

Příloha III

Navrhované znění souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU
A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

<Léčivý přípravek obsahující aprotinin>
[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

[Doplní se na národní úrovni]

3. LÉKOVÁ FORMA

[Doplní se na národní úrovni]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Aprotinin je indikován k profylaktickému použití k omezení krevních ztrát a krevních transfuzí u dospělých pacientů, u kterých existuje vysoké riziko velké ztráty krve při provádění izolovaného aortokoronárního bypassu za použití mimotělního oběhu (tj. při provádění aortokoronárního bypassu, který není kombinovaný s jiným kardiovaskulárním výkonem).

Aprotinin by se měl používat pouze po důkladném zvážení jeho přínosu a rizika a po zvážení dostupnosti alternativní léčby (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Před podáním aprotininu by mělo být zváženo provedení testu ke zhodnocení aprotinin-specifických IgG protilátek (viz bod 4.3).

Dospělí:

Vzhledem k riziku alergické/anafylaktické reakce se nejdříve všem pacientům má podat testovací (počáteční) dávka 1 ml (10 000 KIE), a to minimálně 10 minut před podáním zbytku dávky. Proběhne-li aplikace testovací dávky 1 ml bez problémů, lze podat terapeutickou dávku. Patnáct minut před podáním testovací dávky aprotininu je možné podat H₁ antagonistu a H₂ antagonistu. Vždy musí být k okamžitému použití připravena standardní medikace k léčbě náhlých anafylaktických a alergických reakcí (viz bod 4.4).

Nasycovací dávka 1-2 miliony KIE je podávána jako pomalá intravenózní injekce nebo infuze během 20-30 minut po úvodu do anestezie a před sternotomií. Další 1-2 miliony KIE je třeba přidat do pumpy přístroje zajišťujícího mimotělní oběh. Aby se předešlo vzniku fyzikální inkompatibility aprotininu a heparinu v případě, že jsou přidávány do roztoku v pumpě přístroje zajišťujícího mimotělní oběh, musí být každá látka podávána během recirkulace pumpy, aby bylo před smísením s další složkou zajištěno dostatečné naředění. Počáteční infuzní bolus následně pokračuje podáváním kontinuální infuze rychlostí 250 000-500 000 KIE/hodinu až do ukončení operace.

Celkové množství podaného aprotininu by nemělo přesáhnout 7 000 000 KIE.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena.

Porucha funkce ledvin

Na základě dostupných klinických zkušeností není u pacientů se sníženou funkcí ledvin nutná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se doporučení pro dávkování u pacientů s poruchou funkce jater.

Starší pacienti

V rámci dosavadní klinické zkušenosti nebyla zaznamenána žádná odchylka v odpovědi u starších pacientů.

Způsob podání

Aprotinin se musí podávat prostřednictvím centrálního žilního katetru. Stejná cesta se nesmí používat pro podání žádného jiného léčivého přípravku. Při použití vícecestného centrálního katetru není nutné používat zvláštní katetr.

Aprotinin se smí podávat pouze pacientům, kteří leží na zádech, a musí se podávat pomalu (maximální rychlost 5-10 ml/min) ve formě intravenózní injekce nebo krátkodobé infuze.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

U pacientů s pozitivním testem na aprotinin-specifické IgG protilátky je při léčbě aprotininem zvýšené riziko anafylaktických reakcí. Proto je podání aprotininu u těchto pacientů kontraindikováno. V případě, kdy není možné provést před léčbou test na aprotinin-specifické IgG protilátky, je podání aprotininu kontraindikováno u pacientů, u kterých je podezření, že jim mohl být aprotinin, včetně fibrinových lepidel, podán během posledních 12 měsíců.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Aprotinin se nesmí používat, pokud je provedení CABG kombinováno s dalším kardiovaskulárním zákrokem, protože poměr přínosu a rizika, podporující použití aprotininu u ostatních kardiovaskulárních postupů, nebyl stanoven.

Laboratorní sledování antikoagulace během mimotělního oběhu

Aprotinin nenahrazuje heparin, je důležité, aby během léčby aprotininem byla zajištěna odpovídající antikoagulace léčbou heparinem. U pacientů léčených aprotininem v průběhu chirurgického výkonu a během několika následujících hodin po chirurgickém výkonu se předpokládá zvýšení parciálního tromboplastinového času (PTT) a aktivovaného srážecího času při použití celitu (celit ACT). **Proto by parciální tromboplastinový čas (PTT) neměl být používán při udržování adekvátní antikoagulace pomocí heparinu. U pacientů, kteří podstupují mimotělní oběh a jsou léčeni aprotininem, se pro udržení dostatečné antikoagulace doporučuje jedna z těchto tří metod: aktivovaný srážecí čas (ACT), fixní dávkování heparinu nebo titrační stanovení heparinu (viz níže). Jestliže se k zajištění odpovídající antikoagulace používá aktivovaný srážecí čas (ACT), jsou v přítomnosti aprotininu, nezávisle na efektu hemodiluce a hypotermie, doporučovány minimální hodnoty celit ACT 750 sekund nebo kaolin ACT 480 sekund.**

