

## **Anexa III**

### **Textul propus pentru Rezumatul Caracteristicilor Produsului și Prospect**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI  
ȘI PROSPECTUL**

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

<Medicament pe bază de aprotinină>  
[Vezi Anexa I - a se completa la nivel național]

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

[A se completa la nivel național]

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

[A se completa la nivel național]

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Aprotinina este indicată pentru uz profilactic în scopul scăderii hemoragiei și a necesității transfuziilor de sânge, numai pentru pacienții adulți care prezintă risc crescut de hemoragie majoră, cărora li se efectuează o intervenție izolată de by-pass cardiopulmonar (adică intervenție de by-pass aorto-coronarian neasociată unei alte intervenții cardiovasculare).

Aprotinina trebuie utilizată numai după evaluarea cu atenție a beneficiilor și riscurilor și a faptului că sunt disponibile tratamente alternative (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Înainte de administrarea aprotininei (vezi pct. 4.3) trebuie luată în considerare efectuarea unui test adecvat pentru anticorpi IgG specifici aprotininei.

#### Adulți:

Din cauza riscului apariției unor reacții alergice/anafilactice, tuturor pacienților trebuie să li se administreze o doză test de 1 ml (10000 UIK), cu cel puțin 10 minute înainte de administrarea cantității rămase din doză. După administrarea fără evenimente a dozei test de 1 ml, poate fi administrată doza terapeutică. Cu 15 minute înainte de administrarea dozei test de aprotinină pot fi administrați un medicament antagonist H<sub>1</sub> și un medicament antagonist H<sub>2</sub>. În orice caz, trebuie să fie imediat disponibile tratamente standard de urgență pentru reacții anafilactice și alergice (vezi pct. 4.4).

O doză de încărcare de 1-2 milioane UIK se administrează sub formă de injecție intravenoasă sau perfuzie timp de 20-30 minute de la inducția anesteziei și înaintea sternotomiei. O cantitate suplimentară de 1-2 milioane UIK trebuie adăugată în amorsa pompei aparatului de by-pass cardio-pulmonar. Pentru a evita incompatibilitatea fizică a aprotininei și heparinei, la adăugarea soluției de amorsare a pompei, fiecare medicament trebuie adăugat în timpul recirculării amorsei pompei, pentru a se asigura diluarea adecvată înainte de amestecarea cu cealaltă componentă. Perfuzia în bolus inițială este urmată de administrarea unei perfuzii continue de 250000-500000 UIK pe oră, până la sfârșitul intervenției chirurgicale.

În general, cantitatea totală de aprotinină administrată într-o cură de tratament nu trebuie să depășească 7 milioane UIK.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

#### Insuficiență renală

Experiența clinică disponibilă sugerează că pacienții cu insuficiență renală nu necesită o ajustare specială a dozei.

#### Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date cu privire la dozele recomandate pentru pacienții cu insuficiență hepatică.

#### Vârștnici

Experiența clinică raportată nu a identificat diferențe între răspunsurile înregistrate la pacienții vârstnici.

#### Mod de administrare

Aprotinina trebuie administrată printr-un cateter venos central. Nu trebuie administrat niciun alt medicament prin același lumen. Când se utilizează un cateter central cu lumen multiplu, nu este necesară utilizarea unui cateter separat.

Aprotinina trebuie administrată numai pacienților aflați în clinostatism și trebuie administrată în ritm lent (maximum 5-10 ml/min) sub formă de injecție intravenoasă sau perfuzie scurtă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții cu rezultat pozitiv la testul pentru anticorpi IgG specifici aprotininei prezintă un risc crescut de reacție anafilactică în cazul tratamentului cu aprotinină. Prin urmare, administrarea aprotininei este contraindicată la acești pacienți.

