

Priloga III

Predlog povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
IN NAVODILO ZA UPORABO**

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

<Zdravila, ki vsebujejo aprotinin>
[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

[Izpolni država članica]

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

[Izpolni država članica]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Aprotinin je indiciran za profilaktično uporabo, tj. za zmanjšanje izgube krvi ter za zmanjšanje potreb po transfuziji pri odraslih bolnikih, pri katerih obstaja veliko tveganje za velike izgube krvi pri izolirani kirurški premostitvi koronarnih arterij (tj. premostitvi koronarne arterije, ki ni združena s kakšnim drugim srčno-žilnim kirurškim posegom).

Aprotinin se lahko uporablja le po skrbni oceni koristi in tveganj ter ob upoštevanju, da so na voljo tudi druga zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pred uporabo aprotinina je treba pri vseh bolnikih narediti test na specifična protitelesa IgG proti aprotininu (glejte poglavje 4.3).

Odrasli

Zaradi nevarnosti pojava alergijskih/anafilaktičnih reakcij je treba pri vseh bolnikih vedno uporabiti 1 ml testnega odmerka (10.000 k.i.e.) vsaj 10 minut pred preostalim odmerkom. Terapevtski odmerek se lahko uporabi, kadar se po 1 ml testnega odmerka ne pojavi reakcija. Antagoniste histaminskih receptorjev H₁ in H₂ se lahko uporabi 15 minut pred testnim odmerkom aprotinina. V vsakem primeru mora biti na voljo standardna nujna medicinska pomoč za zdravljenje anafilaktičnih in alergijskih reakcij (glejte poglavje 4.4).

Začetni odmerek pri odraslih bolnikih je 1 do 2 milijona k.i.e. in se ga aplicira po indukciji anestezije in pred sternotomijo v obliki počasne intravenske injekcije ali infuzije, ki traja 20 do 30 minut. Nadaljnjih 1 do 2 milijona k.i.e. je treba dati v primarno črpalko aparata srce-pljuča. Da se prepreči fizikalna nekompatibilnost aprotinina in heparina med dodajanjem v raztopino v primarni črpalki, je treba vsako učinkovino dodati med kroženjem krvi skozi črpalko in tako zagotoviti ustrezno razredčenje raztopine pred dodatkom druge sestavine. Začetni bolusni infuziji sledi kontinuirana infuzija 250.000 do 500.000 k.i.e. na uro do konca kirurškega posega.

Bolnik ne sme prejeti več kot 7 milijonov k.i.e. aprotinina na posamezni cikel zdravljenja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost aprotinina pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Ledvična okvara

Glede na klinične izkušnje pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic odmerkov ni treba posebej prilagajati.

Jetrna okvara

Podatkov o priporočenem odmerjanju pri bolnikih z jetrno okvaro ni na voljo.

Starejši

Glede na klinične izkušnje, o katerih so poročali, v odzivu starejših bolnikov na zdravljenje ni razlik.

Način uporabe

Aprotinin je treba infundirati skozi centralni venski kateter. Za dajanje kateregakoli drugega zdravila se ne sme uporabiti ista cevka. Kadar se uporablja večcevni centralni kateter, ni treba uporabiti ločenega katetra.

Med apliciranjem aprotinina morajo bolniki obvezno ležati. Aprotinin je treba aplicirati počasi (največ 5 do 10 ml/min) kot intravensko injekcijo ali kratkotrajno infuzijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pri bolnikih, pri katerih je test na specifična protitelesa IgG proti aprotininu pozitiven, obstaja pri uporabi aprotinina povečano tveganje za anafilaktične reakcije. Uporaba aprotinina je pri teh bolnikih kontraindicirana.

