT bil-kaolin ta' 480 sekonda, indipendenti mill-effetti tal-omodilwizzjoni u tal-ipotermja, fil-preżenza ta' aprotinin.~~

Nota addizzjonali dwar l-użu ma' ċirkolazzjoni estrakorporeali

F'pazjenti li jsir ilhom bypass kardjopulmonarju b'terapija b'aprotinin, huwa rakkomandat wieħed mill-metodi li ġejjin biex tinżamm antikoagulazzjoni adegwata:

* Ħin tal-Koagulazzjoni Attivata (ACT)

L-ACT mhuwiex test standardizzat tal-koagulazzjoni, u formulazzjonijiet differenti tal-assaġġ huma affettwati b'mod differenti mill-preżenza ta' aprotinin. It-test huwa influwenzat aktar minn effetti ta' dilwizzjoni varjabbli u mit-temperatura esperjenzata waqt il-bypass kardjopulmonarju. Ġie osservat li l-ACTs ibbażati fuq il-kaolin ma jtilgħux għall-istess grad b'aprotinin bħalma jtilgħu l-ACTs ibbażati fuq it-trab d'atomakuz (ċelit). Filwaqt li l-protokollu jvarjaw, huwa rakkomandat ACT biċ-ċelit minimu ta' 750 sekonda jew ACT bil-kaolin ta' 480 sekonda, indipendenti mill-effetti tal-omodilwizzjoni u tal-ipotermja, fil-preżenza ta' aprotinin. Ikkonsulta l-manifattur tat-test tal-ACT dwar l-interpretazzjoni tal-assaġġ fil-preżenza ta' aprotinin.

* Dożaġġ Fiss tal-Eparina

Id-doża inizjali għolja standard tal-eparina, mogħtija qabel il-kannulazzjoni tal-qalb, flimkien mal-kwantità ta' eparina miżjuda mal-volum ewlieni taċ-ċirkwit tal-bypass kardjopulmonarju, għandha tammonta għal mill-inqas 350 IU/kg. L-eparina addizzjonali għandha tingħata f'kors ta' doża fissa bbażata fuq il-piż tal-pazjent u d-dewmien tal-bypass kardjopulmonarju.

* Determinazzjoni tal-Livelli tal-Eparina

It-titrazzjoni tal-protamine, metodu li ma jiġix affettwat minn aprotinin, tista' tintuża għall-kejl tal-livelli tal-eparina. Għandu jsir rispons għad-doża tal-eparina, evalwat permezz tat-titrazzjoni tal-protamine, qabel l-għoti ta' aprotinin biex tiġi ddeterminata d-doża inizjali għolja tal-eparina. L-eparina addizzjonali għandha tingħata abbażi tal-livelli tal-eparina mkejla permezz tat-titrazzjoni tal-protamine.

Il-livelli tal-eparina waqt il-bypass m'għandhomx jithallew jinżlu taħt 2.7 U/mL (2.0 mg/kg) jew taħt il-livell indikat mill-ittestjar tar-rispons għad-doża tal-eparina li sar qabel l-għoti ta' aprotinin.

Il-ħin tat-tromboplastina parzjali (PTT) u l-ħin tat-tromboplastina parzjali attivata (APTT, activated partial thromboplastin time) huma simili u ma jkunux jistgħu jitkejlu b'dożi għoljin tal-eparina. Għalhekk, l-APTT u l-PTT m'għandhomx jintużaw għall-monitoraġġ tal-antikoagulazzjoni bl-eparina f'pazjenti li ssirilhom operazzjoni kirurġika ta' trapjant tal-bypass kardjopulmonarju.

