

Приложение III

Предлаган текст за кратката характеристика на продукта и листовката

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКА

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

<Апротинин-съдържащи лекарствени продукти>

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Апротинин е показан за профилактично приложение за ограничаване на кръвозагубата и кръвопреливането при възрастни пациенти, с висок риск от значителна кръвозагуба, подложени на операция за изолиран кардиопулмонален байпас (т.е. операция за коронарен артериален байпас (CABG), която не е комбинирана с друга сърдечносъдова операция).

Апротинин трябва да се използва само след внимателна оценка на ползите и рисковете и след обсъждане на възможните алтернативни лечения (вж. точка 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди приложението на апротинин може да бъде определен съответен апротинин-специфичен тест за IgG антитела (вж. точка 4.3).

Възрастни:

Поради риска от алергични/анафилактични реакции, тест доза от 1 ml (10 000 KIU) трябва да бъде приложена на всички пациенти, най-малко 10 минути преди останалата доза. След като се установи липсата на реакция от приложението на тест дозата от 1 ml, може да бъде приложена терапевтичната доза. H1-антагонист и H2-антагонист може да бъдат приложени 15 минути преди тест дозата апротинин. Във всеки случай трябва да има в готовност и на разположение оборудване за стандартно спешно лечение на анафилактични и алергични реакции (вж. точка 4.4).

Натоварващата доза от 1-2 милиона KIU се прилага като бавна интравенозна инжекция или инфузия в продължение на 20 - 30 минути, след въвеждането в анестезия и преди стернотомията. Трябва да се добавят допълнително 1-2 милиона KIU към основния разтвор за помпата на апарата сърце-бял дроб. За да се избегне физическата несъвместимост между апротинин и хепарин, при добавяне към основния разтвор за помпата, всяко средство трябва да се добавя по време на рециркулация на основния разтвор за помпата, за да се осигури адекватно разреждане преди смесването с другия компонент.

Началната болус инфузия трябва да бъде последвана от приложението на непрекъсната инфузия на 250 000 - 500 000 KIU на час до приключване на операцията.

Като правило, общото количество апротинин, приложено за един курс на лечение, не трябва да надхвърля 7 милиона KIU.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при деца на възраст под 18 години не са установени.

Бъбречно увреждане

Наличният клиничен опит предполага, че не се налага специална корекция на дозата при пациенти с влошена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

Липсват данни за препоръки за дозиране при пациенти с чернодробна дисфункция.

Старческа възраст

Съобщеният клиничен опит не установява разлики в отговорите при пациенти в старческа възраст.

Начин на приложение

Апротинин трябва да се влива през централен венозен катетър. Да не се използва същия път за приложение на друг лекарствен продукт. Когато се използва многопътен централен катетър, отделен катетър не се налага.

Апротинин трябва да се прилага само на пациенти в легнали по гръб и трябва да се влива бавно (максимум 5 - 10 ml/min) като интравенозна инжекция или кратка инфузия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 .

Пациентите с положителен резултат от тест за апротинин-специфично IgG антитяло, при лечение с апротинин, са с повишен риск от анафилактична реакция. Затова приложението на апротинин е противопоказно при тези пациенти.

В случай, че не е възможен тест за апротинин-специфично IgG антитяло преди лечението, приложението на апротинин е противопоказано при пациенти с подозирана предшестваща експозиция през последните 12 месеца, включително на фибринови лепила, съдържащи апротинин..

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Апротинин не трябва да се използва, когато CABG операцията е комбинирана с друга сърдечносъдова операция, тъй като съотношението полза/риск за апротинин при други сърдечносъдови процедури не е установено.