Če pred zdravljenjem z aprotininom ni možno narediti testa na specifična protitelesa IgG proti aprotininu, je uporaba aprotinina kontraindicirana pri bolnikih, pri katerih obstaja sum, da so v zadnjih 12 mesecih prejeli aprotinin, tudi fibrinska lepila.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Aprotinin se ne sme uporabljati, kadar je premostitev koronarne arterije (CABG) združena z drugim srčno-žilnim kirurškim posegom, ker razmerje tveganja in koristi pri uporabi aprotinina pri drugih srčno-žilnih posegih ni bilo dokazano.

Laboratorijsko spremljanje antikoagulacije med kardiopulmonalnim obvodom

Pri uporabi aprotinina se potreba po heparinu ne zmanjša, zato je pomembno, da se ves čas zdravljenja z aprotininom vzdržuje ustrezna antikoagulacija s heparinom. Pri bolnikih, ki so zdravljeni z aprotininom, se pričakuje podaljšanje delnega trombotoplastinskega časa (PTT – partial thromboplastin time) in s celitom aktiviranega časa strjevanja (Celite ACT – Activated Clotting Time) med kirurškim posegom in v urah po njem. **Zato se za vzdrževanje ustrezne antikoagulacije s heparinom ne sme uporabljati delnega trombotoplastinskega časa (PTT). Pri bolnikih s kardiopulmonalnim obvodom, ki prejemajo aprotinin, se za vzdrževanje ustrezne antikoagulacije priporoča ena od naslednjih treh metod: aktivirani čas strjevanja (ACT), fiksni odmerki heparina ali titriranje heparina (glejte spodaj). Če se za vzdrževanje ustrezne antikoagulacije uporablja aktivirani čas strjevanja (ACT), se v prisotnosti aprotinina kot najkrajši čas priporoča 750 sekund za s celitom aktivirani čas strjevanja ali 480 sekund za s kaolinom aktivirani čas strjevanja, neodvisno od učinkov hemodilucije in hipotermije.**

Posebna opozorila za uporabo pri posegih z zunajtelesnim krvnim obtokom

Pri bolnikih s kardiopulmonalnim obvodom, ki so bili zdravljeni z aprotininom, se priporoča za vzdrževanje ustrezne antikoagulacije ena izmed naslednjih metod:

- Aktivirani čas strjevanja (ACT)

ACT ni standarden koagulacijski test; različni testi v prisotnosti aprotinina reagirajo različno. Na ta test vplivata stopnja razredčitve in temperatura med kardiopulmonalnim obvodom. Opazili so, da se s kaolinom aktivirani ACT v prisotnosti aprotinina ne poveča tako kot pri ACT, aktiviranem s celitom. V prisotnosti aprotinina se kot najkrajši čas priporoča 750 sekund za s celitom aktivirani čas strjevanja ali 480 sekund za s kaolinom aktivirani čas strjevanja, neodvisno od učinkov hemodilucije in hipotermije. Glede razlage testov v prisotnosti aprotinina se je treba posvetovati z izdelovalcem ACT testov.

- Fiksni odmerki heparina

Skupni standardni začetni odmerek heparina pred kanilacijo srca, in količina heparina, dodana primarnemu volumnu kardiopulmonalnega obvoda, mora biti skupno vsaj 350 i.e./kg. Dodatne količine heparina pri režimu fiksnega odmerjanja so odvisne od bolnikove telesne mase in trajanja kardiopulmonalnega obvoda.

- Metoda za določanje heparina

Titracija protamina je metoda, na katero aprotinin ne vpliva in se lahko uporablja za merjenje vrednosti heparina. Pred uporabo aprotinina je treba s protaminsko titracijo oceniti odgovor na odmerek heparina in s tem določiti začetni odmerek heparina. Dodatni odmerki heparina so odvisni od vrednosti heparina, izmerjenih s titracijo protamina. Raven heparina v času obvoda ne sme biti

nižja od 2,7 enot/ml (2,0 mg/kg) ali pod vrednostjo, določeno glede na odgovor na odmerek heparina, ugotovljen pred uporabo aprotinina.

