

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) για την τελική έκθεση της υποχρεωτικής μη παρεμβατικής PASS για το(τα) φαρμακευτικό(-ά) προϊόν(-τα) που περιέχει(-ουν) τη δραστική ουσία ενδοφλέβια απροτινίνη και λαμβάνοντας υπόψη την τελική έκθεση PASS, τα επιστημονικά πορίσματα έχουν ως εξής:

Ο ΚΑΚ υπέβαλε την τελική έκθεση μελέτης έκδοση 1.0 με ημερομηνία 08-ΙΑΝ-2021, η οποία επικαιροποιήθηκε στις 31-ΜΑΪ-2021, για μια κατηγορίας 1 μη παρεμβατική PASS που επιβλήθηκε ως προϋπόθεση για την Άδεια Κυκλοφορίας της απροτινίνης. Το Μητρώο Ασθενών Απροτινίνης της Nordica [Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR)], είναι μια πολυκεντρική, μη παρεμβατική μελέτη με ενεργό παρακολούθηση μέσω μητρώου έκθεσης ασθενών που αποσκοπεί, μεταξύ άλλων αποτελεσμάτων, στη μέτρηση της επίπτωσης των εκβάσεων ασφάλειας που σχετίζονται με τη χρήση της απροτινίνης στην πραγματική ζωή.

Τα αποτελέσματα της NAPaR είναι ουσιαστικά σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της απροτινίνης όταν χρησιμοποιείται στην εγκεκριμένη ένδειξη και προτείνονται επικαιροποιήσεις των πληροφοριών προϊόντος ώστε να αντικατοπτρίζουν αυτά τα αποτελέσματα. Παρ' όλα αυτά, η εκτεταμένη χρήση εκτός ενδείξεων (75% της χρήσης της απροτινίνης σε άλλες διαδικασίες εκτός της iCABG και 70% της χρήσης σε χαμηλό ή μέτριο αιμορραγικό κίνδυνο) που παρατηρήθηκε παρά την περιορισμένη διανομή σε ένα μητρώο προκαλεί ανησυχία. Η έλλειψη γνώσης (αντιλαμβανόμενη ιατρική ανάγκη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σύνθετες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις υψηλού κινδύνου) έχει προσφερθεί ως πιθανή εξήγηση για τη μη τήρηση των πληροφοριών του προϊόντος.

Δεδομένων των ανησυχιών που εγείρονται από την εκτεταμένη εκτός ενδείξεων χρήση της απροτινίνης, ο εισηγητής της PRAC θεωρεί απαραίτητο να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος και να ενημερωθούν οι επαγγελματίες υγείας ότι η ισορροπία οφέλους/κινδύνου της απροτινίνης δεν έχει τεκμηριωθεί για καμία ένδειξη εκτός της εγκεκριμένης ένδειξης. Θα πρέπει να διανεμηθεί Εκπαιδευτικό Υλικό το οποίο θα περιλαμβάνει βασικά στοιχεία σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τη χρήση της απροτινίνης, και πληροφορίες σχετικά με τις αβεβαιότητες όσον αφορά τον ρόλο της απροτινίνης στους κινδύνους θνησιμότητας και σοβαρής αιμορραγίας κατά τη χρήση εκτός ένδειξης. Σκοπός του Εκπαιδευτικού Υλικού είναι να διασφαλιστεί ότι η συνταγογράφηση της απροτινίνης γίνεται σύμφωνα με την εγκεκριμένη ένδειξη. Προτείνεται συνοδευτική επιστολή που θα συνοδεύει το εκπαιδευτικό υλικό, αλλά θα πρέπει να συμφωνηθεί με τους εθνικούς φορείς. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των Μέτρων Ελαχιστοποίησης Κινδύνου (RMM) θα πρέπει να περιλαμβάνεται στην επικαιροποίηση του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ) και τα αποτελέσματα θα πρέπει να συζητούνται στις εκθέσεις PSUR.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την τελική έκθεση της μελέτης PASS, ο εισηγητής της PRAC έκρινε ότι απαιτείται ένα επικαιροποιημένο εκπαιδευτικό πρόγραμμα με στόχο τη μείωση της εκτός ενδείξεων χρήσης της ενδοφλέβιας απροτινίνης και την εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας σχετικά με τους βασικούς κινδύνους της και τον τρόπο διασφάλισης επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής κατά τη χρήση της. Ενδείκνυται επακόλουθη επικαιροποίηση του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου. Συνιστάται η επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τα αποτελέσματα της μελέτης για το(τα) φαρμακευτικό(-ά) προϊόν(-τα) που περιέχει(-ουν) τη δραστική ουσία ενδοφλέβια απροτινίνη και προβληματισμένη από την