Лабораторен мониторинг на антикоагулацията по време на кардиопулмонален байпас

Апротинин не е хепарин-съхраняващо средство и поддържането на адекватна антикоагулация с хепарин е важно при лечение с апротинин. Повишаването на парциалното тромбoplastиново време (РТТ) и целит-активираното време на съсирване (Celite ACT) е очаквано при пациенти на лечение с апротинин по време на операция и в часовете след операцията. Затова парциалното тромбoplastиново време (РТТ) не трябва да се използва за поддържане на адекватна антикоагулация с хепарин. При пациенти, подложени на кардиопулмонален байпас на лечение с апротинин, се препоръчва един от следните три метода за поддържане на адекватна антикоагулация: активирано време на съсирване (ACT), фиксирано дозиране на хепарин или титриране на хепарин (вж. по-долу). Ако активираното време на съсирване (ACT) се използва за поддържане на адекватна антикоагулация, при наличие на апротинин се препоръчват минимално целит-активирано ACT от 750 секунди или каолин-активирано ACT от 480 секунди, независимо от ефектите на разреждане на кръвта и хипотермията.

Допълнително пояснение за употребата при екстракорпорално кръвообращение

При пациенти, подложени на кардиопулмонален байпас на лечение с апротинин, се препоръчва един от следните методи за поддържане на адекватна антикоагулация:

- Активирано време на съсирване (ACT)

ACT не е стандартизиран коагулационен тест и различните варианти на теста се повлияват по различен начин от наличието на апротинин. Тестът се повлиява допълнително от различните ефекти на разреждане и от температурата на пациента по време на кардиопулмоналния байпас. Наблюдавано е, че каолин-активираното ACT не се повишава в същата степен от апротинин, както диатомит-активираното (целит) ACT. Независимо от разликите в протоколите, при наличие на апротинин се препоръчва минимално целит-активирано ACT от 750 секунди или каолин-активирано ACT от 480 секунди, независимо от ефектите на разреждане на кръвта и хипотермията. Консултирайте се с производителя на ACT теста относно интерпретирането на резултата от изследването при наличие на апротинин.

- Фиксирана доза хепарин

Стандартната натоварваща доза хепарин, приложена преди канюлирането на сърцето, плюс количеството хепарин, добавено към обема на основния разтвор на системата за кардиопулмонален байпас, трябва да бъде най-малко на 350 IU/kg. Допълнително количество хепарин трябва да се приложи в схема с фиксирана доза според теглото на пациента и продължителността на кардиопулмоналния байпас.

- Определяне на нивата на хепарин

Протамин титрационният метод, който не се влияе от аprotинин, може да се използва за измерване на нивата на хепарин. Трябва да се направи оценка на отговора на дозата хепарин, чрез титриране с протамин, преди приложението на аprotинин, за да бъде определена натоварващата доза хепарин. Допълнителното количество хепарин трябва да бъде приложено въз основа на нивата хепарин, измерени чрез титриране с протамин. Нивата на хепарин по време на байпас не трябва да спадат под 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) или под нивото, показано чрез тестване на отговора на дозата хепарин, преди приложението на аprotинин..

При пациенти, лекувани с аprotинин, неутрализирането на хепарина с протамин след прекратяване на кардиопулмоналния байпас трябва да е въз основа или на фиксирано отношение към количеството на приложени хепарин, или да се контролира с протамин титрационен метод.

Важно: аprotинин не е хепарин съхраняващо средство.

Съхранение на графта

Кръвта, изтеглена от централната инфузионна линия на аprotинин, не трябва да се използва за съхранение на графта.

Повторна експозиция на аprotинин

Приложението на аprotинин, особено при пациенти, които са приемали аprotинин (включително, фибринови лепила, съдържащи аprotинин) в миналото, налага внимателна оценка на съотношението риск/полза, тъй като е възможно да се развие алергична реакция (вж. точки 4.3 и 4.8). Въпреки, че повечето случаи на анафилаксия се появяват след повторна експозиция в рамките на първите 12 месеца, има също изолирани съобщения за случаи на анафилаксия, появяващи се при повторна експозиция след повече от 12 месеца.

Трябва да има в готовност и на разположение стандартно оборудване за спешно лечение на алергични/анафилактични реакции по време на лечение с аprotинин.

Оценка на потенциала за алергични реакции

Всички пациенти, лекувани с аprotинин, трябва първо да получат тест доза, за да се оцени потенциалът за алергични реакции (вж. точка 4.2). Тест дозата аprotинин трябва да се приложи само, ако има на разположение оборудване за овладяване на остри анафилактични реакции.