Pri bolnikih, ki so zdravljeni z aprotininom, je treba po prekinitvi kardiopulmonalnega obvoda učinek heparina nevtralizirati s protaminom. Nevtralizacija mora temeljiti na fiksnem razmerju dane količine heparina ali pa je nadzorovana z metodo protaminske titracije.

Pomembno: Pri uporabi aprotinina se potreba po heparinu ne zmanjša.

Konzerviranje presadka

Krvi iz centralnega infuzijskega sistema za aprotinin se ne sme uporabljati za konzerviranje presadka.

Ponovna izpostavljenost aprotininu

Pri uporabi aprotinina, zlasti pri bolnikih, ki so to zdravilo že kdaj prejeli (vključno s fibrinskimi lepili, ki vsebujejo aprotinin), je potrebna skrbna ocena razmerja tveganja in koristi, ker se lahko pojavijo alergijske reakcije (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Čeprav se večina anafilaktičnih reakcij pojavi pri ponovni uporabi v prvih 12 mesecih, obstajajo tudi posamezna poročila o anafilaktičnih reakcijah pri bolnikih, ki so bili zdravljeni ponovno izpostavljeni po več kot 12 mesecih.

Med zdravljenjem z aprotininom mora biti na voljo standardna nujna medicinska pomoč za ukrepanje pri alergijskih/anafilaktičnih reakcijah.

Ocena možnih alergijskih reakcij

Vsi bolniki, ki so bili zdravljeni z aprotininom, morajo najprej dobiti testni odmerek za oceno možnih alergijskih reakcij (glejte poglavje 4.2). Testni odmerek aprotinina je treba aplicirati v prostoru, kjer so na voljo naprave in oprema za ukrepanje pri akutnih anafilaktičnih reakcijah.

Ledvična okvara

Izsledki novejših opazovalnih študij kažejo, da bi bila okvara ledvic lahko posledica uporabe aprotinina, predvsem pri bolnikih s predhodno okvaro ledvic. V analizi vseh s placebom nadzorovanih študij, so pri bolnikih pri katerih so naredili premostitev koronarne arterije, odkrili povečane vrednosti serumskega kreatinina pri bolnikih, ki so jih zdravili z aprotininom (več kot 0,5 mg/dl nad izhodiščno vrednostjo) (glejte poglavje 5.1). Pred uporabo aprotinina se zato svetuje skrbna ocena razmerja tveganj in koristi pri bolnikih, ki že imajo moteno delovanje ledvic oz. pri tistih z dejavniki tveganja (npr. sočasno zdravljenje z aminoglikozidi).

Poročali so o povečani pogostnosti ledvičnih odpovedi in umrljivosti v primerjavi s podatki iz preteklosti pri starostno primerljivih bolnikih, ki so se zdravili z aprotininom in so imeli kardiopulmonalni obvod z globokim hipotermičnim zastojem krvnega obtoka med kirurškim posegom na torakalni aorti. Zagotoviti je treba ustrezno antikoagulacijo s heparinom (glejte tudi zgoraj).

Umrljivost

Podatki o umrljivosti iz randomiziranih kliničnih preskušanj so navedeni v poglavju 5.1.

V nekaterih nerandomiziranih opazovalnih študijah so poročali o povezavi med uporabo aprotinina in povečano umrljivostjo (npr. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008), medtem ko v drugih nerandomiziranih študijah niso poročali o taki povezavi (npr. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti, 2009). V teh študijah so aprotinin običajno dali bolnikom, ki so imeli pred kirurškim posegom več dejavnikov tveganja za povečano umrljivost kot bolniki v drugih skupinah.

V večini študij niso namenili dovolj pozornosti razlikam v izhodiščnih dejavnikih tveganja, vpliv teh dejavnikov tveganja na izsledke pa ni znan. Zato je razlaga izsledkov teh opazovalnih študij omejena, povezave med uporabo aprotinina in povečano umrljivostjo pa ni mogoče niti potrditi, niti ovreči. Zato se lahko aprotinin uporablja samo tako, kot je odobreno - pri izoliranih premostitvah koronarnih arterij po skrbni oceni razmerja med možnimi tveganji in koristmi.

