

Anness III

**Kliem proposit għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u
I-Fuljett ta' Tagħrif**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT
U FULJETT TA' TAGHRIF**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

<Prodotti mediċinali li fihom aprotinin>
[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Aprotinin huwa indikat għall-użu profilattiku biex inaqqas telf ta' demm u trasfużjoni tad-demm f'pazjenti adulti li għandhom riskju kbir ta' telf ta' demm maġġuri u li għaddejjin minn bypass kardjopulmonari iżolat waqt kirurġija bi graft (i.e. kirurġija ta' bypass bi graft tal-arterja koronarja li ma ssefhx flimkien ma' kirurġija kardjovaskulari oħra).

Aprotinin għandu jintuża biss wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji u r-riskji, u l-konsiderazzjoni li hemm disponibbli kura alternattiva (ara sezzjoni 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Qabel l-għoti ta' aprotinin għandu mnejn jiġi kkunsidrat test xieraq ta' antikorpi IgG speċifiċi għal aprotinin (ara sezzjoni 4.3).

Adulti:

Minhabba r-riskju ta' reazzjonijiet allergiċi/anafilattiċi, għandha tingħata doża ta' prova ta' 1 ml (10,000 KIU) lill-pazjenti kollha mill-inqas 10 minuti qabel il-bqija tad-doża. Wara l-għoti bla problemi tad-doża ta' prova ta' 1 mL, tista' tingħata d-doża terapewtika. Antagonist ta' H₁ u antagonist ta' H₂ jista' jingħata 15-il minuta qabel id-doża ta' prova ta' aprotinin. Fi kwalunkwe każ kura standard ta' emerġenza għal reazzjonijiet anafilattiċi u allergiċi għandha tkun disponibbli fil-pront (ara sezzjoni 4.4).

Doża għolja tal-bidu ta' 1 – 2 miljun KIU tingħata bħala injezzjoni bil-mod jew infużjoni fill-vini fuq medda ta' 20 - 30 minuta wara l-induzzjoni ta' anestezija u qabel sternotomija. 1 - 2 miljun KIU oħra għandhom jiġdiedu mas-soluzzjoni tal-bidu tal-pompa tal-magna tal-qalb u tal-pulmun. Biex tiġi evitata nkompatibilità fiżika ta' aprotinin u heparin meta jiġdied mas-soluzzjoni tal-bidu tal-pompa, kull sustanza għandha tiġdied matul iċ-ċirkolazzjoni mill-ġdid tas-soluzzjoni tal-bidu tal-pompa biex tiġi żgurata dilwizzjoni adegwata qabel jithallat mal-komponent l-ieħor. L-infużjoni bolus tal-bidu hija segwita b'għoti ta' infużjoni kontinwa ta' 250,000 - 500,000 KIU kull siegħa sat-tmieġ tal-kirurġija.

B'mod ġenerali, l-ammont totali ta' aprotinin mogħti għal kull kors ta' kura m'għandux jaqbeż 7 miljun KIU.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aprotinin fi tfal b'età inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa .

Indeboliment renali

Esperjenza klinika disponibbli tissuggerixxi li pazjenti b'funzjoni renali mnaqqsa ma jkunux jeħtieġu aġġustament speċjali fid-doża.

Indeboliment epatiku

M'hemmx dejta disponibbli dwar rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ għall-pazjenti b'disfunzjoni epatika.

Anzjani

Esperjenza klinika rrapportata ma identifikatx differenzi fir-rispons f'pazjenti anzjani.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Aprotinin għandu jingħata bħala infużjoni permezz ta' kateter ċentrali fil-vini. M'għandhiex tintuża l-istess linja għall-għoti ta' prodotti mediċinali oħra. Meta jintuża kateter ċentrali b'aktar minn linja waħda ma jkunx meħtieġ kateter separat.

Aprotinin għandhu jingħata biss lill-pazjenti f'pożizzjoni minduda u għandu jingħata bil-mod (massimu ta' 5 - 10 ml/min) bħala injezzjoni fil-vini jew infużjoni qasira.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'test ta' antikorpi IgG speċifiċi għal aprotinin pożittiv huma f'riskju akbar ta' reazzjoni anafilattika meta kkurati b'aprotinin. Għalhekk l-għoti ta' aprotinin huwa kontra-indikat f'dawn il-pazjenti.

F'każ li ma jkunx possibbli test ta' antikorpi IgG speċifiċi għal aprotinin qabel il-kura, l-għoti ta' aprotinin lill-pazjenti b'suspett ta' esponiment preċedenti inkluż fi prodotti ta' *fibrin sealant* matul it-12-il xahar ta' qabel huwa kontra-indikat.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Aprotinin m'għandux jintuża meta kirurġija CABG hija kombinata ma' kirurġija kardjovaskulari oħra, peress li l-bilanċ tal-benefiċċji u r-riskji ta' aprotinin fi proċeduri kardjovaskulari oħra ma ġiex stabbilit.