τελική έκθεση PASS, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) προαναφερόμενου (-ων) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που αφορά η παρούσα τελική έκθεση PASS θα πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν).

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)  
προϊόντος(-ων)**

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος** (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία:

Πριν από τη χορήγηση της απροτινίνης μπορεί να ληφθεί υπόψη ένας κατάλληλος έλεγχος αντισωμάτων IgG ειδικών στην απροτινίνη **εάν υπάρχει** (βλέπε παράγραφο 4.3).

...

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Εργαστηριακή παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης κατά τη διάρκεια καρδιοπνευμονικής παράκαμψης.

Το Trasylol δεν είναι παράγοντας που μειώνει τις ανάγκες σε ηπαρίνη και είναι επομένως σημαντική η διατήρηση μιας επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής με ηπαρίνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με aprotinin. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με aprotinin κατά τη διάρκεια επέμβασης και στις ώρες μετά την επέμβαση, αναμένονται αυξήσεις στο Χρόνο Μερικής Θρομβοπλαστικής (PTT) και στον Χρόνο πήξης με ενεργοποίηση Celite (Celite ACT). Συνεπώς, ο Χρόνος Μερικής Θρομβοπλαστικής (PTT) δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διατήρηση επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής με την ηπαρίνη. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη με τη βοήθεια εξωσωματικής κυκλοφορίας με θεραπεία με aprotinin, συνιστάται μία από τις τρεις μεθόδους για τη συντήρηση επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής:

~~Ενεργοποιημένος Χρόνος Πήξης (ACT), Σταθερό Δοσολογικό σχήμα Ηπαρίνης, ή Τιτλοποίηση Ηπαρίνης (βλέπε παρακάτω). Εάν ο Ενεργοποιημένος Χρόνος Πήξης (ACT) χρησιμοποιείται για τη συντήρηση επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής, παρουσία της aprotinin συνιστάται ένας ελάχιστος Χρόνος πήξης με ενεργοποίηση Celite (celite ACT) των 750 δευτερολέπτων ή Χρόνος Πήξης με ενεργοποίηση καολινίου (Kaolin ACT) των 480 δευτερολέπτων, ανεξάρτητα από τις επιδράσεις της αιμοαρραϊωσης και της υποθερμίας.~~

~~Επιπρόσθετες σημειώσεις για τη χρήση με εξωσωματική κυκλοφορία~~

~~Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη με θεραπεία με aprotinin, συνιστάται μία από τις παρακάτω μεθόδους για τη συντήρηση μιας επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής:~~

