

Allegato III

Testo proposto per il riassunto delle caratteristiche del prodotto e per il foglio illustrativo

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO
E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Medicinale contenente aprotinina
[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

3. FORMA FARMACEUTICA

[Completare con i dati nazionali]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'aprotinina è indicata, a scopo profilattico, per ridurre le perdite ematiche e le trasfusioni di sangue, esclusivamente nei pazienti adulti ad alto rischio di perdite ematiche importanti, sottoposti a bypass cardiopolmonare isolato (cioè a bypass delle arterie coronarie non associato a un altro intervento di chirurgia cardiovascolare).

L'aprotinina dev'essere utilizzata solo dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi, considerando la disponibilità di opzioni terapeutiche alternative (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Un idoneo test sugli anticorpi IgG specifici anti-aprotinina può essere preso in considerazione prima della somministrazione di aprotinina (vedere paragrafo 4.3).

Adulti:

A causa del rischio di reazioni allergiche/anafilattiche, a tutti i pazienti dev'essere somministrata una dose di prova di 1 ml (10.000 KIU) almeno 10 minuti prima della dose rimanente. In assenza di reazioni, in risposta alla dose di prova di 1 ml, può essere somministrata la dose terapeutica. Quindici minuti prima della dose di prova di aprotinina possono essere somministrati un antagonista H₁ e un antagonista H₂. In ogni caso devono essere prontamente disponibili le misure d'emergenza standard per il trattamento delle reazioni anafilattiche ed allergiche (vedere paragrafo 4.4).

Somministrare una dose di carico di 1-2 milioni di KIU come iniezione endovenosa lenta o infusione di 20-30 minuti dopo l'induzione dell'anestesia e prima della sternotomia. Altri 1-2 milioni di KIU devono essere aggiunti alla soluzione di adescamento della pompa della macchina cuore-polmoni. Per evitare incompatibilità fisiche tra aprotinina ed eparina in occasione dell'aggiunta alla soluzione di adescamento della pompa, ciascun agente dev'essere aggiunto durante il ricircolo della soluzione di adescamento, per garantire una diluizione idonea prima della miscela con l'altro componente. L'infusione iniziale in bolo è seguita da un'infusione continua di 250.000-500.000 KIU per ora, fino al termine dell'intervento.

In linea generale, la quantità totale di aprotinina somministrata per ciclo di trattamento non deve superare i 7 milioni di KIU.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

Compromissione renale

L'esperienza clinica disponibile indica che i pazienti con ridotta funzione renale non necessitano di particolare aggiustamento delle dosi .

Compromissione epatica

Non sono disponibili dei dati sulle raccomandazioni da adottarsi nei pazienti con *compromissione epatica*.

Anziani

In base a quanto segnalato, nell'esperienza clinica non sono state riscontrate differenze in merito alla risposta al medicinale da parte dei pazienti anziani.

Modo di somministrazione

L'aprotinina deve essere infusa attraverso un catetere venoso centrale. Lo stesso lume non deve essere utilizzato per la somministrazione di qualsiasi altro medicinale. Se si utilizza un catetere centrale multilume, un catetere distinto non è necessario.

L'aprotinina deve essere somministrata esclusivamente al paziente in posizione supina e lentamente (al massimo 5-10 ml/min), come iniezione endovenosa o breve infusione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

I pazienti positivi al test degli anticorpi IgG specifici anti-aprotinina presentano un rischio aumentato di reazioni anafilattiche durante il trattamento con aprotinina. Pertanto, la somministrazione di aprotinina è controindicata in questi pazienti.

Qualora non sia possibile effettuare il test degli anticorpi IgG specifici anti-aprotinina prima del trattamento, la somministrazione di aprotinina è controindicata nei pazienti con sospetta esposizione nei 12 mesi precedenti, compresa l'esposizione a colle di fibrina contenenti aprotinina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'aprotinina non dev'essere utilizzata quando il bypass coronarico (CABG) venga associato ad un altro intervento cardiovascolare, in quanto il rapporto rischio beneficio dell'aprotinina in altre procedure cardiovascolari non è stato determinato.