Monitoraġġ tal-laboratorju ta' antikoagulazzjoni matul bypass kardjopulmonari

Aprotinin mhuwiex sustanza li tiprevjeni t-tnaqqis ta' heparin u huwa importanti li tinzamm antikoagulazzjoni adegwata b'heparin waqt terapija b'aprotinin. Żjidiet fil-ħin parzjali ta' thromboplastin (PTT) u fil-ħin ta' Tagħqid Attivat minn celite (Celite ACT) huma mistennija f'pazjenti kkurati b'aprotinin waqt kirurġija, u fis-siġhat wara l-kirurġija. **Għalhekk, il-ħin parzjali ta' thromboplastin (PTT) m'għandux jintuża biex tinzamm antikoagulazzjoni adegwata b'heparin. F'pazjenti li għaddejjin minn bypass kardjopulmonari b'terapija ta' aprotinin, huwa rakkomandat wieħed minn tliet metodi biex tinzamm antikoagulazzjoni adegwata: Ĥin ta' Tagħqid Attivat (ACT), Dożaġġ Fiss ta' Heparin, jew Titrazzjoni ta' Heparin (ara taħt). Jekk jintuża l-ħin ta' tagħqid attiv (ACT) biex tiżamm antikoagulazzjoni adegwata, huwa rakkomandat minimu ta' celite-ATT ta' 750 sekonda jew kaolin-ACT ta' 480 sekondi, indipendenti mill-effetti ta' emodilwazzjoni u ipotermja, fil-preżenza ta' aprotinin.**

Nota addizzjonali dwar l-użu ma' ċirkolazzjoni ekstrakorporali:

F'pazjenti li qed jagħmlu bypass kardjopulmonari b'terapija ta' aprotinin, huwa rakkomandat wieħed mill-metodi li ġejjin biex tinzamm antikoagulazzjoni adegwata.

- Ĥin ta' Tagħqid Attivat (ACT)

ACT mhux test standardizzat ta' koagulazzjoni, u formulazzjonijiet differenti tal-analiżi huma affettwati b'mod differenti mill-preżenza ta' aprotinin. It-test huwa nfluwenzat ukoll minn effetti ta' dilwizzjoni varjabbli u mit-temperatura esperjenzata matul il-bypass kardjopulmonari. Kien osservat li ACTs ibbażati fuq kaolin ma jiżdidux bl-istess grad permezz ta' aprotinin kif huma ACTs ibbażati fuq *diatomaceous earth* (Celite). Filwaqt li protokollu jvarjaw, fil-preżenza ta' aprotinin huwa rakkomandat ACT minimu ta' celite ta' 750 sekonda jew ACT ta' kaolin ta' 480 sekonda, indipendenti mill-effetti ta' emodilwazzjoni u ipotermja. Ikkonsulta mal-manifattur tat-test ta' ACT dwar l-interpretazzjoni tal-analiżi fil-preżenza ta' aprotinin.

- Dożaġġ Fiss ta' Heparin

Doża standard għolja tal-bidu ta' heparin, mogħtija qabel ma jsir l-ikkanjuar tal-qalb, flimkien mal-kwantità ta' heparin miżjud mal-volum primarju taċ-ċirku tal-bypass kardjopulmonari, għandu jkollu total ta' mill-inqas 350 IU/kg. Għandu jingħata aktar heparin f'kors ta' doża fissa bbażat fuq il-piż tal-pazjent u t-tul tal-bypass kardjopulmonari.

- Determinazzjoni tal-Livelli ta' Heparin

Titrazzjoni ta' protamine, li huwa metodu li mhux affettwat minn aprotinin, jista' jintuza biex jitkejl l-livelli ta' heparin. Rispons għad-doża ta' heparin, stmat permezz ta' titrazzjoni ta' protamine, għandu jsir qabel l-għoti ta' aprotinin biex tiġi determinata d-doża għolja tal-bidu ta' heparin. Heparin addizzjonali għandu jingħata fuq il-bażi tal-livelli tal-heparin imkejla permezz ta' titrazzjoni ta' protamine. Livelli ta' heparin waqt il-bypass m'għandhomx jithallew jinżlu taht 2.7 U/ml (2.0 mg/kg) jew taht il-livell indikat mill-ittejtjar imwettaq qabel l-għoti ta' aprotinin dwar ir-rispons għad-doża tal-heparin.