Бъбречно увреждане

Резултатите от последните обсервационни проучвания показват, че аprotинин може да отключи бъбречна дисфункция, особено при пациенти с предшестваща бъбречна дисфункция. Анализ на всички сборни плацебо-контролирани проучвания при пациенти, подложени на операция за коронарен артериален байпас (CABG), показва увеличаване на стойностите на серумния креатинин >0,5 mg/dl над изходното ниво при пациенти, лекувани с аprotинин (вж. точка 5.1). Затова се препоръчва внимателна оценка на съотношението риск/полза преди приложение на аprotинин при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция или при такива с рискови фактори (като напр. съпътстващо лечение с аминоклиозиди).

Съобщава се за повишена честотата на бъбречна недостатъчност и смъртност, в сравнение с възрастово съпоставими и исторически контроли, при пациенти, лекувани с аprotинин, подложени на кардиопулмонален байпас с дълбок хипотермичен циркулаторен арест при операция на торакалната аорта. Трябва да се осигури адекватна антикоагулация с хепарин (вж. също по-горе).

Смъртност

Информация за смъртността при рандомизирани клинични изпитвания е представена в точка 5.1.

Съобщава се за връзка между употребата на аprotинин и повишена смъртност при някои нерандомизирани обсервационни проучвания (напр. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchok 2008, Shaw 2008), докато при други нерандомизирани проучвания не се съобщава за такава връзка (напр. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti, 2009). При тези проучвания, аprotинин обикновено се прилага на пациенти, които имат повече рискови фактори за повишена смъртност преди операцията, отколкото пациентите в другите групи на лечение.

Повечето от проучванията не отчитат адекватно тези изходни разлики в рисковите фактори и влиянието на тези рискови фактори върху резултатите не е известно. Затова интерпретацията на тези обсервационни проучвания е ограничена и не е може нито да се установи, нито да се отхвърли връзката между употребата на аprotинин и повишената смъртност. Затова, аprotинин трябва да се използва само както е разрешен за употреба, при изолирани CABG операции, след внимателно обсъждане на потенциалните рискове и ползи.

Публикация на Fergusson et al 2008 анализира данните от рандомизирано клинично изпитване: консервиране на кръв при използване на антифибринолитичи в рандомизирано изпитване (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial) (BART), и съобщава за по-висока честота на смъртност при лекувани с аprotинин пациенти, в сравнение с лекуваните с транексамова киселина или аминокапронова киселина. Поради редица методологични недостатъци обаче, не може да се направи категоричен извод за сърдечносъдовите рискове въз основа на резултатите от проучването BART.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Аprotинин има дозозависим инхибиторен ефект върху действието на тромболитичните средства, като стрептокиназа, урокиназа, алтеплаза (r-tPA).

Аprotинин може да предизвика бъбречна дисфункция, особено при пациенти с предшестваща бъбречна дисфункция. Аминогликозидите са рисков фактор за бъбречна дисфункция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни от добре контролирани проучвания при бременни жени. При проучванията върху животни не се установяват данни за тератогенни или други ембриотоксични ефекти на аprotинин.

Аprotинин следва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск. В случай на тежки нежелани реакции (като анафилактична реакция, сърдечен арест и др.) и последващите ги терапевтични мерки, увреждането на плода трябва да се вземе предвид при оценката на съотношението риск/полза.

Кърмене

Не е известно дали аprotинин се екскретира чрез кърмата. Все пак, тъй като аprotинин не е бионаличен след перорално приложение, лекарството, което се съдържа се в кърмата, не се екскретира така, че да има системно действие върху кърмачето.

Фертилитет

Няма достатъчно данни и добре контролирани проучвания насочени към фертилитета при мъже или жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на аprotинин е оценена в повече от четиридесет и пет фаза II и фаза III проучвания, включващи над 3800 пациенти, с експозиция на аprotинин. Общо при около 11% от лекуваните с аprotинин пациенти е имало нежелани лекарствени реакции. Най-сериозната нежелана лекарствена реакция е инфаркт на миокарда. Нежеланите лекарствени реакции трябва да се интерпретират в рамките на хирургичното лечение.