Dodatečné poznámky k použití přípravku při mimotělním oběhu

Pro udržení adekvátní antikoagulace se u pacientů, kteří podstupují mimotělní oběh s léčbou aprotininem, doporučuje jedna z následujících metod:

- Aktivovaný srážecí čas (ACT)

ACT není standardizovaným koagulačním testem, různé formy kvantitativního rozboru jsou rozdílně ovlivněny přítomností aprotininu. Test je dále zatížen různými dilučními efekty a teplotou během mimotělního oběhu. Bylo zaznamenáno, že hodnoty ACT při použití kaolinu nejsou aprotininem zvýšeny na tu samou úroveň jako při ACT s použitím celitu. Přestože se protokoly liší, jsou doporučované minimální hodnoty, kdy je přítomen aprotinin, 750 sekund pro ACT (celit) a 480 sekund pro ACT (kaolin), nezávisle na účincích hemodiluce a hypotermie. Interpretaci kvantitativních výsledků v případě, kdy je přítomen aprotinin, konzultujte s výrobcem ACT testu.

- Fixní dávkování heparinu

Standardní nasycovací dávka heparinu, podaná před kanylací srdce a množství heparinu přidané do primárního objemu okruhu mimotělního oběhu by měly být minimálně 350 IU/kg. Další heparin

by měl být podáván dle fixního dávkovacího schématu, určeného na základě hmotnosti pacienta a délky trvání mimotělního oběhu.

- **Určování hladin heparinu**

Titrace protaminem je metoda, která není ovlivněná aprotininem, a může se použít ke stanovení hladin heparinu. Před podáním aprotininu by ke stanovení nasycovací dávky heparinu měla být kvantitativním vyhodnocením titrace protaminem určena odpověď na dávku heparinu. Další heparin má být podáván na základě měření hladin heparinu pomocí titrace protaminem. Hladina heparinu se během mimotělního oběhu nesmí nechat poklesnout pod 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) nebo pod hladinu indikovanou úvodním testem odpovědi na dávku heparinu, provedeným před podáním aprotininu.

Po ukončení mimotělního oběhu se u pacientů léčených aprotininem musí provést neutralizace heparinu protaminem v množství vypočteném podle množství heparinu nebo vytitrováním správné dávky protaminem.

Důležité: aprotinin nenahrazuje heparin.

Konzervace štěpu

Krev natažená z centrálního katetru pro aprotinin se nesmí používat pro konzervaci štěpu.

Opakovaná expozice aprotininu

Podání aprotininu, obzvláště pacientům, kteří v minulosti již byli léčeni aprotininem (včetně aprotininu s obsahem fibrinových lepidel), vyžaduje pečlivé posouzení rizika/přínosu aplikace, protože může dojít k alergické reakci (viz body 4.3 a 4.8). Ačkoli se většina anafylaktických reakcí vyskytuje po opakované expozici během 12 měsíců, byly hlášeny jednotlivé případy anafylaktické reakce po opakované expozici po více než 12 měsících.

Během léčby aprotininem musí být k okamžitému použití připravena standardní medikace k léčbě náhlých anafylaktických/alergických reakcí.

Vyhodnocení možných alergických reakcí

Všichni pacienti léčení aprotininem by měli nejdříve dostat testovací dávku, aby bylo možné posoudit potenciál vzniku alergických reakcí (viz bod 4.2). Testovací dávka aprotininu se může podávat pouze, když je na místě dostupné vybavení k poskytnutí okamžité léčby anafylaktické reakce.

Porucha funkce ledvin

Výsledky z nedávno prováděné observační studie naznačují, že aprotinin může vyvolat renální dysfunkci, a to obzvláště u pacientů s preexistující renální dysfunkcí. Analýza souhrnných údajů ze všech placebem kontrolovaných studií s pacienty, kteří podstoupili provedení aortokoronárního bypassu (CABG), ukázala na zvýšení sérového kreatininu o >0,5 mg/dl nad výchozí hodnotu u pacientů léčených aprotininem (viz bod 5.1). Před podáním aprotininu pacientům, kteří mají již sníženou funkci ledvin nebo s rizikovými faktory (jako je současná léčba aminoglykosidy), je doporučováno pečlivé zhodnocení poměru rizika a přínosu.

Ve srovnání se stejně starými pacienty, kterým byla v minulosti provedena operace hrudní aorty za použití mimotělního oběhu při cirkulační zástavě v hlubokém podchlazení, mají pacienti léčení aprotininem za srovnatelných podmínek častěji selhání ledvin a zvýšenou mortalitu. Je třeba zajistit adekvátní antikoagulaci s heparinem (viz také výše).

Mortalita

Informace o mortalitě, získané z randomizovaných klinických studií, jsou uvedeny v bodě 5.1.