F'pazjenti kkurati b'aprotinin in-newtralizzazzjoni ta' heparin permezz ta' protamine wara twaqqif ta' bypass kardjopulmonari għandha tkun ibbażata fuq proporzjon fiss għall-ammont ta' heparin applikat jew għandha tkun ikkontrollata minn metodu ta' titrazzjoni ta' protamine.

Importanti: aprotinin mhux sustanza li tipprevjeni t-tnaqqis ta' heparin.

Konservazzjoni tal-Graft

Demm li ttiehed mil-linja ta' infużjoni ċentrali ta' aprotinin m'għandux jintuza għall-preservazzjoni tal-graft.

Esponiment mill-ġdid għal aprotinin

Għoti ta' aprotinin, speċjalment lill-pazjenti li fl-imghoddi rċevew aprotinin (inklużi sigillanti ta' fibrin li fihom aprotinin) jeħtieġ stima b'attenzjoni tar-riskji u l-benefiċċji peress li tista' sseħħ reazzjoni allergika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalkemm il-maġġoranza tal-każijiet ta' anafilassi jseħħu wara esponiment mill-ġdid fl-ewwel 12-il xahar, hemm ukoll rapporti ta' każijiet uniċi ta' anafilassi li seħħew wara esponiment mill-ġdid wara aktar minn 12-il xahar. Waqt kura b'aprotinin, kura standard ta' emergenza għal reazzjonijiet allergiċi/anafilattiċi għandha tkun disponibbli fil-pront.

Stima tal-potenzjal ta' reazzjonijiet allergiċi

Il-pazjenti kollha kkurati b'aprotinin l-ewwel għandhom jirċievu doża ta' prova biex jiġi stmat il-potenzjal ta' reazzjonijiet allergiċi (ara sezzjoni 4.2). Id-doża ta' prova ta' aprotinin għandha tingħata biss meta jkun hemm disponibbli fil-post faċilitajiet u apparat għall-immaniġġar ta' reazzjoni anafilattika akuta.

Indeboliment tal-kliwi

Riżultati minn studji reċenti ta' osservazzjoni jindikaw li disfunzjoni tal-kliwi tista' tiġi kkawżata minn aprotinin, speċjalment f'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliwi eżistenti minn qabel. Analizi tal-istudji kkontrollati bil-plaċebo miġbura kollha f'pazjenti li qed jagħmlu bypass bi graft tal-arterja koronarja (CABG) sabu elevazzjonijiet tal-valuri tal-kreatininina fis-serum ta' >0.5 mg/dL 'l fuq mil-linja bażi f'pazjenti b'terapija ta' aprotinin (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk hija rrakkomandata kunsiderazzjoni b'attenzjoni tal-bilanċ tar-riskji u l-benefiċċji qabel l-għoti ta' aprotinin lill-pazjenti li diġà kellhom funzjoni tal-kliwi indebolita jew dawk b'fatturi ta' riskju (bħal kura fl-istess waqt b'aminoglycosides).

Kienet irrappurtata żjieda fl-insuffiċjenza tal-kliwi u fil-mortalità meta mqabbel ma' kontrolli storiċi ta' l-istess età għall-pazjenti kkurati b'aprotinin li kienu qed jagħmlu bypass kardjopulmonari b'waqfien ipotermiku fil-fond taċ-ċirkolazzjoni matul operazzjoni tal-aorta toraċika. Antikoagulazzjoni adegwata b'heparin għandha tiġi assigurata (ara wkoll hawn fuq).

Mortalità

Informazzjoni dwar il-mortalità minn provi kliniċi randomised hija pprovduta f'sezzjoni 5.1.

Assoċjazzjoni bejn l-użu ta' aprotinin u żjieda fil-mortalità kienet irrappurtata f'xi studji ta' osservazzjoni mhux randomised (eż., Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008) filwaqt li studji mhux randomised oħra ma rrappurtawx assoċjazzjoni bħal din (eż., Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti, 2009). F'dawn l-istudji, aprotinin ġeneralment ingħata lill-pazjenti li kellhom aktar fatturi ta' riskju għal żjieda fil-mortalità qabel il-kirurgija minn pazjenti fil-gruppi ta' kura oħrajn.

Il-biċċa l-kbira tal-istudji ma tawx spjegazzjoni adegwata għal dawn id-differenzi fil-linja bażi fil-fatturi ta' riskju u l-influenza ta' dawn il-fatturi ta' riskju fuq ir-riżultati mhux magħrufa. Għalhekk l-interpretazzjoni ta' dawn l-istudji ta' osservazzjoni hija limitata u assoċjazzjoni bejn l-użu ta' aprotinin u żjieda fil-mortalità la tista' tiġi stabbilita u lanqas miċhuda. Għalhekk, aprotinin għandu jintuza biss kif awtorizzat f'kirurgija CABG iżolata, wara kunsiderazzjoni b'attenzjoni tar-riskji u l-benefiċċji potenzjali.