##### ~~1. Ενεργοποιημένος Χρόνος Πήξης (ACT)~~

~~Ο Ενεργοποιημένος Χρόνος Πήξης (ACT) δεν είναι τυποποιημένος έλεγχος πήξης και οι διαφορετικές εργαστηριακές μορφές αυτού του ελέγχου επηρεάζονται διαφορετικά από την παρουσία της aprotinin. Ο έλεγχος επηρεάζεται επιπλέον από τις μεταβλητές επιδράσεις της αιμοαρραϊωσης και από τη θερμοκρασία που επικρατεί κατά την εξωσωματική κυκλοφορία. Έχει παρατηρηθεί ότι οι έλεγχοι ACT που βασίζονται σε kaolin δεν ενισχύονται στον ίδιο βαθμό από την aprotinin, όπως οι έλεγχοι που χρησιμοποιούν γη διατόμων (celite). Ενώ τα πρωτόκολλα ποικίλλουν, συνιστούνται κατά ελάχιστον για το celite ACT 750 δευτερόλεπτα και για το kaolin ACT 480 δευτερόλεπτα, ανεξάρτητα από τις επιδράσεις της αιμοδιάλυσης και της υποθερμίας, υπό την παρουσία της aprotinin. Συμβουλευτείτε τον παραγωγό του τεστ ACT όσον αφορά στην ερμηνεία του ελέγχου αυτού υπό την παρουσία της aprotinin.~~

##### ~~2. Σταθερό Δοσολογικό σχήμα Ηπαρίνης~~

~~Μία συγκεκριμένη δόση εφόδου ηπαρίνης χορηγούμενη πριν την εξωσωματική κυκλοφορία και επιπρόσθετα η ποσότητα ηπαρίνης που προστίθεται στον αρχικό όγκο του καρδιοπνευμονικού~~

κυκλώματος παράκαμψης πρέπει αθροιστικά να είναι 350 IU/kg το λιγότερο. Επιπρόσθετη ηπαρίνη θα πρέπει να χορηγείται σε σταθερό δοσολογικό σχήμα, το οποίο βασίζεται στο βάρος του ασθενή και στη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης.

### 3. Τιτλοποίηση Ηπαρίνης

Η τιτλοποίηση με πρωταμίνη, μέθοδος που δεν επηρεάζεται από την απροτινίνη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό των επιπέδων ηπαρίνης. Η ανταπόκριση σε δόση ηπαρίνης που εκτιμάται από τιτλοποίηση με πρωταμίνη θα πρέπει να γίνεται πριν τη χορήγηση αprotinin για να προσδιοριστεί η δόση εφόδου της ηπαρίνης. Πρόσθετη ηπαρίνη θα πρέπει να χορηγηθεί με βάση τα επίπεδα ηπαρίνης που προσδιορίζονται δια τιτλοποίησης με πρωταμίνη. Κατά την εξωσωματική κυκλοφορία τα επίπεδα ηπαρίνης δε θα πρέπει να επιτραπεί να μειωθούν κάτω από 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) ή κάτω από τα επίπεδα που προσδιορίστηκαν από την ανταπόκριση σε δόση ηπαρίνης που μετρήθηκαν πριν τη χορήγηση της αprotinin.

**Ο Χρόνος Μερικής Θρομβοπλαστίνης (PTT) και ο Ενεργοποιημένος Χρόνος Μερικής Θρομβοπλαστίνης (APTT) είναι παρόμοιοι και γίνονται μη μετρήσιμοι με υψηλές δόσεις ηπαρίνης. Συνεπώς, ο APTT και ο PTT δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της αντιπηκτικής αγωγής με ηπαρίνη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης με μόσχευμα.**

**Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης με μόσχευμα με θεραπεία με απροτινίνη, συνιστάται μία από τις ακόλουθες μεθόδους για τη διατήρηση επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής:**