V članku avtorjev Fergusson in sod. iz leta 2008 so analizirali podatke randomiziranega nadzorovanega preskušanja, BART (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial) in poročali o večji stopnji umrljivosti pri bolnikih, zdravljenimi z aprotininom v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s traneksamično kislino ali aminokaprojsko kislino. Vendar pa zaradi številnih pomankljivosti v metodologiji iz izsledkov BART študije ni možno dokončno opredeliti srčno-žilnega tveganja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralni učinek aprotinina na delovanje trombolitičnih sredstev, npr. streptokinaze, urokinaze in alteplaze (r-tPA), je odvisen od njegovega odmerka.

Aprotinin lahko povzroči motnje v delovanju ledvic, predvsem pri bolnikih, ki že imajo moteno delovanje ledvic. Aminoglikozidi so dejavnik tveganja za motnje v delovanju ledvic.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih in dobro nadzorovanih študij pri nosečnicah ni. Študije na živalih niso pokazale nobenega dokaza o teratogenih ali drugih embriotoksičnih učinkih aprotinina.

Aprotinin se lahko uporablja med nosečnostjo samo, če je pričakovana korist večja od možnega tveganja. V primeru hudih neželenih učinkov (npr. anafilaktične reakcije, srčnega zastoja, itd.) in zato potrebnih ukrepov, je treba pri oceni tveganja in koristi upoštevati tudi poškodbe ploda.

Dojenje

Ni znano, ali se aprotinin izloča v materino mleko. Ker aprotinin po peroralni uporabi ni biološko razpoložljiv, ni pričakovati, da bi imelo zdravilo v materinem mleku sistemski učinek na dojenega otroka.

Plodnost

Ustreznih in dobro nadzorovanih študij o vplivu zdravila na plodnost pri moških in ženskah ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek podatkov o varnosti zdravila

Varnost aprotinina so ocenili v več kot 45 študijah II. in III. faze, v katere je bilo vključenih več kot 3800 bolnikov, ki so prejeli aprotinin. Skupno so se pri približno 11 % bolnikov, zdravljenih z aprotininom, pojavili neželeni učinki. Najbolj resen neželeni učinek je bil miokardni infarkt. Podani so neželeni učinki, ki so jih opazili pri kirurških posegih.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Pogostnosti neželenih učinkov iz s placebom nadzorovanih kliničnih študij z aprotininom so razvrščene po CIOMS III kategorijah pogostnosti (aprotinin n = 3817 in placebo n = 2682; status: april 2005) in navedene v preglednici.

Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot sledi:

pogosti: $\geq 1/100$ to $< 1/10$

občasni: $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$

redki: $\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$

zelo redki: $< 1/10.000$

neznana: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Organski sistemi po MedDRA	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema			alergijske reakcije, anafilaktična/ anafilaktoidna reakcija	anafilaktični šok (lahko življenjsko nevaren)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				diseminirana intravaskularna koagulacija, koagulopatija

Organski sistemi po MedDRA	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Srčne bolezni		miokardna ishemija, okluzija/tromboza venčne arterije, miokardni infarkt, perikardialni izliv		
Žilne bolezni		tromboza	arterijska tromboza (in simptomi specifični za posamezne telesne organe, npr. vitalne organe kot so ledvice, pljuča ali možgani)	pljučna embolija
Bolezni sečil		oligurija, akutna ledvična odpoved, ledvična tubularna nekroza		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				reakcije na mestu injiciranja in infundiranja, (trombo)flebitis na mestu infuzije

- Neželeni učinki iz poročil iz obdobja trženja zdravila so natisnjeni **poševno in krepko**