Pubblikazzjoni minn Fergusson et al 2008 analizzat dejta minn prova randomised ikkontrollata, Konservazzjoni tad-Demm Permezz ta' Antifibrinolitici fi Prova Randomised (BART), u rrappurtat

rata ta' mortalità oġhla f'pazjenti kkurati b'aprotinin meta mqabbel ma' daww ikkurati b'tranexamic acid jew b'aminocaproic acid. Madankollu, minħabba diversi nuqqasijiet metodoloġiċi ma tistax issir konkluzjoni definittiva dwar riskji kardjovaskulari fuq ir-riżultati tal-istudju BART.

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

Aprotinin għandu effett inibitorju dipendenti mid-doża fuq l-azzjoni ta' sustanzi antitrombolitiċi, eż. streptokinase, urokinase, alteplase (r-tPA).

Disfunzjoni renali tista' tiġi attivata minn aprotinin, speċjalment f'pazjenti b'disfunzjoni renali eżistenti minn qabel. Aminoglycosides huma fattur ta' riskju għal disfunzjoni renali.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

M'hemmx studji adegwati u kkontrollati tajjeb f'nisa tqal. Studji fuq l-animali ma pprovdew l-ebda evidenza ta' effetti teratoġeniċi jew ta' effetti embrijotossiċi oħra ta' aprotinin.

Aprotinin għandu jintuża matul it-tqala biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali. F'każ ta' reazzjonijiet avversi severi għall-mediċina (bħal reazzjoni anafilattika, arrest kardijaku, eċċ.) u l-miżuri terapewtiċi konsekuttivi tagħhom, ħsara lill-fetu għandha tiġi kkunsidrata waqt valutazzjoni tar-riskji u l-benefiċċji.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk aprotinin jitneħhiex fil-ħalib tal-bniedem. Madankollu, peress li aprotinin mhux bijodisponibbli wara għoti orali, kwalunkwe ammont ta' mediċina preżenti fil-ħalib mhux mistenni li jkollu effett sistemiku fuq it-tarbija mredda.

Fertilità

M'hemmx studji adegwati u kkontrollati tajjeb li jindirizzaw il-fertilità fl-irġiel jew fin-nisa.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Mhux rilevanti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' aprotinin ġiet evalwata f'iktar minn ħamsa u erbgħin studji ta' fażi II u fażi III li nkludew aktar minn 3800 pazjent esposti għal aprotinin. B'kollox, madwar 11% tal-pazjenti kkurati b'aprotinin kellhom reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjoni avversa serja kienet infart mijokardijaku. Ir-reazzjonijiet avversi għandhom ikunu interpretati f'ambjent kirurġiku.

Sommarju ta' reazzjonijiet avversa f'tabella

Reazzjonijiet avversi għall-mediċina (ADRs) ibbażati fuq l-istudji kliniċi kollha kkontrollati bil-plaċebo b'aprotinin imqas skont il-kategoriji ta' frekwenza CIOMS III (aprotinin n=3817 u plaċebo n=2682; status: April 2005) huma elenkati fit-tabella t'hawn taht:

Frekwenzi huma ddefiniti bħala:

Komuni: $\geq 1/100$ sa $< 1/10$

Mhux komuni: $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$

Rari: $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$

Rari ħafna : $< 1/10,000$

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli

Klassi Standard tas-Sistemi tal-Organi MedDRA	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna
Disturbi fis-sistema immuni			Reazzjoni allergjika Reazzjoni anafilattika/ anafilattojda	Xokk anafilattiku (li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja)
Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika				Koagulazzjoni intravaskulara mifruxa Koagulopatija
Disturbi fil-qalb		Iskemija mijokardijaka Okklużjoni koronarja/trombożi Infart mijokardijaku Effużjoni perikardijaka		
Disturbi vaskulari		Trombożi	Trombożi f'arterja (u l-manifestazzjonijiet speċifiċi għall-organi tagħha li jistgħu jseħħu f'organi vitali bħall-kliewi, il-pulmun jew il-moħħ)	Embolizmu fil-pulmun
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Oligurja, Insuffiċjenza akuta tal-kliewi, nekrosi tat-tubi tal-kliewi		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata				Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni u l-infużjoni (Trombo-) flebite fis-sit tal-infużjoni

- ADRs derivati minn rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq huma stampati **b'tipi grassi u fil-korsiv**