- 1. Η εξατομικευμένη διαχείριση της ηπαρίνης και της πρωταμίνης θα πρέπει να εξετάζεται για τη μείωση των μετεγχειρητικών διαταραχών της πήξης και των αιμορραγικών επιπλοκών σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με καρδιοπνευμονική παράκαμψη (CPB). Η εξατομικευμένη διαχείριση ή τιτλοποίηση της ηπαρίνης βασίζεται σε συστήματα δοσολογίας ηπαρίνης που βασίζονται σε υπολογιστή, σε μετρήσεις anti-Xa ή σε μετρήσεις ηπαρίνης στο αίμα, εκτός από τον Ενεργοποιημένο Χρόνο Πήξης (ACT). Η μέτρηση anti-Xa και οι μετρήσεις ηπαρίνης αίματος δεν επηρεάζονται από την απροτινίνη και πρέπει να διενεργούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του παραγωγού του ΤΕΣΤ.**
- 2. Ελλείψει ατομικών εργαλείων δοσολογίας της ηπαρίνης, συνιστάται η διενέργεια δοκιμών ACT σε τακτά χρονικά διαστήματα βάσει πρωτοκόλλων του ιδρύματος και η χορήγηση των δόσεων ηπαρίνης πρέπει να γίνεται αναλόγως. Ο απαιτούμενος στόχος ACT εξαρτάται από τον τύπο του ενεργοποιητή και του χρησιμοποιούμενου εξοπλισμού. Αναμένονται αυξήσεις των kaolin και celite ACT σε ασθενείς που λαμβάνουν απροτινίνη κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και τις ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη με θεραπεία με απροτινίνη, συνιστούνται κατά ελάχιστον για το celite ACT 750 δευτερόλεπτα και για το kaolin ACT 480 δευτερόλεπτα για τη διατήρηση της αντιπηκτικής αγωγής, ανεξάρτητα από τις επιδράσεις της αιμοαραιώσης και της υποθερμίας. Τα τεστ ACT με χρήση μείγματος ενεργοποιητών πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τις οδηγίες του παραγωγού του τεστ.**

### **Διαχείριση της πρωταμίνης**

**Καθώς το τεστ της πρωταμίνης δεν επηρεάζεται από την απροτινίνη** Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με απροτινίνη, η εξουδετέρωση της ηπαρίνης από την πρωταμίνη μετά το πέρας

της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης θα πρέπει είτε να βασίζεται σε συγκεκριμένη αναλογία της ποσότητας ηπαρίνης που χορηγείται είτε να ελέγχεται από τη μέθοδο τιτλοποίησης της ηπαρίνης με πρωταμίνη **να διεξάγεται σύμφωνα με τις οδηγίες του παραγωγού του τεστ.**

Σημαντικό: Η aprotinin δεν είναι παράγοντας που μειώνει την ανάγκη χρήσης ηπαρίνης.

...

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Αποτελέσματα από πρόσφατες **προηγούμενες** μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι θα μπορούσε να ενεργοποιηθεί από την απροτινίνη νεφρική δυσλειτουργία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση από όλες τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη με μόσχευμα (CABG) βρέθηκαν αυξήσεις στις τιμές της κρεατινίνης ορού >0,5 mg/dl πάνω από την αρχική τιμή στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με απροτινίνη (βλέπε παράγραφο 5.1). **Συνεπώς συνιστάται προσεκτική εξέταση της ισορροπίας κινδύνου και οφέλους πριν από τη χορήγηση του Trasylol σε ασθενείς με προϋπάρχουσα διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους με παράγοντες κινδύνου (όπως η ταυτόχρονη θεραπεία με aminoglycosides).**

Έχει αναφερθεί, συγκριτικά με προσαρμοσμένους ως προς την ηλικία ιστορικούς μάρτυρες, αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας και θνησιμότητας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με απροτινίνη και υπεβλήθησαν σε εξωσωματική κυκλοφορία με βαθιά υποθερμία και παύση της κυκλοφορίας κατά τη διάρκεια εγχείρησης θωρακικής αορτής. Η επαρκής αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη θα πρέπει να διασφαλίζεται (βλέπε επίσης παραπάνω).

**Συνεπώς συνιστάται προσεκτική εξέταση της ισορροπίας κινδύνου και οφέλους πριν από τη χορήγηση του Trasylol σε ασθενείς με προϋπάρχουσα διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους με παράγοντες κινδύνου (όπως η ταυτόχρονη θεραπεία με aminoglycosides).**

Θνησιμότητα:

Πληροφορίες για τη θνησιμότητα από τυχαίοποιημένες κλινικές παρουσιάζονται στην παράγραφο 5.1.

...