Opis izbranih neželenih učinkov

Alergijske/anafilaktične reakcije so pri bolnikih, ki so prvič izpostavljeni aprotininu, redke. Pri ponovni izpostavljenosti aprotininu lahko incidenca alergijskih/anafilaktičnih reakcij doseže 5 %. Retrospektivni pregled podatkov je pokazal, da je incidenca alergijskih/anafilaktičnih reakcij po ponovni izpostavljenosti aprotininu večja, če pride do ponovne izpostavitve v roku 6 mesecev od prve uporabe zdravila (5,0 % za ponovno izpostavljenost v roku 6 mesecev in 0,9 % za ponovno izpostavljenost po 6 mesecih). Retrospektivni pregled podatkov kaže tudi, da se lahko incidenca hudih anafilaktičnih reakcij na aprotinin še poveča pri bolnikih, ki so bili aprotininu izpostavljeni več kot dvakrat v šestih mesecih. Tudi v primerih, kadar se po drugi izpostavljenosti aprotininu niso pojavili simptomi, lahko naslednja uporaba povzroči hude alergijske reakcije in anafilaktični šok, v zelo redkih primerih pa tudi smrt.

Simptomi alergijskih/anafilaktičnih reakcij so lahko:

dihala:	astma (bronhospazem)
srce in ožilje:	hipotenzija
koža in podkožje:	srbenje, izpuščaji, koprivnica
prebavila:	navzea

Če se pojavijo alergijske reakcije med injiciranjem ali infundiranjem, je treba z aplikacijo takoj prenehati. Potrebni so standardni nujni medicinski ukrepi, npr. adrenalin, nadomeščanje tekočine ali uporaba kortikosteroidov.

Srčno-žilni sistem

V skupni analizi s placebom kontroliranih kliničnih študij je bila po poročilih raziskovalcev incidenca miokardnega infarkta pri bolnikih, ki so prejeli aprotinin, 5,8 %, v primerjavi s 4,8 % pri tistih, ki so dobivali placebo; razlika med skupinama je bila 0,98 % (aprotinin n = 3817 in placebo n = 2682; stanje: april 2005).

Tendenco povečane incidence miokardnega infarkta v povezavi z aprotininom so opazili v nekaterih študijah, medtem ko so v drugih študijah ugotovili manjšo incidenco v primerjavi s placebom.

Umrljivost

Glede tveganja za umrljivost, povezano z uporabo aprotinina, glejte poglavje 4.4.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega antidota ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, zaviralci proteinaz, oznaka ATC: B02AB01

Aprotinin je širokospektralni zaviralec proteinaz, ki ima antifibrinolitичne lastnosti. S tvorbo reverzibilnih stehiometričnih kompleksov, ki inhibirajo delovanje encimov, zavira delovanje humanega tripsina, plazmina, plazemskega in tkivnega kalikreina ter tako zavira fibrinolizo. Aprotinin zavira tudi kontaktno fazo aktivacije koagulacije, kar sproži koagulacijo in pospešuje fibrinolizo.

Globalno zbrani podatki iz s placebom nadzorovanih študij pri bolnikih, pri katerih so naredili premostitev koronarne arterije (CABG), so pokazali, da je bila incidenca povečanja serumskih vrednosti kreatinina za več kot 0,5 mg/dl nad izhodiščno vrednostjo, statistično višja pri 9,0 % (185/2047) bolnikov, ki so prejeli aprotinin v polnem odmerku, v primerjavi s 6,6 % (129/1957) bolnikov, ki so prejeli placebo; razmerje verjetnosti 1,41 (1,12 – 1,79). V večini primerov je bila okvara ledvic po kirurškem posegu reverzibilna in ni bila huda. Incidenca povečanja serumskih vrednosti kreatinina za več kot 2,0 mg/dl nad izhodiščno vrednostjo je bila podobna (1,1 % proti 0,8 %) v obeh skupinah bolnikov; razmerje verjetnosti 1,16 (0,73 – 1,85) (glejte poglavje 4.4).