Monitoraggio di laboratorio del trattamento anticoagulante durante il bypass cardiopolmonare

L'aprotinina non è un risparmiatore di eparina ed è importante proseguire un idoneo trattamento anticoagulante con eparina durante la terapia con aprotinina. Nei pazienti trattati con aprotinina ci si attendono aumenti del tempo di tromboplastina parziale (*partial thromboplastin time*, PTT) e del tempo di coagulazione attivato con celite (*celite activated clotting time*, celite ACT) durante e nelle ore successive all'intervento. **Il tempo di tromboplastina parziale (PTT) non deve quindi essere utilizzato per il mantenimento di un idoneo trattamento anticoagulante con eparina. Nei pazienti sottoposti a bypass cardiopolmonare sotto terapia con aprotinina si raccomanda di utilizzare uno dei tre metodi seguenti per mantenere un idoneo trattamento anticoagulante: tempo di coagulazione attivato (ACT), eparina a dosi fisse o titolazione dell'eparina (vedere di seguito). Se si utilizza il tempo di coagulazione attivato (ACT) per il mantenimento di un idoneo trattamento anticoagulante, in presenza di aprotinina si consigliano un ACT con celite minimo di 750 secondi o un ACT con caolino minimo di 480 secondi, indipendentemente dagli effetti dell'emodiluizione e dell'ipotermia.**

Nota aggiuntiva sull'uso con la circolazione extracorporea

Nei pazienti sottoposti a bypass cardiopolmonare sotto terapia con aprotinina si raccomanda di utilizzare uno dei tre metodi seguenti per mantenere un idoneo trattamento anticoagulante:

- Tempo di coagulazione attivato (ACT)

L'ACT è un test della coagulazione non standardizzato e le diverse metodiche sono influenzate in misura differente dalla presenza di aprotinina. Inoltre, il test risulta influenzato da effetti di diluizione variabili e dalla temperatura in corso di bypass cardiopolmonare. È stato osservato che, in presenza di aprotinina, gli ACT basati sul caolino non aumentano nella stessa misura degli ACT basati su terra di diatomee (celite). Mentre i protocolli variano, in presenza di aprotinina si consigliano un ACT con celite minimo di 750 secondi o un ACT con caolino minimo di 480 secondi, indipendentemente dagli effetti dell'emodiluizione e dell'ipotermia. Consultare il produttore del test ACT in merito all'interpretazione del saggio in presenza di aprotinina.

- Eparina a dosi fisse

La somma della dose di carico standard di eparina, somministrata prima della cannulazione cardiaca, e della quantità di eparina aggiunta al volume di adescamento del circuito di bypass cardiopolmonare deve ammontare ad almeno 350 UI/kg. Un'ulteriore dose fissa di eparina dev'essere somministrata sulla base del peso corporeo del paziente e della durata del bypass cardiopolmonare.

- Determinazione dei livelli di eparina

Per misurare i livelli di eparina può essere utilizzata la titolazione con protamina, un metodo non influenzato dalla presenza di aprotinina. Prima della somministrazione di aprotinina, per stabilire la dose di carico di eparina, deve essere determinato il profilo dose-risposta dell'eparina tramite titolazione con protamina. Dosi supplementari di eparina devono essere somministrate in base ai livelli di eparina misurati tramite titolazione con protamina. Durante il bypass, i livelli di eparina non devono scendere sotto i 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) o sotto il livello indicato dal profilo dose-risposta dell'eparina determinato prima della somministrazione di aprotinina.

Nei pazienti trattati con aprotinina, la neutralizzazione dell'eparina da parte della protamina dopo il termine del bypass cardiopolmonare dev'essere basata su una percentuale fissa dell'eparina somministrata o controllata con il metodo della titolazione con protamina.

Importante: l'aprotinina non è un risparmiatore di eparina.

Conservazione dell'impianto

Il sangue prelevato dalla linea centrale d'infusione dell'aprotinina non dev'essere utilizzato per la conservazione dell'impianto.