În cazul în care nu este posibilă efectuarea unui test pentru anticorpi IgG specifici la aprotinină înainte de tratament, este contraindicată administrarea aprotininei la pacienții cu expunere anterioară, inclusiv la produsele care conțin substanțe de legare a fibrinei, în ultimele 12 luni, suspectată.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

**Aprotinina nu trebuie utilizată atunci când intervenția de BAC este asociată cu o altă intervenție cardiovasculară, deoarece raportul risc-beneficiu pentru utilizarea aprotininei în cazul altor proceduri cardiovasculare nu a fost stabilit.**

#### Monitorizarea în laborator a anticoagulării în timpul bypass-ului cardiopulmonar

Aprotinina nu este un medicament care reduce consumul de heparină, fiind importantă menținerea anticoagulării adecvate cu heparină pe durata terapiei cu aprotinină. Sunt de așteptat creșteri ale valorilor timpului parțial de tromboplastină (APTT) și ale timpului de coagulare activat de celite (Celite ACT) la pacienții tratați cu aprotinină, în timpul intervenției chirurgicale și în orele de după aceasta. **Prin urmare, în vederea menținerii anticoagulării adecvate cu heparină nu trebuie utilizat ca indicator timpul parțial de tromboplastină (APTT). La pacienții cărora li se efectuează bypass-ului cardiopulmonar în asociere cu tratament cu aprotinină, se recomandă una dintre următoarele trei metode pentru monitorizarea anticoagulării adecvate:**

**timpul de coagulare activat (ACT), dozarea fixă de heparină sau titrarea heparinei (vezi mai jos). Dacă se utilizează timpul de coagulare activat (ACT) pentru monitorizarea anticoagulării adecvate, se recomandă o valoare a celite ACT de minim 750 secunde sau a caolin ACT de minim 480 secunde, în prezența aprotininei, indiferent de efectele hemodiluției și hipotermiei.**

#### Notă suplimentară privind circulația extracorporală

La pacienții cărora li se efectuează bypass-ului cardiopulmonar în asociere cu tratament cu aprotinină, se recomandă una dintre următoarele metode pentru monitorizarea anticoagulării adecvate:

- Timpul de coagulare activat (ACT)

ACT nu este un test de coagulare standardizat, iar diferitele formule de testare sunt influențate de prezența aprotininei. Testul mai este influențat de efectele diluției variabile și de temperatura din timpul bypass-ului cardiopulmonar. S-a observat că aprotinina nu determină creșterea valorilor rezultatelor la testele ACT pe bază de caolin în aceeași măsură comparativ cu testele ACT pe bază de pământ diatomaceu (celite). Deși protocoalele variază, în prezența aprotininei se recomandă o valoare a celite ACT de minim 750 secunde sau a caolin ACT de minim 480 secunde, indiferent de efectele hemodiluției și hipotermiei. Consultați fabricantul testului ACT cu privire la interpretarea rezultatelor testării în prezența aprotininei.

- Dozare fixă de heparină

Doza standard de încărcare cu heparină, administrată înainte de cateterizarea cordului, plus cantitatea de heparină adăugată la volumul amorsei din circuitul bypass-ului cardiopulmonar

trebuie să reprezinte în total cel puțin 350 UI/kg. Trebuie să se administreze o cantitate suplimentară de heparină într-o schemă de dozaj cu doză fixă, în funcție de greutatea pacientului și durata intervenției chirurgicale de bypass cardiopulmonar.

- **Determinarea concentrațiilor de heparină**

Dozarea protaminei, o metodă care nu este afectată de aprotinină, poate fi utilizată pentru măsurarea concentrațiilor de heparină. Trebuie să se determine răspunsul la doza de heparină, evaluat prin dozarea protaminei, înainte de administrarea aprotininei, pentru a determina doza de încărcare cu heparină. Se administrează suplimentar heparină pe baza concentrațiilor de heparină măsurate prin dozarea protaminei. Nu trebuie permisă scăderea concentrațiilor de heparină sub 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) sau sub concentrația indicată la testarea răspunsului la doza de heparină efectuată înainte de administrarea aprotininei.