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet allergiċi/anafilattiċi huma rari f'pazjenti bl-ebda esponiment minn qabel għal aprotinin. F'każ ta' esponiment mill-ġdid l-incidenza ta' reazzjonijiet allergiċi/anafilattiċi tista' jilhaq il-livell ta' ħamsa fil-mija. Analizi retrospettiva wriet li l-incidenza ta' reazzjoni allergjika/anafilattika wara esponiment mill-ġdid tiżdied meta l-esponiment mill-ġdid isseħħ fi żmien 6 xhur mill-għoti inizjali (5.0 % għall-esponiment mill-ġdid fi żmien 6 xhur u 0.9 % għall-esponimenti mill-ġdid wara aktar minn 6 xhur). Analizi retrospettiva tissuġġerixxi li l-incidenza ta' reazzjonijiet anafilattiċi severi għal aprotinin tista' tiżdied aktar meta l-pazjenti jiġu esposti mill-ġdid aktar minn darbtejn fi żmien 6 xhur. Anke meta t-tieni espożizzjoni għal aprotinin tkun għet ittollerata mingħajr sintomi, għoti sussegwenti jista' jirriżulta f'reazzjonijiet allergiċi severi jew xokk anafilattiku flimkien ma', f'każijiet rari ħafna, riżultat fatali.

Is-sintomi ta' reazzjonijiet allergiċi/anafilattiċi jistgħu jinkludu:

Sistema respiratorja: ażżma (bronkospazmu)
Sistema kardjovaskulari: pressjoni baxxa
Ġilda u appendiċi: ħakk, raxx, urtikarja
Sistema diġestiva: tqalligħ

Jekk isseħħu reazzjonijiet allergiċi waqt injezzjoni jew infużjoni, l-għoti għandu jitwaqqaf minnufih. Għandu mnejn tkun meħtieġa kura ta' emerġenza standard, i.e. adrenaline/epinephrine, sostituzzjoni tal-volum u kortikosteroidi.

Sistema kardjovaskulari

Fl-analiżi kollettiva tal-istudji kliniċi kollha kkontrollati bil-plaċebo, l-inċidenza ta' infart mijokardijaku (MI) irrappurtat mill-investigatur f'pazjenti kkurati b'aprotinin kienet ta' 5.8 % meta mqabbel ma' 4.8 % f'pazjenti kkurati bil-plaċebo, b'differenza ta' 0.98 % bejn il-gruppi (aprotinin n=3817 u plaċebo n=2682; status: April 2005).

Tendenza ta' żjieda fl-inċidenza ta' MI f'assoċjazzjoni ma' aprotinin kienet osservata f'xi studji, filwaqt li studji oħra wrew inċidenza aktar baxxa meta mqabbel mal-plaċebo.

Mortalità

Għar-riskju ta' mortalità assoċjat mal-użu ta' aprotinin ara sezzjoni 4.4.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx antidotu speċifiku.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi kontra l-emorraġji, inibituri ta' proteina, Kodiċi ATC: B02AB01

Aprotinin huwa inibitur ta' protease bi spettru wiesa li għandu kwalitajiet antifibrinolitici. Billi jiffirma kumplessi reversibbli li jinibixxu l-enzimi stojkometriċi, aprotinin jaġixxi bħala inibitur ta' tripsin, plasmin, kallikrein tal-plażma u kallikrein tat-tessut, umani u b'hekk jinibixxi l-fibrinolisi. Huwa jinibixxi l-attivazzjoni fil-fażi ta' kuntatt tal-koagulazzjoni li tibda l-koagulazzjoni u tippromwovi l-fibrinolisi.

Dejta mill-ġabra globali ta' studji kkontrollati bil-plaċebo f'pazjenti li kienu qed jagħmlu kirurġija ta' bypass bi *graft* tal-arterja koronarja (CABG) uriet li l-inċidenza ta' żjiediet tal-kreatinina fis-serum ta' >0.5 mg/dL 'l fuq mil-livelli ta' qabel il-kura kienet statistikament ogħla f'9.0 % (185/2047) fil-grupp ta' doża sħiħa ta' aprotinin meta mqabbla ma' 6.6 % (129/1957) fil-grupp tal-plaċebo, b'*odds ratio* ta' 1.41 (1.12 - 1.79). Fil-maġġoranza tal-każijiet, disfunzjoni tal-kliwi wara l-operazzjoni ma kienet severa u kienet reversibbli. L-inċidenza ta' żjiediet fil-kreatinina tas-serum ta' >2.0 mg/dL 'l fuq mil-linja bażi kienet simili (1.1 % kontra 0.8 %) kemm fil-grupp ta' doża sħiħa ta' aprotinin kif ukoll fil-grupp tal-plaċebo, b'*odds ratio* ta' 1.16 (0.73 - 1.85) (ara sezzjoni 4.4).