F'pazjenti li ssirilhom operazzjoni ta' trapjant tal-bypass kardjopulmonarju b'terapija b'aprotinin, huwa rakkomandat wieħed mill-metodi li ġejjin biex tinzamm antikoagulazzjoni adegwata:

- 1. Il-ġestjoni individwalizzata tal-eparina u l-protamine għandha tiġi kkunsidrata biex jitnaqqsu l-anormalitajiet tal-koagulazzjoni wara l-operazzjoni u l-kumplikazzjonijiet tal-ħruġ tad-demem f'operazzjoni tal-qalb bil-bypass kardjopulmonarju (CPB, cardiopulmonary bypass) Il-ġestjoni individwalizzata tal-eparina jew it-titrazzjoni huma bbażati fuq sistemi ta' dożaġġ tal-eparina ibbażati fuq il-kompjuter, kejl anti-Xa jew kejl tal-eparina fid-demem flimkien mal-ħin ta' Koagulazzjoni Attivata (ACT). Il-kejl anti-Xa u l-kejl tal-eparina fid-demem ma jiġux affettwati minn aprotinin u għandhom isiru skont l-avviżi tal-manifattur tat-test.**
- 2. Fin-nuqqas ta' għodod individwali għad-dożaġġ tal-eparina, huwa rakkomandat li t-testijiet tal-ACT isiru f'intervalli regolari abbażi ta' protokollu istituzzjonali, u d-dożi tal-eparina għandhom jingħataw kif xieraq. L-ACT fil-mira meħtieġ jiddependi fuq it-tip ta' attivatur u tagħmir li jintuża. Huma mistennija židiet fl-ACT bil-kaolin u biċ-ċelit f'pazjenti ttrattati b'aprotinin waqt l-operazzjoni kirurġika, u fis-siġħat wara l-operazzjoni. F'pazjenti li jsirilhom bypass kardjopulmonarju b'terapija b'aprotinin, huwa rakkomandat ACT biċ-ċelit minimu ta' 750 sekonda jew ACT bil-kaolin ta' 480 sekonda biex tinzamm l-antikoagulazzjoni, indipendentement mill-effetti tal-omodilwizzjoni u tal-ipotermja. It-testijiet tal-ACT bl-użu ta' taħlita ta' attivaturi għandhom isiru skont l-avviżi tal-manifattur tat-test.**

Il-ġestjoni tal-protamine

Minħabba li t-test tal-protamine ma jiġix affettwat minn aprotinin f'pazjenti ttrattati b'aprotinin, in-newtralizzazzjoni tal-eparina permezz tal-protamine wara t-twaqqif tal-bypass kardjopulmonarju għandha jew tkun ibbażata fuq proporzjon fiss għall-ammont ta' eparina applikata jew tkun ikkontrollata permezz ta' metodu ta' titrazzjoni tal-protamine **ssir skont l-avviżi tal-manifattur tat-test.**

Importanti: aprotinin mhuwiex sustanza li tnaqqas l-użu tal-eparina.

...

Indeboliment tal-kliwi

Riżultati minn studji ta' osservazzjoni **preċedenti** jindikaw li aprotinin jista' jqanqal funzjoni tal-kliwi mhux normali, b'mod partikolari f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi mhux normali li kienet diġà teżisti minn qabel. Analizi tal-istudji kollha miġbura kkontrollati bi placebo f'pazjenti li jkunu għaddejmin minn trapjant ta' bypass fl-arterja koronarja (CABG, coronary artery bypass graft) sabet židiet fil-valuri tal-kreatinina fis-serum ta' > 0.5 mg/dL 'il fuq mil-linja bażi f'pazjenti b'terapija b'aprotinin (ara sezzjoni 5.1).

Għalhekk, huwa rakkomandat li l-bilanċ bejn ir-riskji u l-benefiċċji jiġi kkunsidrat bir-reqqa qabel l-għoti ta' aprotinin lil pazjenti b'funzjoni tal-kliwi indebolita li kienet diġà teżisti minn qabel jew lil daww bil-fatturi ta' riskju (bħal traktament fl-istess hin bl-aminoglycosides).