La pacienții tratați cu aprotinină, neutralizarea heparinei cu protamină după încheierea bypass-ului cardiopulmonar fie trebuie să se bazeze pe un raport fix față de cantitatea de heparină administrată, fie să fie controlată printr-o metodă de dozare a protaminei.

Important: aprotinina nu este un medicament care reduce consumul de heparină

#### Conservarea grefonului

Sângele recoltat prin cateterul central folosit pentru administrarea aprotininei nu trebuie utilizat pentru conservarea grefonului.

#### Expunerea repetată la aprotinină

Administrarea de aprotinină, în special la pacienții la care s-a administrat anterior aprotinină (inclusiv aprotinină din produsele care conțin substanțe de legare a fibrinei) necesită o evaluare risc/beneficiu atentă, deoarece poate apărea o reacție alergică (vezi pct. 4.3 și 4.8). Deși majoritatea cazurilor de anafilaxie apar în cazul repetării expunerii în primele 12 luni, există și rapoartări de cazuri unice de anafilaxie care au apărut la repetarea expunerii după mai mult de 12 luni.

Tratament standard de urgență pentru reacții alergice/anafilactice trebuie să fie disponibil în timpul tratamentului cu aprotinină.

#### Evaluarea potențialului de reacții alergice

Tuturor pacienților tratați cu aprotinină trebuie să li se administreze mai întâi o doză de test, pentru a evalua posibilitatea unor reacții alergice (vezi pct. 4.2). Doza de test de aprotinină se administrează numai când sunt disponibile la fața locului facilități și echipamente pentru gestionarea reacțiilor anafilactice acute.

#### Insuficiență renală

Rezultatele din studii observaționale recente indică faptul că aprotinina poate determina disfuncție renală, în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. O analiză globală a tuturor studiilor placebo controlate la pacienți cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală de bypass aorto-coronarian (BAC) a indicat creșteri ale valorilor serice ale creatininei >0.5 mg/dl peste valoarea de la momentul inițial la pacienții tratați cu aprotinină (vezi pct. 5.1). Prin urmare, se recomandă evaluarea cu atenție a profilului risc – beneficiu înainte de administrarea aprotininei la pacienții cu modificări ale funcției renale sau la cei cu factori de risc (cum este tratamentul concomitent cu aminoglicozide).

La pacienții cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală de bypass cardiopulmonar cu stop circulator hipotermic profund în timpul intervenției la nivelul aortei toracice, tratați cu aprotinină, s-a raportat o creștere a incidenței insuficienței renale și a mortalității comparativ cu grupul de control cu vârste corespunzătoare, obținut din date anterioare. Trebuie asigurată anticoagularea adecvată cu heparină (vezi, de asemenea, mai sus).

#### Mortalitate

Informațiile privind mortalitatea obținute din studiile clinice randomizate sunt furnizate la pct. 5.1.

S-a raportat o asociere între utilizarea aprotininei și mortalitate crescută în unele studii observaționale nerandomizate (de ex. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008), în timp ce alte studii nerandomizate nu au raportat o astfel de asociere (de ex. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). În aceste studii, aprotinina s-a administrat de obicei pacienților care prezentau mai mulți factori de risc pentru mortalitate crescută înaintea intervenției chirurgicale decât pacienților din alte grupuri de tratament.

Cele mai multe dintre studii nu au ținut cont în mod adecvat de aceste diferențe, cu privire la factorii de risc, la momentul inițial, iar influența acestor factori de risc asupra rezultatelor nu este cunoscută. Prin urmare, interpretarea acestor studii observaționale este limitată, iar asocierea dintre utilizarea aprotininei și mortalitatea crescută nu poate fi stabilită sau respinsă. De aceea, aprotinina trebuie utilizată numai în situațiile pentru care a fost autorizată, în cazuri izolate de intervenție chirurgicală BAC, după evaluarea cu atenție a potențialelor riscuri și beneficii. Un studiu publicat de Fergusson *et al* 2008 a analizat datele dintr-un studiu controlat randomizat, "Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial" (BART) și a raportat o rată mai ridicată a mortalității la pacienții tratați cu aprotinină comparativ cu cei tratați cu acid tranexamic sau acid aminocaproic. Totuși, datorită mai multor deficiențe ale metodei, nu se poate concluziona cu privire la riscurile cardiovasculare obținute din studiul BART.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Aprotinina are un efect inhibitor dependent de doză asupra acțiunii medicamentelor trombolitice, de exemplu streptokinază, urokinază, alteplază (r-tPA).