L-inċidenza ta' mortalità fl-isptar f'ġabra ta' provi kliniċi randomised, hija miġbura fil-qosor fit-tabella taħt:

Inċidenza ta' Mortalità f'ġabra ta' Provi Kliniċi Randomised (Popolazzjoni: Il-Pazjenti Kollha ta' CABG Validi għas-Sigurtà)					
Popolazzjoni	Doża Sħiħa ta' Aprotinin		Plaċebo		<i>Odds Ratio</i> (95% CI)
	n/N	%	n/N	%	
CABG Kollha	65/2249	2.9	55/2164	2.5	1.09 (0.78, 1.52)
CABG Primarja	36/1819	2.0	39/1785	2.2	0.92 (0.62, 1.38)
CABG ripetuta	22/276	8.0	13/255	5.1	1.47 (0.75, 2.87)

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara injezzjoni ġol-vini, isseħħ distribuzzjoni rapida ta' aprotinin fl-ispazju ekstraċellulari totali, li twassal għal tnaqqis inizjali fil-koncentrazzjoni ta' aprotinin fil-plażma b'*half-life* ta' 0.3 - 0.7 h. F'punti ta' hin aktar tard, (i.e. aktar minn 5 sigħat wara d-doża) ikun hemm fażi ta' eliminazzjoni terminali b'*half-life* ta' madwar 5 - 10 sigħat.

Il-plaċenta probabbilment mhux impermeabbli għal kollox għal aprotinin, iżda l-mogħdija tidher li tiegħu kors bil-mod ħafna.

Metaboliżmu, eliminazzjoni u tneħħija

Il-molekola ta' aprotinin hija metabolizzata għal peptidi jew aċidi aminiċi iqsar permezz ta' attività lisosomali fil-kliwi. Fil-bniedem, tneħħija fl-awrina ta' aprotinin attiv jammonta għal inqas minn 5 % tad-doża. Wara li rċewew injezzjonijiet ta' ¹³¹I-aprotinin, voluntiera f'saħħithom neħħew 25 – 40 % tas-sustanza ttikkettjata fi żmien 48 siegħa bħala metaboliti fl-awrina. Dawn il-metaboliti ma kellhomx l-attività inibitorja tal-enzimi.

Studji farmakokinetiċi f'pazjenti b'insuffiċjenza terminali tal-kliwi mhux disponibbli. Studji f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ma wrew l-ebda tibdil farmakokinetiku klinikament sinifikanti jew effetti sekondarji ovvji. Mhux meħtieg agġustament speċjali fid-doża.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossicità akuta

Fil-firien, fniek tal-indi, fniek u klieb, doži għolja (>150.000 KIU/kg) injettati malajr ikkawżaw tnaqqis fil-pressjoni tad-demem ta' daqsijiet differenti, li għaddiet malajr.

Tossicità riproduttiva

Fi studji dwar għoti fil-vini fil-far, doži ta' kuljum sa 80,000 KIU/kg ma pproduċew l-ebda tossicità fl-omm, fl-embriju, jew fil-fetu. Doži ta' kuljum sa 100,000 KIU/kg ma nterferixxewx mat-tkabbir u l-iżvilupp taż-żgħar, u doži ta' 200,000 KIU/kg/kuljum ma kienux teratoġeniċi. Fil-fniek, doži fil-vini ta' kuljum ta' 100,000 KIU/kg ma pproduċew l-ebda evidenza ta' tossicità fl-omm, fl-embriju, fil-fetu, jew teratoġeniċità.

Potenzjal Mutaġeniku

Aprotinin ta' rispons mutaġeniku negattiv fis-sistema tal-ħsara tad-DNA ta' Salmonella/mikrosomi u *B. subtilis*.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.2 Inkompatibilitajiet

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Prodotti mediċinali li jgħataw b'mod parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal xi frak u bidla fil-kulur qabel ma jingħataw. Jekk jifdal xi soluzzjoni m'għandhiex tinżamm biex tintuża aktar tard.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

[Isem u indirizz]

<{ telefon} >

<{ fax} >

<{ e-mail} >

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

<Prodott mediċinali li fih aprotinin>

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib/kirurgu li se jagħtik <prodott mediċinali li fih Aprotinin>.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum <prodott mediċinali li fih Aprotinin> u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata <prodott mediċinali li fih Aprotinin>
3. Kif għandek tuża <prodott mediċinali li fih Aprotinin>
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen <prodott mediċinali li fih Aprotinin>
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum <prodott mediċinali li fih Aprotinin> u għalxiex jintuża

<prodott mediċinali li fih Aprotinin> jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha anti-fibrinolitici, i.e. mediċini biex jipprevjenu telf ta' demm.