Резюме на нежеланите реакции в табличен вид

Нежелани лекарствени реакции (НЛР) на база всички плацебо-контролирани клинични проучвания с аprotинин, подредени по CIOMS III категории за честота (аprotинин n=3817 и плацебо n=2682; състояние към: април 2005), са изброени в таблицата по-долу:

Честотите са определени, както следва:

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$

Много редки: $< 1/10\,000$

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

MedDRA системо- органи класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на имунната система			Алергична реакция Анафилактична/ анафилактоидна реакция	Анафилактичен шок (потенциално животозастраша- ващ)
Нарушения на кръвта и лимфната система				Дисеминирана вътресъдова коагулация Коагулопатия
Сърдечни нарушения		Миокардна ишемия Коронарна оклузия/тромбоза Инфаркт на миокарда Перикарден излив		
Съдови нарушения		Тромбоза	Артериална тромбоза (и съответните специфични органи прояви, които могат да се появят в жизненоважни органи, като бъбреци, бяли дробове или мозък)	Белодробен емболизъм
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Олигурия, Остра бъбречна недостатъчност, бъбречна тубуларна некроза		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				Реакции на мястото на инжектиране и инфузия (Тромбо-) флебит на мястото на инфузията

- НЛР от пост-маркетингови съобщения са дадени в **подчертан курсив**.

Описание на избрани нежелани реакции

Алергичните/анафилактичните реакции са редки при пациенти без предходна експозиция на аprotинин. В случай на повторно приложение, честотата на алергичните/анафилактичните реакции, може да достигне ниво от 5%. Ретроспективен преглед показва, че честотата на алергичната/анафилактична реакция, след повторно приложение е повишена, когато повторното приложение е в рамките на 6 месеца след началното приложение (5,0 % за повторно приложение до 6 месеца и 0,9 % за повторно приложение след повече от 6 месеца). Резултатите от ретроспективния преглед предполагат, че честотата на тежки анафилактични реакции към аprotинин, може да се повиши допълнително, когато пациентите са с експозиция повече от два пъти в рамките на 6 месеца. Дори когато второто експозиция на аprotинин се понася без симптоми, следващо приложение може да доведе до тежки алергични реакции или анафилактичен шок, в много редки случаи, с фатален изход.

Симптомите на алергични/анафилактични реакции може да включват:

Дихателна система:	астма (бронхоспазъм)
Сърдечносъдова система:	хипотония
Кожа и кожни придатъци:	сърбеж, обрив, уртикария
Храносмилателна система:	гадене

Ако по време на инжекция или инфузия се развият алергични реакции, приложението трябва да бъде спряно веднага. Може да се наложи стандартно спешно лечение, т.е. адреналин/ епинефрин, обемно заместване кортикостероиди.

Сърдечносъдова система

При анализ на обобщени данни на всички плацебо-контролирани клинични проучвания, честотата на съобщените от изследователите инфаркти на миокарда (MI) при пациенти, лекувани с апротинин, е 5,8 % в сравнение с 4,8 % при пациентите, лекувани с плацебо, при разлика между групите от 0,98 % (апротинин n=3817 и плацебо n=2682; състояние към: април 2005).

При някои проучвания се наблюдава тенденция на повишаване честотата на MI, свързан с апротинин, докато други проучвания показват по-ниска честота в сравнение с плацебо.

Смъртност

За риска от смъртност във връзка с употребата на апротинин виж точка 4.4.

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства, инхибитори на протеиназата, АТС код: B02AB01

Апротинин е широкоспектърен протеазен инхибитор, който има антифибринолитични свойства. Формирайки обратими стехиометрични ензим-инхибиторни комплекси, апротинин действа като инхибитор на човешки трипсин, плазмин, плазмен каликреин и тъканен каликреин, и така потиска фибринолизата.

Той потиска и контактната фаза на активиране на коагулацията, в която едновременно се инициира коагулация и се стимулира фибринолиза.