Aprotinina poate declanșa insuficiența renală, în special la pacienții cu modificări preexistente ale funcției renale. Aminoglicozidele reprezintă un factor de risc pentru apariția insuficienței renale.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate efectuate la femeile gravide. Studiile la animale nu au furnizat dovezi privind efecte teratogene sau embriotoxice în cazul aprotininei. Aprotinina trebuie utilizată în timpul sarcinii doar dacă raportul risc-beneficiu este favorabil. În caz de reacții adverse severe la medicament (cum sunt reacția anafilactică, stopul cardiac, etc.) și al măsurilor terapeutice consecutive, la evaluarea raportului risc/beneficiu, trebuie să se aibă în vedere efectele adverse ale acestora asupra fetoșilor.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă aprotinina se excretă în laptele uman. Totuși, deoarece aprotinina nu este biodisponibilă după administrarea orală, orice cantitate din medicament prezentă în lapte nu se preconizează a avea un efect sistemic asupra copilului alăptat.

##### Fertilitatea

Nu există studii adecvate și bine controlate asupra fertilității la bărbați sau femei.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu sunt relevante.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța aprotininei a fost evaluată în mai mult de patruzeci și cinci de studii de fază II și fază III, care au inclus peste 3800 pacienți cărora li s-a administrat la aprotinină. În total, aproximativ 11% dintre pacienții tratați cu aprotinină au prezentat reacții adverse. Cea mai gravă reacție adversă a fost infarctul miocardic. Reacțiile adverse trebuie interpretate în contextul intervențiilor chirurgicale.

##### Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse la medicament (RAM) obținute pe baza tuturor studiilor clinice placebo controlate, efectuate cu aprotinină, clasificate în funcție de categoriile de frecvență CIOMS III (aprotinină n=3817 și placebo n=2682; status: Aprilie 2005) sunt enumerate în tabelul de mai jos:

Frecvențele sunt definite astfel:

Frecvente:  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$

Mai puțin frecvente:  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$

Rare:  $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$

Foarte rare:  $< 1/10000$

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

MedDRA clasificare standard pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Reacție alergică Reacție anafilactică/ anafilactoidă	<b>Șoc anafilactic (care poate pune viața în pericol)</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>				<b>Coagulare intravasculară diseminată Coagulopatie</b>
<b>Tulburări cardiace</b>		Ischemie miocardică Ocluzie/tromboză coronariană Infarct miocardic Revarsat pericardic		
<b>Tulburări vasculare</b>		Tromboză	Tromboză arterială (și manifestările specifice ale acesteia la nivel de organe, care pot apărea la nivelul unor organe vitale, cum sunt rinichii, plămânii sau creierul)	<b>Embolie pulmonară</b>
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Oligurie, insuficiență renală acută, necroză tubulară renală		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>				Reacții la locul injectției și perfuziei La locul perfuziei (trombo-)flebită

- RAM în urma raportărilor de după punerea pe piață sunt prezentate cu litere **aldine italice**

#### Descrierea anumitor reacții adverse

**Reacțiile alergice/anafilactice** sunt rare la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior aprotinină. În cazul expunerii repetate, incidența reacțiilor alergice/anafilactice poate atinge frecvența de 5%. O analiză retrospectivă a indicat că incidența unei reacții alergice/anafilactice în urma expunerii repetate este crescută în cazul în care expunerea repetată survine în interval de 6 luni de la administrarea inițială (5,0 % pentru expunerea repetată în interval de 6 luni și 0,9 % pentru expunerea repetată la mai mult de 6 luni). O analiză retrospectivă sugerează că incidența reacțiilor anafilactice severe la aprotinină poate crește și mai mult când pacienții sunt expuși repetat de mai mult de două ori în interval de 6 luni. Chiar și în cazul în care o a doua expunere la aprotinină a fost tolerată fără simptome, o administrare ulterioară poate conduce la reacții alergice severe sau la șoc anafilactic, cu rezultat fatal, în cazuri foarte rare.