Μια δημοσίευση από τους Fergusson et al 2008 ανέλυσε δεδομένα από μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, Διατήρηση του Αίματος με Χρήση Αντινωδολυτικών σε μια Τυχαίοποιημένη Μελέτη (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial - BART) και ανέφερε υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με απροτινίνη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με tranexamic acid ή aminocaproic acid.

...

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η απροτινίνη έχει μια δόσοεξαρτώμενη ανασταλτική επίδραση στη δράση των θρομβολυτικών παραγόντων π.χ. στην streptokinase, στην urokinase και στην atleplase (r tPA). **Ιδιαίτερη προσοχή στην πήξη θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν ενεργούς θρομβολυτικούς παράγοντες που είναι γνωστό ότι αποτελούν στόχους της απροτινίνης.**

Νεφρική δυσλειτουργία θα μπορούσε να ενεργοποιηθεί από την απροτινίνη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία. **Τα φάρμακα με ισχυρό νεφροτοξικό προφίλ (όπως Θοι αμινογλυκοσίδες και οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης)** είναι ένας παράγοντας κινδύνου για τη νεφρική δυσλειτουργία. **Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη**

**προσοχή στην προστασία των νεφρών όταν οι ασθενείς εκτίθενται τόσο στην απροτινίνη όσο και σε άλλα φάρμακα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν νεφρική δυσλειτουργία.**

...

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της απροτινίνης έχει αξιολογηθεί σε περισσότερες από 45 μελέτες φάσης II και III, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από 3800 ασθενών που εκτέθηκαν στην απροτινίνη. Σε σύνολο, περίπου το 11% από τους ασθενείς που έλαβαν απροτινίνη εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες. **Η ασφάλεια της απροτινίνης παρακολούθηθηκε στο NAPaR μεταξύ Φεβρουαρίου 2016 και Νοεμβρίου 2020. Από τους 6682 εγγεγραμμένους ασθενείς, το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου ήταν 1,1%.** Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν το έμφραγμα μυοκαρδίου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να αξιολογούνται εντός του πλαισίου της χειρουργικής επέμβασης.

Πίνακας με την περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που βασίζονται σε όλες τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με την απροτινίνη ταξινομούνται ανά κατηγορία συχνότητας CIOMS III (απροτινίνη n=3.817 και εικονικό φάρμακο n=2.682, status: Απρίλιος 2005) **και με βάση το NAPaR** παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Μη γνωστές: δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

MedDRA κατηγορία οργάνου συστήματος	<b><u>Συχνές</u></b> <b><u>≥ 1/100 έως</u></b> <b><u>≤ 1/10</u></b>	<b><u>Όχι συχνές</u></b> <b><u>≥ 1/1.000 έως</u></b> <b><u>≤ 1/100</u></b>	<b><u>Σπάνιες</u></b> <b><u>≥ 1/10.000 έως</u></b> <b><u>≤ 1/1.000</u></b>	<b><u>Πολύ σπάνιες</u></b> <b><u>&lt; 1/10.000</u></b>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		<b><u>Αλλεργικές αντιδράσεις</u></b> <b><u>Αναφυλακτική/ αναφυλακτοειδής αντίδραση</u></b>	Αλλεργικές αντιδράσεις Αναφυλακτική/ αναφυλακτοειδής αντίδραση	Αναφυλακτικό σοκ (δυσνητικά απειλητικό για τη ζωή)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη Διαταραχή του μηχανισμού της πήξης
Καρδιακές διαταραχές		Ισχαιμία του μυοκαρδίου Στεφανιαία απόφραξη / θρόμβωση Έμφραγμα του μυοκαρδίου Περικαρδιακή συλλογή		