Анализът на обобщените данни от плацебо-контролирани проучвания при пациенти, подложени на операция за коронарен артериален байпас (CABG), показва, че честотата на повишение на серумния креатинин с $>0,5$ mg/dl над нивата преди лечението е статистически по-висока при 9,0 % (185/2047) в групата на цяла доза апротинин, в сравнение с 6,6 % (129/1957) в групата на плацебо, при коефициент на разлика от 1,41 (1,12-1,79). В повечето от случаите, постоперативната бъбречна дисфункция не е тежка и е обратима. Честотата на повишение на серумния креатинин с $>2,0$ mg/dl над изходното ниво е сходна (1,1 % срещу 0,8 %), както в групата на цяла доза апротинин, така и в групата на плацебо, при коефициент на разлика от 1,16 (0,73-1,85) (вж. точка 4.4).

Вътреболничната смъртност в обобщени данни от рандомизирани клинични изпитвания е резюмирана в таблицата по-долу:

Вътреболнична смъртност в обобщени данни от рандомизирани клинични изпитвания (популация: всички пациенти с CABG, валидни за оценка на безопасността)					
Популация	Пълна доза апротинин		Плацебо		Отношение на риска (95 % ДИ)
	n / N	%	n / N	%	
Всички CABG	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
Първична CABG	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
Повторна CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение, апротинин се разпространява бързо в общото екстрацелуларно пространство, което води до първоначално понижаване на плазмената концентрация на апротинин, с полуживот 0,3-0,7 часа. В по-късни времеви точки, (т.е. над 5 часа след прилагане) е крайната фаза на елиминиране с полуживот около 5 – 10 часа.

Плацентата вероятно не е абсолютно непропусклива за апротинин, но пропускливостта изглежда е много забавена.

Метаболизъм, елиминиране и екскреция

Молекулата на апротинина се метаболизира до по-къси пептиди или аминокиселини чрез лизозомната активност в бъбрека. При хора, бъбречната екскреция на активен апротинин представлява по-малко от 5 % от дозата. След инжектиране на ¹³¹I-маркиран апротинин на здрави доброволци, до 48 часа, 25-40 % от маркираното вещество се екскретира като метаболити в урината. Тези метаболити нямат ензимно-инхибиторна активност.

Няма налични фармакокинетични проучвания при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност. Проучванията при пациенти с бъбречно увреждане не показват клинично значими фармакокинетични промени или ясни нежелани реакции. Не се налага специално коригиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

При плъхове, морски свинчета, зайци и кучета, високи дози (>150 000 KIU/kg), инжектирани бързо, причиняват спадане на кръвното налягане с различна тежест, което бързо отзвучава.

Репродуктивна токсичност

При интравенозни проучвания с плъхове дневни дози до 80 000 KIU/kg нямат токсичен ефект за майката, ембриотоксичност или фетотоксичност. Дневни дози до 100 000 KIU/kg не повлияват растежа и развитието на малките, а дози от 200 000 KIU/kg/ден не са тератогенни. При зайци дневни интравенозни дози от 100 000 KIU/kg не показват данни за токсичен ефект при майката, ембриотоксичност, фетотоксичност или тератогенност.

Мутагенен потенциал

Апротинин дава отрицателен мутагенен отговор при тест със Салмонела/микрозома и *B. subtilis* ДНК увреждаща система.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.2 Несъвместимости

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.3 Срок на годност

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.4 Специални условия на съхранение

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.5 Вид и съдържание на опаковката

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Парентералните лекарствени продукти трябва да бъдат проверявани визуално за частици и промяна на цвета преди приложение. Остатъчният разтвор не трябва да се съхранява за по-късно употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{ име и адрес }

< { тел.: } >

< { факс.: } >

< { имейл.: } >

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

<Апротинин-съдържащ лекарствен продукт>

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде дадено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар/хирург, който Ви дава <апротинин-съдържащ лекарствен продукт>.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява <апротинин-съдържащият лекарствен продукт> и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен <апротинин-съдържащ лекарствен продукт>
3. Как да използвате <апротинин-съдържащия лекарствен продукт>
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате <апротинин-съдържащия лекарствен продукт>
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява <апротинин-съдържащият лекарствен продукт> и за какво се използва

<Апротинин-съдържащият лекарствен продукт> принадлежи към група лекарства, наречени антифибринолитичи, т.е. лекарства, които предпазват от кръвозагуба.