<prodott mediċinali li fih Aprotinin> jista' jgħin inaqas l-ammont ta' telf ta' demm li jkollok matul u wara kirurgija tal-qalb. Jintuża wkoll biex inaqas il-ħtieġa ta' trasfużjoni tad-demm waqt u wara kirurgija tal-qalb. It-tabib/kirurgu tiegħek iddeċieda li inti tibbenefika minn kura bi <prodott mediċinali li fih Aprotinin> għaliex għandek riskju akbar ta' telf ta' demm maġġuri peress li se tagħmel operazzjoni tal-bypass tal-qalb bl-użu ta' ċirkolazzjoni barra l-ġisem (magna tal-qalb u tal-pulmun).

It-tabib tiegħek se jagħtik aprotinin wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji u r-riskji, u disponibbiltà ta' kura alternattiva.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata <prodott mediċinali li fih Aprotinin>

M'għandekx tingħata <prodott mediċinali li fih Aprotinin>

- jekk inti **allergiku għal <prodott mediċinali li fih Aprotinin>** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk hemm disponibbli test **positiv ta' antikorpi IgG speċifiċi għal aprotinin**, li juri żjieda fir-riskju ta' reazzjoni allergika għal <prodott mediċinali li fih Aprotinin>.
- jekk qabel il-kura ma jkunx possibbli test ta' antikorpi IgG speċifiċi għal aprotinin u int irċevejt jew tissuspetta li rċevejt <prodott mediċinali li fih Aprotinin> fl-aħħar 12-il xahar.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tirċievi <prodott mediċinali li fih Aprotinin>.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi wiehed minn dawn japplikaw għalik, biex jgħinuh jew jgħinuha jiddeċiedi/tiddeċiedi jekk <prodott mediċinali li fih Aprotinin> hux xierqa għalik:

- **Il-kliewi tiegħek ma jaħdmux sew.** Jekk għandek problemi tal-kliewi <prodott mediċinali li fih Aprotinin> għandu jintuża biss jekk it-tabib/kirurgu tiegħek iħoss li se jkun ta' benefiċċju.
- **Jekk irċevejt jew tissuspetta li rċevejt aprotinin jew fibrin sealants li fihom aprotinin fl-aħħar 12-il xahar.**

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk <prodott mediċinali li fih Aprotinin> hux xierqa għalik jew le.

<prodott mediċinali li fih Aprotinin> se jingħata biss jekk it-tabib tiegħek għamel **testijiet tad-demmm minn qabel** biex jiċċekkja jekk hux adattat (eż. test xieraq ta' antikorpi IgG speċifiċi għal aprotinin), inkella mediċini oħra għandhom mnejn ikunu għażla aħjar għalik.

Inti ser tiġi ssorveljat b'attenzjoni għal kwalunkwe reazzjoni allergika għall-mediċina u t-tabib/kirurgu tiegħek ser jikkura kull sintomu li jista' jkollok. Kura standard ta' emerġenza għal reazzjonijiet allergiċi severi għandha tkun disponibbli minnufih waqt kura bi <prodott mediċinali li fih Aprotinin>.

Tfal u adoloxxenti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' <prodott mediċinali li fih Aprotinin> fi tfal b'età inqas minn 18-il sena ma għewx stabbiliti.

Mediċini oħra u <prodott mediċinali li fih Aprotinin>

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċina oħra.

Għandek speċifikament tgħid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu:

- mediċini użati biex iħollu emboli tad-demmm, bħal streptokinase, urokinase, alteplase (r-tPA)
- aminoglycosides (antibijotiċi, mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet)

Huwa rrakkomandat li flimkien ma' prodott mediċinali li fih Aprotinin, it-tabib/kirurgu tiegħek għandhom jagħtu wkoll heparin (mediċina li tintuża biex tipprevjeni emboli tad-demmm), qabel u matul l-operazzjoni. It-tabib tiegħek se jevalwa d-doża ta' heparin ibbażat fuq riżultati ta' testijiet tad-demmm tiegħek.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tingħata din il-mediċina. Jekk inti tqila jew qed tredda' <prodott mediċinali li fih Aprotinin> għandu jintuża biss jekk it-tabib/kirurgu tiegħek jsib li jkun ta' benefiċċju. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskji u l-benefiċċji tal-użu ta' din il-mediċina.