Simptomele reacțiilor alergice/anafilactice pot include:

Sistemul respirator: astm (bronhospasm)  
Sistemul cardiovascular: hipotensiune arterială  
Piele și anexe cutanate: prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie  
Sistemul digestiv: greață

Dacă apar reacții alergice în timpul injectției sau perfuziei, administrarea trebuie oprită imediat. Poate fi necesar tratament standard de urgență, respectiv administrarea de adrenalină/epinefrină, reechilibrare volemică și administrarea de corticosteroizi.



## Sistemul cardiovascular

În cadrul analizei globale a tuturor studiilor clinice placebo controlate, incidența infarctului miocardic (IM) raportat de investigator la pacienții tratați cu aprotinină a fost de 5,8 % comparativ cu 4,8 % la pacienții la care s-a administrat placebo, diferența dintre grupuri fiind de 0,98 % (aprotinina n=3817 și placebo n=2682; status: Aprilie 2005).

În unele studii a fost observată o tendință de incidență crescută a IM în asocieri cu aprotinina, în timp ce alte studii au evidențiat o incidență mai scăzută comparativ cu placebo.

## Mortalitate

Pentru informațiile cu privire la riscul de mortalitate asociat cu utilizarea aprotininei, vezi pct. 4.4.

### 4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antihemoragice, inhibitori de protează, codul ATC: B02AB01

Aprotinina este un inhibitor de protează cu spectru larg, cu proprietăți antifibrinolitice. Prin formarea de complexe inhibitoare enzimice, stoechiometric reversibile, aprotinina acționează ca inhibitor pentru tripsina, plasmina, kalikreina plasmatică și kalikreina tisulară umane, inhibând astfel fibrinoliza.

Aceasta inhibă, de asemenea, activarea coagulării în faza de contact, care inițiază coagularea și promovează fibrinoliza.

Datele provenind dintr-o analiză globală a studiilor placebo controlate efectuate de Bayer la pacienți cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală de bypass aorto-coronarian (BAC) au indicat că incidența creșterilor valorilor serice ale creatininei >0.5 mg/dl peste valorile premergătoare tratamentului a fost mai crescută din punct de vedere statistic, la valoarea de 9,0 % (185/2047) la grupul la care s-a administrat doza completă de aprotinină, comparativ cu 6,6 % (129/1957) la grupul la care s-a administrat placebo, cu un risc relativ de 1,41 (1,12-1,79). În majoritatea cazurilor, disfuncția renală post-operatorie nu a fost severă, fiind reversibilă. Incidența creșterii valorilor serice ale creatininei >2.0 mg/dl peste valoarea de la momentul inițial a fost similară (1,1 % vs. 0,8 %) atât la grupul la care s-a administrat doza completă de aprotinină, cât și la grupul la care s-a administrat placebo, cu un risc relativ de 1,16 (0,73-1,85) (vezi pct. 4.4).

Mortalitatea în spital în studiile clinice randomizate efectuate de Bayer este rezumată în tabelul de mai jos:

#### **Mortalitatea în spital în studiile clinice randomizate efectuate de Bayer (populație: toți pacienții cu CABG, global, cu validitate referitoare la siguranță)**

Populație	Aprotinina doză completă		Placebo		Risc relativ (IÎ 95 %)
	n/N	%	n/N	%	
Toate categoriile de CABG	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
CABG primar	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
CABG repetat	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

După injecția intravenoasă, are loc distribuția rapidă a aprotininei în spațiul extracelular, ceea ce duce la o scădere inițială a concentrației plasmatică de aprotinină, cu un timp de înjumătățire de 0,3-0,7 ore. La momente ulterioare administrării (adică după 5 ore de la administrarea dozei) timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 5-10 ore.