Għet irrappurtata zieda fl-insuffiċjenza tal-kliwi u fil-mortalità meta mqabbla ma' kontrolli storiċi mqabbla mal-età għal pazjenti ttrattati b'aprotinin li jsirilhom bypass kardjopulmonarju b'waqfien taċ-ċirkolazzjoni ipotermiku profund waqt l-operazzjoni tal-aorta toraċika. L-antikoagulazzjoni adegwata bl-eparina għandha tiġi żgurata (ara wkoll hawn fuq).

Għalhekk, huwa rakkomandat li l-bilanċ bejn ir-riskji u l-benefiċċji jiġi kkunsidrat bir-reqqa qabel l-għoti ta' aprotinin lil pazjenti b'funzjoni tal-kliwi indebolita li kienet diġà teżisti minn qabel jew lil daww bil-fatturi ta' riskju (bħal traktament fl-istess hin bl-aminoglycosides).

Mortalità

L-informazzjoni dwar il-mortalità minn provi kliniċi fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali hija pprovdata f'sezzjoni 5.1.

...

Pubblikazzjoni minn Fergusson et al fl-2008 analizzat *data* minn prova kkontrollata fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, Blood II-Konservazzjoni tad-Demm bl-Użu ta' Antifibrinolitiki fi Prova b'Pazjenti Magħżula b'Mod Każwali (BART, *Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial*), u rrapportat rata oġġla ta' mortalità f'pazjenti ttrattati b'aprotinin meta mqabbla ma' daww ittrattati b'tranexamic acid jew aminocaproic acid.

...

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Aprotinin għandu effett inibitorju li jiddependi fuq id-doża fuq l-azzjoni ta' sustanzi trombolitiki, eż. streptokinase, urokinase, alteplase (r-tPA). **Għandha tingħata attenzjoni speċjali għall-koagulazzjoni f'pazjenti li qed jirċievu sustanzi attivi trombolitiki magħrufa bħala miri ta' aprotinin.**

Funzjoni tal-kliwi mhux normali tista' tiġi mqanqla minn aprotinin, b'mod partikolari f'pazjenti b'funzjoni mhux normali tal-kliwi li kienet diġà teżisti minn qabel. **Mediċini bi profil nefrotossiku gawwi (bħal Aminoglycosides u inibituri tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone) huma fattur ta' riskju għall-funzjoni tal-kliwi mhux normali. Għandha tingħata attenzjoni speċjali għall-protezzjoni tal-kliwi meta l-pazjenti jiġu esposti kemm għal aprotinin kif ukoll għal mediċini oħra li jistgħu jgħanqu funzjoni tal-kliwi mhux normali.**

...

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' aprotinin għet evalwata f'aktar minn 45 studju ta' fażi II u fażi III li kienu jinkludu aktar minn 3 800 pazjent esposti għal aprotinin. B'kollox, madwar 11% tal-pazjenti ttrattati b'aprotinin esperjenzaw reazzjonijiet avversi. L-iktar reazzjoni avversa komuni kienet infart mijokardijaku. **Is-sigurtà ta' aprotinin għet immonitorjata fl-NAPaR bejn Frar tal-2016 u Novembru tal-2020. Mis-6 682 pazjent irregistrati, ir-rata ta' reazzjonijiet avversi għall-mediċina kienet ta' 1.1%.** Ir-reazzjonijiet avversi għandhom jiġu interpretati fi hdan l-ambjent kirurġiku.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Reazzjonijiet avversi għall-mediċina bbażati fuq l-istudji kliniċi kollha kkontrollati bi placebo b'aprotinin imqassma skont il-kategoriji ta' frekwenza CIOMS III (aprotinin n=3 817 u placebo n=2 682; status: April 2005) **u bbażati fuq l-NAPaR** huma mnizzla fit-tabella t'hawn taht:

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli

Is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi Standard ta' MedDRA	<u>Komuni</u> <u>≥ 1/100 sa</u> <u>< 1/10</u>	<u>Mhux komuni</u> <u>≥ 1/1,000 sa</u> <u>< 1/100</u>	<u>Rari</u> <u>≥ 1/10,000 sa</u> <u>< 1/1,000</u>	<u>Rari Hafna</u> <u>< 1/10 000</u>
Disturbi fis-sistema immunitarja		<u>Reazzjoni allergika</u> <u>Anafalittika / reazzjoni anafilattojde</u>	Reazzjoni allergika Anafalittika / reazzjoni anafilattojde	Xokk anafilattiku (potenzjalment ta' periklu għall-ħajja)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				Koagulazzjoni intravaskulari mifruxa Koagulopatija
Disturbi fil-qalb		Iskemija mijokardijaka Okklużjoni koronarja/trombożi Infart mijokardijaku Effużjoni perikardijaka		
Disturbi vaskulari		Trombożi, <u>puplesija embolika</u>	Trombożi fl-arterji (u l-manifestazzjonijiet speċifiċi tagħha fl-organi li jistgħu jseħħu f'organi vitali bħall-kliewi, il-pulmun jew il-moħħ), <u>Embolizmu pulmonari</u>	Embolizmu pulmonari
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Oligurja, <u>ħsara akuta fil-kliewi</u> ;insuffiċjenza akuta tal-kliewi, nekrozi tubulari tal-kliewi		
Disturbi ġenerali <u>jewu</u> kondizzjonijiet				Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni u tal-infużjoni

ta' mnejn jingħata				(Trombo)flebite fis-sit tal-infużjoni
<u>Investigazzjonijiet</u>	<u>Żieda fil-kreatinina fid-demm</u>			

* Ir-Reazzjonijiet Avversi għall-Mediċina li huma derivati minn rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq huma stampati b'tipa korsiva u grassa

...

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

...

Ir-Reġistru Nordiku tal-Pazienti ta' Aprotinin (NAPaR), studju b'ħafna ċentri u mingħajr intervent b'sorveljanza attiva wara t-tqegħid fis-suq, immirat, fost riżultati oħra, biex ikejjel l-incidenta ta' riżultati tas-sigurtà. Sottogrupp ta' 1 384 pazjent li sarilhom CABG iżolat (iCABG) kien ittrattat b'aprotinin. Il-mortalità fl-isptarijiet kienet 1.3% (95% CI: 0.73%, 1.96%). L-incidenti ta' infart mijokardijaku u avvenimenti tromboemboliċi (TEEs, thromboembolic events) kienu 0.9% (95% CI: 0.39%, 1.39%) u 2.5% (95% CI: 1.63%, 3.28%), rispettivament. Ġew osservati funzjoni tal-kliewi mhux normali (żieda fil-livell tal-kreatinina wara l-operazzjoni ta' > 0.5 mg/dL) u insuffiċjenza tal-kliewi (żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum wara l-operazzjoni ta' > 2.0 mg/dL) b'incidenti ta' 2.7% (95% CI: 1.82%, 3.55%) u 0.15% (95% CI: 0.02%, 0.54%), rispettivament. Fi żmien 24 siegħa wara l-proċedura 1.3% (95% CI: 0.73%, 1.96%) tal-pazienti qħaddew minn esplorazzjoni mill-ġdid għall-ħruġ tad-demm. Meta mqabbla ma' kontroll storiku mil-letteratura, is-sejbiet mill-NAPaR kienu essenzjalment skont il-profil tas-sigurtà magħruf ta' aprotinin fl-indikazzjoni approvata.

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif (test ġdid sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ingassat)

4. Effetti sekondarji possibbli

...

Effetti sekondarji oħra huma:

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- **test tal-funzjoni tal-kliewi anormali (żieda fil-kreatinina fid-demm)**

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- uġiġħ fis-sider (iskemija mijokardijaka, okkluzjoni koronarja / trombożi), attakk tal-qalb (infart mijokardijaku)
- tnixxija ta' fluwidu tal-qalb fil-kavità tal-ġisem tal-madwar (effużjoni perikardijaka)
- embolu tad-demm (trombożi)
- **provvista mnaggħa jew interrotta tad-demm lejn il-moħħ (puplesija)**