Αγγειακές διαταραχές		Θρόμβωση, <b><u>εμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο</u></b>	Αρτηριακή θρόμβωση (και οι ειδικές ανά όργανο εκδηλώσεις που μπορεί να προκύψουν σε ζωτικά όργανα όπως ο νεφρός, οι πνεύμονες ή ο εγκέφαλος), <b><u>Πνευμονική εμβολή</u></b>	Πνευμονική εμβολή
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Ολιγουρία, <b><u>οξεία νεφρική βλάβη</u></b> Οξεία-νεφρική ανεπάρκεια, Νεφροσωληναριακή νέκρωση		
Γενικές διαταραχές ή <b><u>και</u></b> καταστάσεις της οδού χορήγησης				Αντιδράσεις στο σημείο ένεσης και έγχυσης (Θρομβο-) φλεβίτιδα στο σημείο έγχυσης
<b><u>Παρακλινικές εξετάσεις</u></b>	<b><u>Αυξημένη κρεατινίνη αίματος</u></b>			

\* Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέρχονται από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά αναγράφονται σε έντονη πλάγια γραμματοσειρά

...

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

...

**Το Μητρώο Ασθενών Απρωτινίνης της Nordic [Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR)], μια πολυκεντρική, μη παρεμβατική μελέτη με ενεργό παρακολούθηση μετά την έγκριση είχε ως στόχο, μεταξύ άλλων, τη μέτρηση της συχνότητας εμφάνισης αποτελεσμάτων ασφαλείας. Μια υποομάδα 1.384 ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεμονωμένη CABG (iCABG) έλαβε θεραπεία με απρωτινίνη. Η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 1,3% (95% CI: 0,73%, 1,96%). Τα περιστατικά εμφράγματος του μυοκαρδίου και θρομβοεμβολικών επεισοδίων (TEEs) ήταν 0,9% (95% CI: 0,39%, 1,39%) και 2,5% (95% CI: 1,63%, 3,28%), αντίστοιχα. Η νεφρική δυσλειτουργία (μετεγχειρητική αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης >0,5 mg/dL) και η νεφρική ανεπάρκεια (μετεγχειρητική αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης ορού >2,0 mg/dL) παρατηρήθηκαν με συχνότητα εμφάνισης 2,7% (95% CI: 1,82%, 3,55%) και 0,15% (95% CI: 0,02%, 0,54%), αντίστοιχα. Εντός 24 ωρών μετά την επέμβαση, το 1,3% (95% CI:**

**0,73%, 1,96%) των ασθενών υποβλήθηκε σε επανεξέταση για αιμορραγία. Κατά τη σύγκριση με έναν ιστορικό μάρτυρα από τη βιβλιογραφία, τα ευρήματα από το NAPaR ήταν ουσιαστικά σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της απροτινίνης στην ενγκεκριμένη ένδειξη.**

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης** (νέο κείμενο με **υπογράμμιση και έντονη γραφή**, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

...

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

**Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ασθενείς**

- **μη φυσιολογική εξέταση νεφρικής λειτουργίας (αυξημένη κρεατινίνη αίματος)**

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ασθενείς

- θωρακικός πόνος (ισχαιμία του μυοκαρδίου, στεφανιαία απόφραξη / θρόμβωση), καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου)
- εκροή περικαρδιακού υγρού στην περιβάλλουσα την καρδιά κοιλότητα (περικαρδιακή συλλογή)
- θρόμβος αίματος (θρόμβωση)
- **παροχή αίματος στον εγκέφαλο που μειώνεται ή διακόπτεται (εγκεφαλικό επεισόδιο)**
- νεφρική νόσος (οξεία ~~νεφρική ανεπάρκεια~~ **νεφρική βλάβη**, νεφροσωληναριακή νέκρωση)
- μειωμένη παραγωγή ούρων από το φυσιολογικό
- **σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική / αναφυλακτοειδής αντίδραση)**

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ασθενείς

- θρόμβος αίματος στα αιμοφόρα αγγεία (αρτηρίες)
- **θρόμβος αίματος στους πνεύμονες (πνευμονική εμβολή)**
- ~~σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική / αναφυλακτοειδής αντίδραση)~~