Riesposizione all'aprotinina

La somministrazione di aprotinina, soprattutto nei pazienti che hanno ricevuto aprotinina in passato (comprese le colle di fibrina contenenti aprotinina), richiede un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio a causa della possibilità di reazione allergica (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Benché la maggior parte dei casi di anafilassi si verifichi in occasione di una riesposizione entro i primi 12 mesi, sono stati segnalati casi isolati di anafilassi occorsi in caso di riesposizione dopo più di 12 mesi. Durante il trattamento con aprotinina devono essere prontamente disponibili le misure d'emergenza standard per il trattamento delle reazioni allergiche/anafilattiche.

Determinazione della potenzialità di reazioni allergiche

Tutti i pazienti trattati con aprotinina devono, innanzitutto, ricevere una dose di prova per determinare il rischio di reazioni allergiche (vedere paragrafo 4.2). La dose di prova di aprotinina dev'essere somministrata esclusivamente se sono disponibili le strutture e l'equipaggiamento idoneo per il trattamento delle reazioni anafilattiche acute.

Compromissione renale

I risultati di studi osservazionali recenti indicano che l'aprotinina può indurre compromissione renale, in particolare nei pazienti con compromissione renale preesistente. Un'analisi congiunta di tutti gli studi controllati con placebo, condotti in pazienti sottoposti a bypass delle arterie coronarie (*coronary artery bypass graft*, CABG) ha dimostrato aumenti dei valori di creatinina sierica superiori a 0,5 mg/dl oltre il basale nei pazienti sotto terapia con aprotinina (vedere paragrafo 5.1). È quindi opportuna un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio prima della somministrazione di aprotinina ai pazienti con compromissione renale preesistente o con fattori di rischio (come il trattamento concomitante con aminoglicosidi).

Un aumento dell'insufficienza renale e della mortalità in confronto ai controlli storici della stessa età è stato segnalato nei pazienti trattati con aprotinina sottoposti a bypass cardiopolmonare con arresto circolatorio in ipotermia profonda durante l'intervento sull'aorta toracica. Dev'essere garantito un trattamento anticoagulante adeguato con eparina (vedere anche sopra).

Mortalità

Le informazioni sulla mortalità ottenute negli studi clinici randomizzati sono riportate al paragrafo 5.1.

Un'associazione tra l'uso di aprotinina e un aumento della mortalità è stato segnalato in alcuni studi osservazionali non randomizzati (Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008), mentre in altri studi non randomizzati tale associazione non è stata riscontrata (Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). In questi studi, l'aprotinina è stata generalmente somministrata a pazienti portatori di più fattori di rischio per un aumento della mortalità preoperatoria in confronto ai pazienti inclusi negli altri gruppi di trattamento. Nella maggior parte degli studi non è stato sufficientemente tenuto conto di questa differenza al basale dei fattori di rischio e degli effetti di tali fattori di rischio sui risultati. Pertanto, la possibilità d'interpretazione di questi studi osservazionali è limitata e un'associazione tra l'uso di aprotinina e un aumento della mortalità non può essere né confermata, né esclusa. L'aprotinina deve, quindi, essere utilizzata solo come autorizzato negli interventi di CABG isolato, dopo un'attenta riflessione sui potenziali rischi e benefici.

In una pubblicazione di Fergusson et al. 2008 sono stati analizzati i dati di uno studio controllato randomizzato, *Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART)*, ed è stata osservata una percentuale maggiore di mortalità nei pazienti trattati con aprotinina in confronto ai soggetti trattati con acido tranexamico o acido aminocaproico. Tuttavia, a causa di vari deficit metodologici, non è possibile trarre conclusioni certe sui rischi cardiovascolari sulla base dei risultati dello studio BART.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'aprotinina possiede un effetto inibitorio dose-dipendente sull'azione degli agenti trombolitici come streptochinasi, urochinasi e alteplasi (r-tPA).

L'aprotinina può indurre compromissione renale, in particolare nei pazienti con compromissione renale preesistente. Gli aminoglicosidi sono un fattore di rischio per la compromissione renale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono studi adeguati e ben controllati riguardanti le donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti teratogeni o altri effetti embriotossici da parte dell'aprotinina.

L'aprotinina dev'essere utilizzata per l'intera durata della gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio. In caso di gravi reazioni avverse al farmaco (come reazione anafilattica, arresto cardiaco ecc.) e delle misure terapeutiche conseguenti, per la valutazione del rapporto rischio/beneficio devono essere tenuti in considerazione gli eventuali danni arrecati al feto.