Se pare că bariera feto-placentară nu este complet impermeabilă pentru aprotinină, însă traversarea acestei bariere pare să se facă lent.

### Metabolizare, eliminare și excreție

Molecula de aprotinină este metabolizată în peptide mai scurte sau aminoacizi, prin activitatea lizozomală din rinichi. La bărbați, excreția urinară de aprotinină activă reprezintă mai puțin de 5 % din doză. După administrarea injecțiilor cu <sup>131</sup>I-aptoprină, la voluntari sănătoși, 25-40 % din substanța marcată s-a excretat sub formă de metaboliți în urină în intervalul de 48 ore de la administrare. Acești metaboliți nu mai prezentau activitate inhibitoare enzimatică.

Nu sunt disponibile studii de farmacocinetică la pacienți cu insuficiență renală stadiul terminal. Studiile la pacienți cu insuficiență renală nu au evidențiat modificări ale farmacocineticii semnificative din punct de vedere clinic sau reacții adverse evidente. Nu se recomandă o ajustare a dozei.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicitate acută

La șobolani, porcușori de guinea, iepuri și câini, administrarea de doze mari (>150000 UIK/kg) prin injecție rapidă a determinat o scădere a tensiunii arteriale de diferite magnitudini, care s-a ameliorat rapid.

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În studiile la șobolani, dozele zilnice de până la 80000 UIK/kg administrate intravenos nu au determinat toxicitate maternă, embriotoxicitate sau fetotoxicitate. Administrarea de doze zilnice de până la 100000 UIK/kg nu a afectat creșterea și dezvoltarea puilor, iar dozele de 200000 UIK/kg și zi nu au avut efect teratogen. La iepuri, dozele zilnice de 100000 UIK/kg administrate intravenos nu au evidențiat toxicitate maternă, embriotoxicitate, fetotoxicitate sau teratogenitate.

#### Potențialul mutagen

Aprotinina a prezentat un răspuns mutagen negativ la testarea sistemului de deteriorare a ADN cu Salmonella/microzom și *B. subtilis*.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

[A se completa la nivel național]

### **6.2 Incompatibilități**

[A se completa la nivel național]

### **6.3 Perioada de valabilitate**

[A se completa la nivel național]

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

[A se completa la nivel național]

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

[A se completa la nivel național]

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Înainte de administrare, medicamentele cu administrare parenterală trebuie examinate vizual pentru a observa existența eventualelor particule sau modificări de culoare. Orice soluție reziduală nu trebuie păstrată pentru utilizare ulterioară.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

[A se completa la nivel național]

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

[A se completa la nivel național]

## PROSPECTUL

## Prospect: Informații pentru pacient

<Medicament pe bază de aprotinină>

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului/chirurgului care vă administrează <Medicamentul pe bază de aprotinină>.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este <Medicamentul pe bază de aprotinină> și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze <Medicamentul pe bază de aprotinină>
3. Cum să utilizați <Medicamentul pe bază de aprotinină>
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează <Medicamentul pe bază de aprotinină>
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este <Medicamentul pe bază de aprotinină> și pentru ce se utilizează**

<Medicamentul pe bază de aprotinină> aparține unui grup de medicamente numite antifibrinolitice, adică medicamente care previn sângerarea.