Podatki glede hospitalne umrljivosti v randomiziranih kliničnih preskušanjih so povzeti v spodnji preglednici:

Hospitalna umrljivost v zbiru podatkov iz randomiziranih kliničnih preskušanjih (populacija: vsi CABG bolniki, primerni za oceno varnosti)					
Populacija	Priporočeni odmerek aprotinina		Placebo		Razmerje verjetnosti (95-% IZ)
	n/N	%	n/N	%	
vsii CABG	65/2.249	2,9	55/2.164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
primarni CABG	36/1.819	2,0	39/1.785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
ponovni CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenskem injiciranju se aprotinin hitro porazdeli po celotnem zunajceličnem prostoru. Plazemska koncentracija aprotinina se zato na začetku zmanjša z razpolovnim časom 0,3 do 0,7 ure. Kasneje (to je več kot pet ur po injiciranju) sledi končna faza izločanja z razpolovnim časom približno 5 do 10 ur.

Placenta najbrž ni povsem neprepustna za aprotinin, vendar ga prepušča zelo počasi.

Presnova, odstranjevanje in izločanje

Zaradi delovanja lizosomov v ledvicah se molekula aprotinina presnovi v krajše peptide ali aminokisliline. Pri človeku se s sečem izloči manj kot 5 % odmerka aktivnega aprotinina. Po injekciji J¹³¹-aprotinina zdravim prostovoljcem se je v 48 urah s sečem izločilo 25 do 40 % označene učinkovine v obliki presnovkov, ki niso imeli zaviralnega učinka na encime.

Farmakokinetičnih študij, v katere bi bili vključeni bolniki s končno ledvično odpovedjo, ni na voljo. V študijah pri bolnikih z okvaro ledvic niso ugotovili klinično pomembnih farmakokinetičnih sprememb ali očitnih neželenih učinkov. Posebno prilagajanje odmerka ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Pri podganah, morskih prašičkih, kuncih in psih so hitro injicirani veliki odmerki (> 150.000 k.i.e./kg), povzročili različno izrazito znižanje krvnega tlaka, ki se je hitro popravilo.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študijah, v katerih so podganam intravensko dajali odmerke do 80.000 k.i.e./kg na dan, niso dokazali toksičnosti za mater, zarodek ali plod. Dnevni odmerki do 100.000 k.i.e./kg niso vplivali na rast in razvoj mladičev, pa tudi odmerki 200.000 k.i.e./kg/dan niso bili teratogeni. Pri kuncih dnevni intravenski odmerki 100.000 k.i.e./kg niso bili toksični za mater, zarodek ali plod, niti niso bili teratogeni.

Mutagenost

S Salmonella/mikrosomalnim testom in z metodo za ugotavljanje DNK poškodb pri *B. subtilis* aprotinin ni bil mutagen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

[Izpolni država članica]

6.2 Inkompatibilnosti

[Izpolni država članica]

6.3 Rok uporabnosti

[Izpolni država članica]

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

[Izpolni država članica]

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

[Izpolni država članica]

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo je treba zdravilo za parenteralno uporabo vizualno pregledati, če so v njem delci in če se je spremenila barva. Ostankov raztopine se ne sme shranjevati za kasnejšo uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

{ Ime in naslov }

< { tel. } >

< { faks } >

< { e-pošta } >

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:

[izpolni država članica]

NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

<Zdravila, ki vsebujejo aprotinin>

[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

aprotinin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom/kirurgom, ki vam <zdravilo, ki vsebuje aprotinin>, daje.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je <zdravilo, ki vsebuje aprotinin> in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli <zdravilo, ki vsebuje aprotinin>
3. Kako uporabljati <zdravilo, ki vsebuje aprotinin>
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje <zdravila, ki vsebuje aprotinin>
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je <zdravilo, ki vsebuje aprotinin> in za kaj ga uporabljamo

<Zdravilo, ki vsebuje aprotinin>, spada v skupino zdravil, imenovanih antifibrinolitiki, tj. zdravila, ki preprečujejo izgubo krvi.