- mard tal-kliewi (**ħsara akuta fil-kliewi**, nekrozi tubulari tal-kliewi)
- tgħaddi inqas awrina milli hu normali
- **reazzjoni allergika severa (reazzjoni anafilattika / anafilattojde)**

Rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000

- emboli tad-demmm fl-arterji
- **emboli tad-demmm fil-pulmun (emboliżmu pulmonari)**
- ~~reazzjoni allergika severa (reazzjoni anafilattika / anafilattojde)~~

Rari ħafna: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 000

- nefħa fuq jew madwar il-post tal-ġilda injettata (reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni u tal-infużjoni, sit tal-infużjoni (tromboflebite)
- ~~emboli tad-demmm fil-pulmun (emboliżmu pulmonari)~~
- disturb tal-koagulazzjoni tad-demmm sever li jirriżulta fi ħsara fit-tessut u fi ħruġ tad-demmm (koagulazzjoni intravaskulari mifruxa)
- inkapaċità tad-demmm li jagħqad b'mod normali (koagulopatija)
- xokk allergiku sever (xokk anafilattiku), li huwa potenzjalment ta' periklu għall-ħajja

Anness III

Kundizzjonijiet għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Bidliet li għandhom isiru fil-kundizzjonijiet għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom is-sustanza attiva aprotinin li jingħata għol-vini kkonċernat(i) mir-rapport finali tal-PASS impost mingħajr intervent

Id-detentur(i) tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu/hom jibdel/jibdlu l-kundizzjoni(jiet) li ġejja/in (test gdid **sottolinjat u b'tipa grassa**)

Il-kundizzjonijiet għad-detentur(i) tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' DHPC, registru u distribuzzjoni ristretta għandhom jiġu sostitwiti mill-kundizzjoni(jiet) t'hawn taht, li għandhom jitlestew fil-perjodu ta' żmien indikat:

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH, Marketing Authorisation Holder) għandu jissottometti fi żmien 6 xhur il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inklużi mezzi ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti għall-approvazzjoni.

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex inaqqs l-użu mhux skont it-tikketta ta' aprotinin li jingħata għol-vini u jeduka lill-professionisti tal-kura tas-saħħa dwar ir-riskji ewlenin tiegħu u kif tiġi żgurata antikoagulazzjoni adegwata waqt l-użu tiegħu.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn aprotinin li jingħata għol-vini huwa kkummerċjalizzat, il-professionisti kollha tal-kura tas-saħħa li huma mistennija li jordnaw, jagħtu jew jużaw aprotinin li jingħata għol-vini jkollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

Materjal edukattiv għat-tabib:

- **Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott**
- **Gwida għall-professionisti tal-kura tas-saħħa (b'ittra ta' akkumpanjament fejn applikabbli), li jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:**
 - **Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' aprotinin ma ġie stabbilit għall-ebda indikazzjoni barra l-indikazzjoni awtorizzata. Għad hemm incertezza dwar l-irwol ta' aprotinin fir-riskji tal-mortalità u tal-emorragija severa bl-użu mhux skont it-tikketta, għalhekk aprotinin m'għandux jintuża meta operazzjoni kirurġika ta' CABG tiġi kkombinata ma' operazzjoni kirurġika kardjovaskulari oħra.**
 - **Ir-riskji ewlenin assoċjati mal-użu ta' aprotinin u l-importanza ta' monitoraġġ adegwat tal-antikoagulazzjoni ta' pazjenti li jirċievu aprotinin.**

Barra minn hekk, il-MAHs li għandhom RMP fis-seħħ għandhom jissottomettu lill-Awtorità Nazzjonali Kompetenti tagħhom RMP aġġornat fi żmien sitt xhur sabiex jindirizzaw il-kwistjonijiet li ġejjin:

- **l-aġġornamenti t'hawn fuq**
- **il-valutazzjoni tal-effikaċja tal-materjal edukattiv tat-tabib**
- **l-aġġornament komprensiv tal-RMP**

Anness IV

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Lulju 2023
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	20 ta' Dicembru 2023
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	20 ta' Jannar 2024