<Апротинин-съдържащият лекарствен продукт> може да помогне за намаляване на кръвозагубата по време и след сърдечна операция. Използва се също за намаляване на необходимостта от кръвопреливане по време и след сърдечна операция. Вашият лекар/хирург е решил, че би имало полза от лечението Ви с <апротинин-съдържащ лекарствен продукт>, защото при Вас има повишен риск от значителна кръвозагуба, тъй като ще бъдете подложени на сърдечна операция за байпас, чрез приложение на циркулация извън тялото Ви (апарат сърце-бял дроб).

Вашият лекар ще Ви приложи апротинин след внимателна преценка на ползите и рисковете, както и на възможностите за алтернативно лечение.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен <апротинин-съдържащ лекарствен продукт>

Не трябва да Ви бъде приложен <апротинин-съдържащ лекарствен продукт>

- ако сте **алергични към <апротинин-съдържащ лекарствен продукт>** или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако е наличен **положителен тест за апротинин-специфично IgG антитяло**, показващ повишен риск за алергична реакция към <апротинин-съдържащ лекарствен продукт>.
- ако не е възможно тестването за апротинин-специфично IgG антитяло преди лечението и сте приели или подозирате, че сте приемали <апротинин-съдържащ лекарствен продукт> през последните 12 месеца.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди приложението на <апротинин-съдържащ лекарствен продукт>.

Уведомете Вашия лекар, ако някое от следните се отнася за Вас, за да му/й помогнете да реши, дали <апротинин-съдържащият лекарствен продукт> е подходящ за Вас:

- **Вашият бъбреци не функционират правилно.** Ако имате проблеми с бъбреците, <апротинин-съдържащият лекарствен продукт> трябва да се използва само, ако Вашият лекар/хирург прецени, че това ще бъде от полза.
- **Приели сте или подозирате, че сте приемали апротинин или апротинин-съдържащи фибринови лепила през последните 12 месеца.**

Ако някое от горните се отнася за Вас, Вашият лекар ще реши, дали <апротинин-съдържащият лекарствен продукт> е подходящ за Вас или не.

<Апротинин-съдържащият лекарствен продукт> ще Ви бъде даден само, ако **преди това** Вашият лекар е направил **кръвни тестове**, за да провери, дали сте подходящи (напр. съответения аprotинин-специфичен тест за IgG антитяло), в противен случай други лекарства може да бъдат по-добра възможност за Вас.

Вие ще бъдете наблюдавани внимателно за някаква алергична реакция към лекарството и Вашият лекар/хирург ще лекува симптомите, които може да се появят при Вас. По време на лечение с <апротинин-съдържащ лекарствен продукт> трябва да е в готовност и на разположение стандартно оборудване за спешно лечение за тежки алергични реакции.

Деца и юноши

Безопасността и ефикасността на <апротинин-съдържащия лекарствен продукт> при деца на възраст под 18 години не са установени.

Други лекарства и <апротинин-съдържащия лекарствен продукт>

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Трябва специално да информирате Вашия лекар, ако приемате:

- лекарства, използвани за разтваряне на кръвни съсиреци, като стрептокиназа, урокиназа, алтеплаза (r-tPA)
- аминогликозиди (антибиотици, лекарства използвани за лечение на инфекции).

Препоръчва се Вашият лекар/хирург, в допълнение към <апротинин-съдържащия лекарствен продукт>, да приложи хепарин (лекарство, използвано за предпазване от кръвни съсиреци) преди и по време на операцията. Вашият лекар ще изчисли дозата на хепарина въз основа на резултатите от Вашите кръвни тестове.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Ако сте бременна или кърмите, <апротинин-съдържащият лекарствен продукт> трябва да се използва само, ако Вашият лекар/хирург прецени, че това ще бъде от полза. Вашият лекар ще обсъди с Вас рисковете и ползите от употребата на това лекарство.