Allattamento

Non è noto se aprotinina sia escreta nel latte materno. Tuttavia, poiché l'aprotinina non è biodisponibile dopo somministrazione orale, non si prevede alcun effetto sistemico nel bambino allattato da parte del medicinale eventualmente presente nel latte materno.

Fertilità

Non vi sono studi idonei e ben controllati sulla fertilità negli uomini o nelle donne.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza dell'aprotinina è stata determinata in più di quarantacinque studi di fase II e fase III, comprendenti oltre 3.800 pazienti esposti all'aprotinina. Complessivamente, circa l'11 % dei pazienti trattati con aprotinina ha manifestato reazioni avverse. La reazione avversa più grave è stata l'infarto miocardico. Le reazioni avverse devono essere interpretate nel contesto chirurgico.

Riassunto tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco (*adverse drug reactions, ADR*), basate su tutti gli studi clinici controllati con placebo condotti con aprotinina e classificate secondo le categorie di frequenza CIOMS III (aprotinina n=3.817 e placebo n=2.682; dati aggiornati ad aprile 2005) sono riportate nella tabella seguente.

Le frequenze sono definite come segue:

Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Molto raro: $< 1/10.000$

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Classificazione standard per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica Reazione anafilattica / anafilattoide	Shock anafilattico (potenzialmente fatale)
Patologie del sistema emolinfopoietico				Coagulazione intravascolare disseminata Coagulopatia
Patologie cardiache		Ischemia miocardica Occlusione / trombosi coronarica Infarto miocardico Effusione pericardica		
Patologie vascolari		Trombosi	Trombosi arteriosa (e sue manifestazioni organo-specifiche che possono presentarsi negli organi vitali come rene, polmone o cervello)	Embolia polmonare
Patologie renali e urinarie		Oliguria, insufficienza renale acuta, necrosi tubulare renale		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Reazioni della sede di iniezione e infusione Flebite o tromboflebite della sede di infusione

- Le ADR segnalate nei rapporti *post-marketing* sono riportate in **grassetto e corsivo**

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni allergiche/anafilattiche sono rare nei pazienti mai esposti in precedenza all'aprotinina. In caso di riesposizione, l'incidenza di reazioni allergiche/anafilattiche può raggiungere il cinque per cento. Una rassegna retrospettiva mostra che l'incidenza di reazioni allergiche/anafilattiche dopo riesposizione aumenta in caso di riesposizione entro 6 mesi dopo la somministrazione iniziale (5,0 % per le riesposizioni entro 6 mesi e 0,9 % per le riesposizioni dopo più di 6 mesi). Una rassegna retrospettiva indica che l'incidenza delle reazioni anafilattiche gravi all'aprotinina può aumentare ulteriormente se i pazienti vengono riesposti più di due volte entro 6 mesi. Anche se una seconda esposizione all'aprotinina

è stata tollerata senza alcuna sintomatologia, una somministrazione successiva può indurre gravi reazioni allergiche o shock anafilattico, in casi molto rari con esito fatale.

I sintomi delle reazioni allergiche/anafilattiche possono comprendere i seguenti:

Apparato respiratorio: asma (bronicospasmo)

Apparato cardiovascolare: ipotensione

Cute e annessi cutanei: prurito, eruzione cutanea, orticaria

Apparato digerente: nausea

Qualora si verifichi una reazione allergica durante l'iniezione o l'infusione, la somministrazione dev'essere arrestata immediatamente. Può essere necessario un trattamento standard d'emergenza con adrenalina/epinefrina, ripristino della volemia e corticosteroidi.

Apparato cardiovascolare

Nell'analisi congiunta di tutti gli studi clinici controllati con placebo, l'incidenza d'infarto miocardico (IM) segnalato dagli sperimentatori nei pazienti trattati con aprotinina è stata del 5,8 % in confronto al 4,8 % nei pazienti trattati con placebo, con una differenza dello 0,98 % tra i gruppi (aprotinina n=3.817 e placebo n=2.682; dati aggiornati ad aprile 2005).

In alcuni studi è stata osservata una tendenza all'aumento dell'incidenza di IM in associazione all'aprotinina, mentre altri studi hanno mostrato un'incidenza minore in confronto al placebo.