<Medicamentul pe bază de aprotinină> poate ajuta la reducerea cantității de sânge pierdute în timpul și după intervenția chirurgicală la nivelul inimii. Se utilizează, de asemenea, pentru a reduce necesitatea unei transfuzii de sânge în timpul și după intervenția chirurgicală la nivelul inimii. Medicul/chirurgul dumneavoastră a decis că ați beneficia în urma tratamentului cu <Medicamentul pe bază de aprotinină> deoarece prezentați risc crescut de sângerare majoră pentru că veți fi supus unei operații de bypass la inimă, în care se va utiliza circulația extracorporală (aparatură de bypass cardio-pulmonar).

Medicul dumneavoastră vă va administra aprotinină după evaluarea atentă a beneficiilor și a riscurilor, precum și a disponibilității tratamentelor alternative.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze <Medicamentul pe bază de aprotinină>**

##### **Nu utilizați <Medicamentul pe bază de aprotinină>**

##### **Nu trebuie să vi se administreze <Medicamentul pe bază de aprotinină>**

- dacă sunteți **alergic la <Medicamentul pe bază de aprotinină>** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- dacă există **un rezultat pozitiv la testul pentru anticorpi IgG specifici aprotininei**, care arată un risc crescut de reacție alergică la <Medicamentul pe bază de aprotinină>
- dacă nu este posibilă efectuarea unui test pentru anticorpi IgG specifici aprotininei și vi s-a administrat sau credeți că vi s-a administrat <Medicamentul pe bază de aprotinină> în ultimele 12 luni.

##### **Atenționări și precauții**

##### **Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să vi se administreze <Medicamentul pe bază de aprotinină>**

**Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații**, pentru a-l ajuta să decidă dacă <Medicamentul pe bază de aprotinină> este potrivit pentru dumneavoastră:

- **Rinichii dumneavoastră nu funcționează adecvat.** Dacă aveți probleme cu rinichii, <Medicamentul pe bază de aprotinină> trebuie utilizat numai dacă medicul/chirurgul dumneavoastră crede că veți beneficia în urma acestui tratament.
- **Dacă vi s-a administrat sau credeți că vi s-a administrat aprotinină sau aprotinină din produsele care conțin substanțe de legare a fibrinei în ultimele 12 luni.**

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații, medicul dumneavoastră va decide dacă <Medicamentul pe bază de aprotinină> este potrivit pentru dumneavoastră sau nu.

Vi se va administra <Medicamentul pe bază de aprotinină> numai dacă medicul dumneavoastră a efectuat **analize de sânge anterior** pentru a verifica dacă medicamentul este potrivit pentru dumneavoastră (de exemplu un test adecvat pentru anticorpi IgG specifici aprotininei), altfel alte medicamente pot reprezenta o opțiune mai bună pentru dumneavoastră.

**Veți fi monitorizat cu atenție pentru a se detecta orice reacție alergică la medicament**, iar medicul/chirurgul dumneavoastră va trata orice simptome pe care le-ați putea resimți. Trebuie să fie disponibil tratament standard de urgență pentru reacții alergice severe în timpul tratamentului cu <Medicamentul pe bază de aprotinină>.

### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea <Medicamentului pe bază de aprotinină> la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

### **<Medicamentul pe bază de aprotinină> împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Trebuie să spuneți neapărat medicului dumneavoastră dacă luați:

- medicamente utilizate pentru dizolvarea cheagurilor de sânge, cum sunt streptokinaza, urokinaza, alteplaza (r-tPA)
- aminoglicozide (antibiotice, medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor)

Se recomandă ca medicul/chirurgul dumneavoastră, să vă administreze heparină (un medicament utilizat pentru prevenirea cheagurilor de sânge) concomitent cu <Medicamentul pe bază de aprotinină> înainte și în timpul operației. Medicul dumneavoastră va evalua doza de heparină pe baza rezultatelor analizelor dumneavoastră de sânge.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, <Medicamentul pe bază de aprotinină> trebuie utilizat numai dacă medicul/chirurgul dumneavoastră consideră că veți beneficia în urma acestui lucru. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscurile și beneficiile utilizării acestui medicament.