3. Как да използвате <апротинин-съдържащия лекарствен продукт>

При възрастни пациенти се препоръчва следният дозов режим:

Ще Ви се приложи малко количество <апротинин-съдържащ лекарствен продукт> (1 ml) преди да започне операцията, за да се тества, дали сте алергични към <апротинин-съдържащия лекарствен продукт>. Лекарства, използвани за предотвратяване на симптомите на алергия (H₁-антагонисти и H₂-антагонисти), може да бъдат приложени 15 минути преди тестовата доза <апротинин-съдържащ лекарствен продукт>.

Ако не се появят признаци на алергия, ще Ви бъдат приложени 100 - 200 ml <апротинин-съдържащ лекарствен продукт> за 20 до 30 минути, последвани от 25 - 50 ml на час (макс. 5 - 10 ml/min) до приключване на операцията.

По принцип, няма да Ви бъдат прилагани повече от 700 ml <апротинин-съдържащ лекарствен продукт> наведнъж.

Няма специална препоръчителна доза при пациенти в старческа възраст или при пациенти с понижена бъбречна функция.

<Апротинин-съдържащият лекарствен продукт> обикновено ще Ви бъде прилаган в легнало положение чрез бавно инжектиране или инфузия (чрез „на капки“) през катетър в голяма вена на Вашето тяло.

Ако Ви е била приложена повече от необходимата доза <апротинин-съдържащ лекарствен продукт>

Няма специално вещество, което да противодейства на действието на <апротинин-съдържащ лекарствен продукт>.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Въпреки, че алергичните реакции са редки при пациенти, приемащи <апротинин-съдържащ лекарствен продукт> за пръв път, при пациентите, на които се прилага <апротинин-съдържащ лекарствен продукт> повече от един път, може да има повишен риск от алергична реакция. Признаците на алергична реакция може да включват:

- **затруднено дишане**
- **понижаване на кръвното налягане**
- **сърбеж, обрив и уртикария**
- **гадене**

Ако някое от горните се прояви по време на приложението на <апротинин-съдържащ лекарствен продукт>, Вашият лекар/хирург ще спре лечението с лекарството.

Други нежелани реакции са:

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 пациенти

- гръдна болка (*миокардна исхемия, коронарна запушване/тромбоза*), сърдечен пристъп (*инфаркт на миокарда*)
- изтичане на течност от сърцето в кухината около него (*перикарден излив*)
- кръвен съсирек (*тромбоза*)
- бъбречно заболяване (*остра бъбречна недостатъчност, бъбречна тубуларна некроза*)
- отделяне на по-малко урина от нормалното

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 пациенти

- кръвен съсирек в кръвоносните съдове (*артерии*)
- тежка алергична реакция (*анафилактична/анафилactoидна реакция*)

Много редки: може да засегнат до 1 на 10 000 пациенти

- подуване на кожата на и около мястото на инжектиране (реакции на мястото на инжектиране и инфузия, (*тромбо-*) *флебит* на мястото на инфузия)
- кръвен съсирек в белите дробове (*белодробен емболизъм*)
- тежко нарушение на кръвосъсирването, което води до увреждане на тъканите и кръвене (*дисеминирана вътресъдова коагулация*)
- неспособност на кръвта да се съсирва и сгъстява нормално (*коагулопатия*)
- тежък алергичен шок (*анафилактичен шок*), който е потенциално животозастрашаващ.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате <апротинин-съдържащ лекарствен продукт>

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа <апротинин-съдържащ лекарствен продукт>

[Да се попълни съгласно националните изисквания].

Как изглежда <апротинин-съдържащ лекарствен продукт> и какво съдържа опаковката

[Да се попълни съгласно националните изисквания].

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{ име и адрес }

< { тел.: } >

< { факс: } >

< { имейл: } >

Дата на последно преразглеждане на листовката < { ММ / ГГГГ } > < { месец ГГГГ } > .

[Да се попълни съгласно националните изисквания]