Mortalità

Per il rischio di mortalità associato all'uso di aprotinina, vedere paragrafo 4.4.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è alcun antidoto specifico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, inibitori delle proteinasi, codice ATC: B02AB01

Aprotinina è un inibitore delle proteasi ad ampio spettro, con proprietà antifibrinolitiche. Tramite la formazione di complessi stechiometrici reversibili enzima-inibitore, l'aprotinina agisce da inibitore degli enzimi umani tripsina, plasmina, callicreina plasmatica e callicreina tissutale, con conseguente inibizione della fibrinolisi.

Inoltre, inibisce l'attivazione della coagulazione attraverso la fase di contatto, che avvia la coagulazione e promuove la fibrinolisi.

I dati degli studi globali controllati contro placebo nei pazienti sottoposti a bypass delle arterie coronarie (CABG) hanno mostrato che l'incidenza degli aumenti della creatinina sierica >0,5 mg/dl oltre i livelli pretrattamento è stata statisticamente maggiore, pari al 9,0 % (185/2.047), nel gruppo di aprotinina a dose piena in confronto al 6,6 % (129/1.957) nel gruppo placebo, con un *odds ratio* di 1,41 (1,12-1,79). Nella maggior parte dei casi, la compromissione renale postoperatoria è stata non grave e reversibile. L'incidenza degli aumenti della creatinina sierica >2,0 mg/dl oltre il basale è stata simile (1,1 % vs. 0,8 %) nei gruppi trattati con aprotinina a dosi piene e con placebo, con un *odds ratio* di 1,16 (0,73-1,85) (vedere paragrafo 4.4).

La mortalità intraospedaliera negli studi clinici randomizzati è riassunta nella tabella sottostante.

Mortalità intraospedaliera negli studi clinici randomizzati (popolazione: tutti i pazienti CABG complessivi valutabili in termini di sicurezza)

Popolazione	Aprotinina a piene dosi		Placebo		Odds ratio (IC 95 %)
	n/N	%	n/N	%	
Tutti i CABG	65/2.249	2,9	55/2.164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
CABG primario	36/1.819	2,0	39/1.785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
CABG ripetuto	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo iniezione endovenosa, l'aprotinina si distribuisce rapidamente nell'intero spazio extracellulare, con conseguente riduzione iniziale della concentrazione di aprotinina plasmatica con un'emivita di 0,3-0,7 ore. Più tardi (cioè oltre le 5 ore post-dose), si osserva una fase d'eliminazione terminale con un'emivita di circa 5-10 ore.

Probabilmente, la placenta non è completamente impermeabile all'aprotinina, ma la permeazione appare molto lenta.

Metabolismo, eliminazione ed escrezione

La molecola di aprotinina è metabolizzata a peptidi più corti o aminoacidi da parte dell'attività lisosomiale renale. Nell'uomo, l'escrezione urinaria di aprotinina attiva ammonta a meno del 5 % della dose. Dopo un'iniezione di ¹³¹I-aprotinina, i volontari sani hanno escreto entro 48 ore il 25-40 % della sostanza marcata in forma di metaboliti nelle urine. Tali metaboliti erano privi di attività inibitoria sugli enzimi.

Non sono disponibili studi di farmacocinetica nei pazienti con insufficienza renale terminale. Gli studi nei pazienti con compromissione renale non hanno evidenziato alterazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti o effetti indesiderati palesi. Un particolare aggiustamento della dose non è giustificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

In ratti, cavie, conigli e cani, dosi elevate (>150.000 KIU/kg) iniettate rapidamente hanno causato una riduzione della pressione arteriosa di entità variabile, risoltasi rapidamente.

Tossicità della riproduzione

Negli studi condotti nel ratto per via endovenosa, dosi giornaliere massime di 80.000 KIU/kg non hanno indotto tossicità materna, embrionale o fetale. Dosi giornaliere massime di 100.000 KIU/kg non hanno interferito con la crescita e lo sviluppo della prole e dosi di 200.000 KIU/kg/die non sono state teratogene. Nel coniglio, dosi endovenose giornaliere di 100.000 KIU/kg non hanno indotto tossicità materna, embrionale o fetale o teratogenicità.