<Zdravilo, ki vsebuje aprotinin>, pomaga pri zmanjševanju izgube krvi med in po operaciji srca. Uporablja se tudi za zmanjševanje potrebe po transfuziji krvi med in po operaciji srca. Vaš zdravnik/kirurg je presodil, da vam bo zdravljenje z <zdravilom, ki vsebuje aprotinin> koristilo, saj obstaja pri vas povečano tveganje za veliko krvavitev zaradi vstavitve obvodov z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka (aparata srce-pljuča).

Vaš zdravnik vam bo dal aprotinin po skrbni presoji koristi in tveganj, in ob upoštevanju drugih možnih zdravljenj.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli <zdravilo, ki vsebuje aprotinin>

<Zdravila, ki vsebuje aprotinin> ne smete prejeti

- če ste **alergični na <zdravilo, ki vsebuje aprotinin>** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če je bil test na **specifična protitelesa IgG proti aprotininu pozitiven**, kar kaže na povečano tveganje za alergijsko reakcijo na <zdravilo, ki vsebuje aprotinin>.
- če pred zdravljenjem ni možno narediti testa na specifična protitelesa IgG proti aprotininu ali če sumite, da ste v zadnjih 12 mesecih prejeli <zdravilo, ki vsebuje aprotinin>.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli <zdravilo, ki vsebuje aprotinin>, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Obvestite svojega zdravnika, če se karkoli od navedenega nanaša na vas. S tem mu boste pomagali pri odločitvi, ali je <zdravilo, ki vsebuje aprotinin> primerno za vas.

- **Vaše ledvice ne delujejo pravilno.** Če imate težave z ledvicami, se lahko <zdravilo, ki vsebuje aprotinin> uporablja le, če vaš zdravnik/kirurg oceni, da vam bo to koristilo.
- **V zadnjih 12 mesecih ste prejeli ali sumite, da ste prejeli aprotinin ali fibrinska lepila, ki vsebujejo aprotinin.**

Če karkoli od naštetega velja za vas, bo vaš zdravnik presodil, ali je <zdravilo, ki vsebuje aprotinin>, za vas sploh primerno.

<Zdravilo, ki vsebuje aprotinin> boste prejeli šele, ko bo zdravnik opravil **krvne preiskave in** preveril, če ste primerni za zdravljenje (npr. ustrezen test na specifična protitelesa IgG proti aprotininu), sicer so za vas bolj primerna druga zdravila.

Skrbno vas bodo nadzorovali glede pojava morebitnih alergijskih reakcij na zdravilo in če se bodo morda pojavili simptomi, jih bo vaš zdravnik/kirurg zdravil. Med zdravljenjem z <zdravilom, ki vsebuje aprotinin> mora biti na voljo standardna nujna medicinska pomoč za zdravljenje hudih alergijskih reakcij.

Otroci in mladostniki

Varnost in učinkovitost <zdravila, ki vsebuje aprotinin> pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Druga zdravila in <zdravilo, ki vsebuje aprotinin>

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite zdravnika predvsem, če jemljete:

- zdravila, ki se uporabljajo za topljenje krvnih strdkov, kot so streptokinaza, urokinaza, alteplaza (r-tPA)
- aminoglikozide (antibiotike, zdravila za zdravljenje okužb)

Priporočljivo je, da vam vaš zdravnik/kirurg pred in med operacijo poleg <zdravila, ki vsebuje aprotinin> da tudi heparin (zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje nastanka krvnih strdkov). Vaš zdravnik bo določil odmerek heparina glede na izvide krvnih preiskav.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden prejmete to zdravilo. Če ste noseči ali dojite, lahko <zdravilo, ki vsebuje aprotinin> uporabite le, če vaš zdravnik/kirurg meni, da vam bo to koristilo. Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril o tveganjih in koristih tega zdravila.