3. Kif għandek tuża <prodott mediċinali li fih Aprotinin>

Għall-pazjenti adulti huwa rrakkomandat il-kors ta' dożaġġ li ġej:

Se tircievi ammont żgħir ta' <prodott mediċinali li fih Aprotinin> (1 ml) qabel tibda l-operazzjoni, biex jiġi ttestjat jekk intix allergiku għall-prodott mediċinali li fih Aprotinin. 15-il minuta qabel id-doża prova ta' <prodott mediċinali li fih Aprotinin> jistgħu jingħataw mediċini użati biex jipprevjenu s-sintomi ta' allergija (antagonist ta' H₁ u antagonist ta' H₂).

Jekk m'hemm l-ebda sinjali ta' allergija, se tingħata 100-200 ml <prodott mediċinali li fih Aprotinin> fuq medda ta' 20 sa 30 minuta, segwit minn 25-50 ml kull siegħa (massimu 5 - 10 ml/min) sat-tmiem tal-operazzjoni.

B'mod ġenerali, mhux se tingħata aktar minn 700 ml ta' <prodott mediċinali li fih Aprotinin> fi kwalunkwe ħin.

M'hemmx rakkomandazzjonijiet speċjali tad-doża għall-pazjenti anzjani jew pazjenti b'funzjoni tal-kliewi batuta.

<prodott mediċinali li fih Aprotinin> normalment jingħatalek waqt li tkun mimdud permezz ta' injezzjoni bil-mod jew infużjoni (permezz ta' 'dripp') permezz ta' kateter ġewwa vina kbira fil-ġisem tiegħek.

Jekk tingħata <prodott mediċinali li fih Aprotinin> aktar mid-doża rakkomandata

M'hemm l-ebda sustanza speċifika biex tikkontrobatti l-effetti ta' <prodott mediċinali li fih Aprotinin>

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulħadd.

Għalkemm reazzjonijiet allergiċi huma rari f'pazjenti li jirċievu <prodott mediċinali li fih Aprotinin> għall-ewwel darba, pazjenti li jingħataw <prodott mediċinali li fih Aprotinin> aktar minn darba jista' jkollhom ċans akbar ta' reazzjoni allergiċa. Is-sintomi ta' reazzjoni allergiċa jistgħu jinkludu:

- **diffikultajiet biex tieġu n-nifs**
- **tnaqqis fil-pressjoni**
- **ħakk, raxx u ħorriqija**
- **tħossok imdardar**

Jekk xi wieħed minn dawn iseħħu waqt l-għoti ta' <prodott mediċinali li fih Aprotinin> it-tabib/kirurgu tiegħek se jwaqqaf il-kura b'din il-mediċina.

Effetti sekondarji oħra huma:

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa pazjent wieħed minn kull 100

- ugiġh fis-sider (*iskemija mijokardijaka, okklużjoni koronarja / trombożi*), attakk tal-qalb (*infart mijokardijaku*)
- tnixxija ta' fluwidu tal-qalb fil-kavità tal-ġisem tal-madwar (*effużjoni perikardjali*)
- embolu ta' demm (*trombożi*)
- marda tal-kliwi (*insuffiċjenza akuta tal-kliwi, nekrosi tat-tubi tal-kliwi*)
- tgħaddi anqas awrina minn normal

Rari: jistgħu jaffettwaw sa pazjent wieħed minn kull 1,000

- embolu tad-demm fil-kanali tad-demm (*arterji*)
- reazzjoni allergiċa severa (*reazzjoni anafilattika / anafilaktoġda*)

Rari ħafna: jistgħu jaffettwaw sa pazjent wieħed minn kull 10,000

- nefha fil jew madwar il-post tal-injezzjoni (reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni u tal-infużjoni, (*trombo-)* *flebite* fis-sit tal-infużjoni)
- embolu tad-demm fil-pulmun (*emboliżmu fil-pulmun*)
- disturb sever fit-tagħqid tad-demm li jirriżulta fi ħsara fit-tessut u fsada (*koagulazzjoni disseminata intravaskulari*)
- id-demm ma jagħqadx b'mod normali (*koagulopatija*)
- xokk allergiċu sever (*xokk anafilattiku*), b'potenzjal ta' periklu għall-ħajja

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

5. Kif taħžen <prodott mediċinali li fih Aprotinin>

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih <prodott mediċinali li fih Aprotinin>

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Kif jidher <prodott mediċinali li fih Aprotinin> u l-kontenut tal-pakkett

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{ Isem u indirizz }

< { telefon } >

< { fax } >

< { e-mail } >

Dan il-fuljett kien rivedut l-añhar f' <{XX/SSSS}> <{xahar SSSS}>

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]