Potenziale mutageno

Aprotinina ha fornito una risposta mutagenica negativa nei test dei danni del DNA Salmonella/microsomi e *B. subtilis*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

[Completare con i dati nazionali]

6.2 Incompatibilità

[Completare con i dati nazionali]

6.3 Periodo di validità

[Completare con i dati nazionali]

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Completare con i dati nazionali]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Completare con i dati nazionali]

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, i medicinali parenterali devono essere ispezionati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e di alterazioni del colore. Gli eventuali residui della soluzione non devono essere conservati per essere utilizzati in un secondo momento.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Medicinale contenente aprotinina

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

Aprotinina

Legga attentamente questo foglio prima di che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico/chirurgo che le somministra Medicinale contenente aprotinina.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Medicinale contenente aprotinina e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Medicinale contenente aprotinina
3. Come prendere Medicinale contenente aprotinina
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Medicinale contenente aprotinina
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Medicinale contenente aprotinina e a che cosa serve

Medicinale contenente aprotinina appartiene ad un gruppo di medicinali denominati antifibrinolitici, cioè medicinali che prevengono le perdite di sangue.

Medicinale contenente aprotinina può aiutare a ridurre le perdite di sangue durante e dopo un intervento chirurgico sul cuore. Inoltre, viene utilizzato per ridurre la necessità di una trasfusione di sangue durante e dopo un intervento chirurgico sul cuore. Il medico/chirurgo ha deciso che lei può trarre beneficio dal trattamento con Medicinale contenente aprotinina perché ha un rischio aumentato di abbondanti perdite di sangue, in quanto sarà sottoposto a un intervento di bypass cardiaco con circolazione extracorporea (macchina cuore-polmoni).

Il medico le somministrerà l'aprotinina dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi, considerando anche i trattamenti alternativi disponibili.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Medicinale contenente aprotinina

Non deve ricevere Medicinale contenente aprotinina

- se è **allergico a Medicinale contenente aprotinina** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se esiste un **test positivo per gli anticorpi IgG specifici anti-aprotinina**, che indica un aumento del rischio di reazione allergica a Medicinale contenente aprotinina.
- se non è possibile effettuare il test degli anticorpi IgG specifici anti-aprotinina prima del trattamento e se lei ha ricevuto o sospetta di aver ricevuto Medicinale contenente aprotinina nei 12 mesi precedenti.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Medicinale contenente aprotinina.

Informi il medico nei casi seguenti, in modo che possa stabilire se Medicinale contenente aprotinina è adatto a lei:

- **se i suoi reni non funzionano correttamente.** Se ha problemi ai reni, Medicinale contenente aprotinina dev'essere utilizzato solo se il medico/chirurgo lo ritiene opportuno.

- **se ha ricevuto o sospetta di aver ricevuto aprotinina o colle di fibrina contenenti aprotinina nei 12 mesi precedenti.**

Se uno di questi casi la riguardano, il medico deciderà se Medicinale contenente aprotinina è adatto a lei o meno.

Medicinale contenente aprotinina le verrà somministrato solo se il medico avrà effettuato **in precedenza** determinate **analisi del sangue**, per verificare che lei sia idoneo a riceverlo (ad esempio un test sugli anticorpi IgG specifici anti-aprotinina); in caso contrario, altri medicinali potrebbero essere più adatti a lei.

Lei verrà tenuto sotto stretto controllo in merito a qualsiasi reazione allergica al medicinale e il medico/chirurgo tratterà qualsiasi sintomo che lei possa manifestare. Durante il trattamento con Medicinale contenente aprotinina devono essere prontamente disponibili le misure d'emergenza standard per il trattamento delle reazioni allergiche gravi.