Πολύ σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10.000 ασθενείς

- οίδημα στο σημείο ή γύρω από το σημείο της ένεσης στο δέρμα (αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης και έγχυσης, (θρομβο-φλεβίτιδα)
- ~~θρόμβος αίματος στους πνεύμονες (πνευμονική εμβολή)~~
- σοβαρή διαταραχή πήκτικότητας που έχει ως αποτέλεσμα βλάβη ιστού και αιμορραγία (διάχυτη ενδαγγειακή πήξη)
- αδυναμία του αίματος για φυσιολογική πήξη (διαταραχή πήξης)
- σοβαρό αλλεργικό σοκ (αναφυλακτικό σοκ), δυνητικά απειλητικό για τη ζωή

**Παράρτημα ΙΙΙ**  
**Όροι για την (τις) άδεια(-ες) κυκλοφορίας**

**Αλλαγές που πρέπει να γίνουν στους όρους της (των) άδειας(-ών) κυκλοφορίας του (των) φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) τη δραστική ουσία ενδοφλέβια απροτινίνη που αφορούν την τελική έκθεση της υποχρεωτικής μη παρεμβατικής PASS**

Ο(οι) κάτοχος(-οι) της άδειας κυκλοφορίας τροποποιεί(-ουν) τον(τους) ακόλουθο(-ους) όρο(-ους) (νέο κείμενο **υπογραμμισμένο και με έντονη γραφή**)

Οι όροι για τον (τους) κάτοχο(-ους) άδειας κυκλοφορίας για ένα DHPC, ένα μητρώο και μια περιορισμένη διανομής αντικαθίστανται από τον(τους) παρακάτω όρο(ους), οι οποίοι πρέπει να ολοκληρωθούν εντός του αναφερόμενου χρονικού διαστήματος:

**Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα πρέπει να υποβάλει εντός 6 μηνών το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και κάθε άλλης πτυχής του προγράμματος, στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές προς έγκριση.**

**Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα αποσκοπεί στη μείωση της εκτός ένδειξης χρήσης της ενδοφλέβιας απροτινίνης και στην εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας σχετικά με τους βασικούς κινδύνους της και τον τρόπο διασφάλισης επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής κατά τη χρήση της.**

**Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου διατίθεται στην αγορά η ενδοφλέβια απροτινίνη, όλοι οι επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφούν, να διαθέτουν ή να χρησιμοποιούν ενδοφλέβια απροτινίνη έχουν πρόσβαση σε / τους έχει δοθεί το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:**

**Εκπαιδευτικό υλικό για τους ιατρούς:**

• **Η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

• **Οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας (με συνοδευτική επιστολή, όπου εφαρμόζεται), που περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:**

- **Η ισορροπία οφέλους/κινδύνου της απροτινίνης δεν έχει τεκμηριωθεί για καμία ένδειξη εκτός της εγκεκριμένης ένδειξης. Παραμένει αβεβαιότητα σχετικά με το ρόλο της απροτινίνης στους κινδύνους θνησιμότητας και σοβαρής αιμορραγίας σε χρήση εκτός ένδειξης, επομένως η απροτινίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται όταν η χειρουργική επέμβαση CABG συνδυάζεται με άλλη καρδιαγγειακή επέμβαση.**
- **Οι βασικοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη χρήση της απροτινίνης και η σημασία της επαρκούς παρακολούθησης της αντιπηκτικής αγωγής των ασθενών που λαμβάνουν απροτινίνη.**

**Επιπλέον, οι ΚΑΚ που έχουν εφαρμόσει ΣΔΚ θα πρέπει να υποβάλουν στην Αρμόδια Εθνική Αρχή τους επικαιροποιημένο ΣΔΚ εντός έξι μηνών προκειμένου να αντιμετωπίσουν τα ακόλουθα ζητήματα:**

- **- ανωτέρω επικαιροποιήσεις**
- **- αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του εκπαιδευτικού υλικού για τους ιατρούς**
- **- συνολική επικαιροποίηση του ΣΔΚ**

#### **Παράρτημα IV**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

### Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμη

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Ιούλιος 2023 Συνεδρίαση της CMDh
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	20 Δεκεμβρίου 2023
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	20 Ιανουαρίου 2024