3. Kako uporabljati <zdravilo, ki vsebuje aprotinin>

Za odrasle bolnike se priporoča naslednji režim odmerjanja

Pred začetkom operacije boste prejeli majhno količino <zdravila, ki vsebuje aprotinin> (1 ml); s tem bodo testirali, ali ste alergični na <zdravilo, ki vsebuje aprotinin>. Morda boste 15 minut pred testnim odmerkom <zdravila, ki vsebuje aprotinin> prejeli zdravila, ki se uporabljajo za preprečevanje simptomov alergije (antagonist receptorjev H₁ in antagonist receptorjev H₂).

Če ni znakov alergije, boste prejeli 100 – 200 ml <zdravila, ki vsebuje aprotinin>, v 20 do 30 minutah, nato pa 25 - 50 ml na uro (maks. 5 – 10 ml/min) do konca operacije. Naenkrat vam ne bodo dali več kot 700 ml <zdravila, ki vsebuje aprotinin>.

Posebnih priporočil za odmerjanje pri starejših bolnikih ali pri bolnikih s slabim delovanjem ledvic ni.

Običajno se <zdravilo, ki vsebuje aprotinin> počasi injicira ali infundira (po kapljicah) skozi kateter v večjo veno, medtem ko ležite.

Če ste prejeli večji odmerek <zdravila, ki vsebuje aprotinin>, kot je priporočen odmerek Specifične snovi, ki bi izničila učinke <zdravila, ki vsebuje aprotinin>, ni.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Čeprav so pri bolnikih, ki prvič dobijo <zdravilo, ki vsebuje aprotinin>, preobčutljivostne reakcije redke, je pri bolnikih, ki <zdravilo, ki vsebuje aprotinin> prejmejo več kot enkrat, povečano tveganje za alergijske reakcije. Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo:

- **težave z dihanjem**
- **znižan krvni tlak**
- **srbenje, izpuščaj in koprivnico**

- siljenje na bruhanje

Če se med dajanjem <zdravila, ki vsebuje aprotinin> pojavi kateri koli od teh simptomov, bo vaš zdravnik/kirurg prenehal zdravljenje z zdravilom.

Drugi neželeni učinki so:

Občasni: pojavijo se lahko pri 1 od 100 bolnikov

- bolečina v prsnem košu (*miokardna ishemija, okluzija venčne arterije/tromboza*), srčni napad (*miokardni infarkt*)
- nabiranje tekočine v osrčniku (*perikardialni izliv*)
- krvni strdek (*tromboza*)
- bolezen ledvic (*akutna ledvična odpoved, ledvična tubularna nekroza*)
- izločanje manj urina, kot je običajno

Redki: pojavijo se lahko pri 1 od 1.000 bolnikov

- krvni strdki v krvnih žilah (*arterijah*)
- hude alergijske reakcije (*anafilaktične/anafilaktoidne reakcije*)

Zelo redki: pojavijo se lahko pri 1 od 10.000 bolnikov

- oteklina kože na mestu injiciranja ali okoli njega (reakcije na mestu injiciranja in infundiranja, (*trombo*)*flebitis* na mestu infundiranja)
- krvni strdki v pljučih (*pljučna embolija*)
- huda motnja strjevanja krvi, ki povzroči poškodbo tkiva in krvavitev (*diseminirana intravaskularna koagulacija*)
- motnja strjevanja ali koaguliranja krvi (*koagulopatija*)
- hud alergijski šok (*anafilaktični šok*), ki je lahko življenjsko ogrožajoč

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje <zdravila, ki vsebuje aprotinin>

[Izpolni država članica]

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje <zdravilo, ki vsebuje aprotinin>

[izpolni država članica]

Izgled <zdravila, ki vsebuje aprotinin> in vsebina pakiranja

[Izpolni država članica]

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

{ Ime in naslov }

<{ tel. } >

<{ faks } >

<{ e-pošta } >

Navodilo je bilo odobreno <{ MM/LLLL } > <{ mesec/LLLL } >.

[Izpolni država članica]