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di Medicinale contenente aprotinina nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

Altri medicinali e Medicinale contenente aprotinina

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi espressamente il medico se assume:

- medicinali utilizzati per dissolvere i coaguli di sangue, come streptochinasi, urochinasi, alteplasi (r-tPA)
- aminoglicosidi (antibiotici, medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni)

Il medico/chirurgo deve somministrarle eparina (un medicinale utilizzato per prevenire i coaguli di sangue) prima e durante l'intervento, in aggiunta a Medicinale contenente aprotinina. Il medico determinerà la dose di eparina sulla base dei risultati delle analisi del sangue.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con il latte materno chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale. Se è in corso una gravidanza o se sta allattando, Medicinale contenente aprotinina dev'essere utilizzato solo se il medico/chirurgo lo ritiene opportuno. Il medico discuterà con lei dei rischi e dei benefici dell'uso di questo medicinale.

3. Come prendere Medicinale contenente aprotinina

Per i pazienti adulti si raccomanda il seguente regime posologico:

Lei riceverà una piccola quantità di Medicinale contenente aprotinina (1 ml) prima dell'inizio dell'intervento, per verificare se è allergico a Medicinale contenente aprotinina. Quindici minuti prima della dose di prova di Medicinale contenente aprotinina possono essere somministrati medicinali utilizzati per prevenire i sintomi dell'allergia (un antagonista H₁ ed un antagonista H₂).

Se non si osservano segni di allergia, lei riceverà 100-200 ml di Medicinale contenente aprotinina nell'arco di 20-30 minuti, seguiti da 25-50 ml per ora (al massimo 5-10 ml/min) fino al termine dell'intervento.

In linea generale, non riceverà più di 700 ml di Medicinale contenente aprotinina in una volta.

Non esistono particolari raccomandazioni per la dose nei pazienti anziani od in pazienti con ridotta funzionalità renale.

Medicinale contenente aprotinina viene abitualmente somministrato al paziente coricato tramite una lenta iniezione o infusione ("gocciolamento") per mezzo di un catetere posizionato in una grande vena del corpo.

Se riceve una dose di Medicinale contenente aprotinina superiore alla dose raccomandata

Non esiste alcuna sostanza specifica in grado di contrastare gli effetti di Medicinale contenente aprotinina.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Mentre le reazioni allergiche sono rare nei pazienti che ricevono Medicinale contenente aprotinina per la prima volta, i pazienti che ricevono Medicinale contenente aprotinina più di una volta possono avere maggiori probabilità di sviluppare una reazione allergica. I sintomi di una reazione allergica possono comprendere:

- **difficoltà a respirare**
- **pressione arteriosa ridotta**
- **prurito, eruzione cutanea e orticaria**
- **nausea**

Qualora si manifesti uno qualsiasi di questi sintomi durante la somministrazione di Medicinale contenente aprotinina, il medico/chirurgo interromperà il trattamento con questo farmaco.

Altri effetti indesiderati:

Non comune: (può colpire fino a 1 paziente su 100)

- dolore al torace (*ischemia miocardica, occlusione / trombosi coronarica*), attacco di cuore (*infarto miocardico*)
- perdita di liquido cardiaco nella cavità circostante (*effusione pericardica*)
- coaguli di sangue (*trombosi*)
- malattia renale (*insufficienza renale acuta, necrosi tubulare renale*)
- escrezione di una quantità di urine inferiore alla norma

Raro: (può colpire fino a 1 paziente su 1.000)

- coaguli di sangue in determinati vasi sanguigni (*arterie*)
- grave reazione allergica, (*reazione anafilattica/anafilattoide*)

Molto raro: (può colpire fino a 1 paziente su 10.000)

- gonfiore in corrispondenza o in vicinanza della sede d'iniezione (reazioni della sede d'iniezione e d'infusione, (*flebite o tromboflebite* della sede di infusione)
- coaguli di sangue nei polmoni (*embolia polmonare*)
- grave disturbo della coagulazione del sangue che provoca danni ai tessuti e sanguinamento (*coagulazione intravascolare disseminata*)
- incapacità del sangue a coagulare normalmente (*coagulopatia*)
- grave shock allergico (*shock anafilattico*), potenzialmente fatale

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico.

5. Come conservare Medicinale contenente aprotinina

[Completare con i dati nazionali]

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Medicinale contenente aprotinina

[Completare con i dati nazionali]

Descrizione dell'aspetto di Medicinale contenente aprotinina e contenuto della confezione

[Completare con i dati nazionali]

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}> <{mese YYYY}>.

[Completare con i dati nazionali]