## **3. Cum să utilizați <Medicamentul pe bază de aprotinină>**

Pentru pacienții adulți se recomandă următoarea schemă de dozaj:

Vi se va administra o cantitate mică de <Medicament pe bază de aprotinină> (1 ml) înainte de începerea operației, pentru a testa dacă sunteți alergic la <Medicamentul pe bază de aprotinină>. Cu 15 minute înainte de administrarea dozei de test de <Medicament pe bază de aprotinină> pot fi administrate medicamente utilizate pentru prevenirea simptomelor alergiei (un antagonist H<sub>1</sub> și un antagonist H<sub>2</sub>).

Dacă nu apar semne de alergie, vi se va administra o cantitate de 100-200 ml de <Medicament pe bază de aprotinină> timp de 20-30 de minute, urmată de 25-50 ml pe oră (max. 5-10 ml/min) până la sfârșitul operației.

În general, nu vi se va administra o cantitate mai mare de 700 ml de <Medicament pe bază de aprotinină> la un moment dat.

Nu există recomandări speciale privind dozele pentru pacienții vârstnici sau pacienții cu funcție renală diminuată.

<Medicamentul pe bază de aprotinină> vi se va administra de regulă stând întins, prin injecție lentă sau perfuzie printr-un cateter, într-o venă mare din organismul dumneavoastră.

#### **Dacă vi se administrează mai mult <Medicament pe bază de aprotinină> decât doza recomandată**

Nu există nicio substanță specifică pentru contracararea efectelor <Medicamentului pe bază de aprotinină>.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Deși reacțiile alergice sunt rare la pacienții cărora li se administrează <Medicamentul pe bază de aprotinină> pentru prima dată, la pacienții la care se administrează <Medicamentul pe bază de aprotinină> mai mult decât o dată există o posibilitate mai crescută de apariție a unei reacții alergice. Simptomele unei reacții alergice pot include:

- **dificultăți la respirație**
- **tensiune arterială scăzută**
- **mâncărimi, erupție trecătoare pe piele și urticarie**
- **greață**

Dacă apare vreuna dintre aceste reacții în timpul administrării <Medicamentului pe bază de aprotinină> medicul/chirurgul dumneavoastră va opri tratamentul cu medicamentul.

Alte reacții adverse sunt:

**Mai puțin frecvente:** pot afecta 1 până la 100 pacienți

- durere în piept (*ischemie miocardică, ocluzie/tromboză coronariană*), atac de cord (*infarct miocardic*)
- scurgerea de lichid în cavitatea din jurul inimii (*revărsat pericardic*)
- cheaguri de sânge (*tromboză*)
- boală la rinichi (*insuficiență renală acută, necroză tubulară renală*)
- eliminarea unei cantități de urină mai reduse decât normal

**Rare:** pot afecta 1 până la 1000 pacienți

- cheaguri de sânge pe vasele de sânge (*artere*)
- reacție alergică severă (*reacție anafilactică / anafilactoidă*)

**Foarte rare:** pot afecta 1 până la 10000 pacienți

- umflare la locul injectării pielii sau în jurul acestuia (reacții la locul de injecție și perfuzare, (*trombo-*) *flebită* la locul perfuziei)
- cheaguri de sânge în plămâni (*embolie pulmonară*)
- tulburare severă de coagulare a sângelui, care determină deteriorarea țesuturilor și sângerare (*coagulare intravasculară diseminată*)
- incapacitate a sângelui de a forma cheaguri sau de a se coagula normal (*coagulopatie*)
- șoc alergic sever (*șoc anafilactic*), care poate pune viața în pericol

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect.

**5. Cum se păstrează <Medicamentul pe bază de aprotinină>**

[A se completa la nivel național]

**6. Conținutul ambalajului și alte informații**

**Ce conține <Medicamentul pe bază de aprotinină>**

[A se completa la nivel național]

**Cum arată <Medicamentul pe bază de aprotinină> și conținutul ambalajului**

[A se completa la nivel național]

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}> <{luna AAAA}>.**

[A se completa la nivel național]