Při některých nerandomizovaných observačních klinických studiích byla ve spojení s použitím aprotininu hlášena zvýšená mortalita (např. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008), zatímco v jiných observačních studiích tento jev hlášen nebyl (např. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). V těchto studiích byl aprotinin většinou podáván pacientům, kteří měli před operací více rizikových faktorů pro zvýšení mortality, než měli pacienti v jiných léčebných skupinách.

Většina těchto studií nevzala adekvátně v potaz tyto výchozí rozdíly v rizikových faktorech a fakt, že vliv těchto rizikových faktorů na konečný výsledek není znám. Proto je interpretace těchto observačních studií limitovaná a spojení použití aprotininu se zvýšením mortality nemůže být ani prokázáno ani vyloučeno. Aprotinin se z těchto důvodů smí použít pouze při provádění izolovaného CABG, jak je schválený a po pečlivém zvážení potencionálního rizika a přínosu.

V roce 2008 Fergusson (a kol.) publikoval analýzu dat z randomizované kontrolované studie Krevní konzervace s užitím antifibrinolytik v randomizované studii (BART) a zaznamenal vyšší výskyt mortality u skupiny pacientů léčených aprotininem oproti pacientům, kteří byly léčeny kyselinou tranexamovou nebo aminokapronovou. Nicméně studie BART nebyla z důvodu mnoha metodologických nedostatků schopná prokázat jednoznačný závěr ohledně kardiovaskulárních rizik.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aprotinin inhibuje v závislosti na dávce účinek trombolitik, např. streptokinázy, urokinázy a alteplázy (r-tPA).

Aprotinin může vyvolat renální dysfunkci, a to obzvláště u pacientů s preexistující renální dysfunkcí. Rizikovým faktorem renální dysfunkce jsou aminoglykosidy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici nejsou žádné adekvátní, relevantně kontrolované studie s těhotnými ženami. Studie se zvířaty neprokázaly žádný teratogenní ani embryotoxický účinek aprotininu.

Aprotinin by se měl v průběhu těhotenství používat pouze v případě, kdy potenciální přínos převyšuje potenciální riziko. V případě závažných nežádoucích účinků (jako je anafylaktický šok, srdeční zástava, atd.) a následných terapeutických opatření, musí být při posouzení rizika/přínosu vzato v úvahu riziko poškození plodu.

Kojení

Není známo, jestli se aprotinin vylučuje do lidského mléka. Jelikož však aprotinin po perorálním podání není biologicky dostupný, neočekává se, že by mléko obsahující léčivý přípravek mohlo mít systémový účinek na kojené dítě.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné adekvátní, relevantně kontrolované studie hodnotící fertilitu u mužů nebo žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost aprotininu byla hodnocena ve více než čtyřiceti pěti studiích fáze II a fáze III, které zahrnovaly více než 3 800 pacientů, kterým byl podáván aprotinin. Celkem asi 11 % všech pacientů léčených aprotininem zaznamenalo nežádoucí účinky. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem byl infarkt myokardu. Nežádoucí účinky je třeba interpretovat v rámci parametrů operace.

Přehled nežádoucích účinků v tabulkové formě

Nežádoucí účinky v souvislosti s léčivým přípravkem (*Adverse drug reactions*, ADR), získané ze všech placebem kontrolovaných studií s aprotininem, řazené dle kategorií frekvence výskytu CIOMS III (aprotinin n=3 817 a placebo n=2 682; stav: duben 2005) jsou uvedeny v tabulce níže:

Frekvence jsou definované jako:

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$

Velmi vzácné: $< 1/10\,000$

Není známo: z dostupných údajů nelze určit

Standardní třídy orgánových systémů podle MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému			Alergická reakce Anafylaktická / anafylaktoidní reakce	Anafylaktický šok (potenciálně život ohrožující)
Poruchy krve a lymfatického systému				Diseminovaná intravaskulární koagulace Koagulopatie
Srdeční poruchy		Ischémie myokardu Koronární okluze / trombóza Infarkt myokardu Perikardiální efuze		
Cévní poruchy		Trombóza	Arteriální trombóza (a její orgánově specifické manifestace v životně důležitých orgánech jako jsou ledviny, plíce nebo mozek)	Plicní embolie
Poruchy ledvin a močových cest		Oligourie, Akutní renální selhání, Renální tubulární nekróza		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				Reakce v místě aplikace injekce a infuze (Trombo-) Flebitida v místě aplikace infuze

- ADR získané z postmarketinkových hlášení jsou uvedena v **tučné kurzívě**

Popis vybraných nežádoucích účinků

U pacientů, kteří dříve aprotininu nedostali, jsou **alergické / anafylaktické reakce** vzácné. Po opakovaném podání dosahuje incidence alergických/anafylaktických reakcí 5 procent. Retrospektivní studie ukázaly, že se četnost výskytu alergických/anafylaktických reakcí významně zvyšuje, je-li opakovaná dávka aprotininu podána v časovém intervalu kratším než 6 měsíců od počátečního podání (5 % reakcí v případě, že časový odstup byl kratší než 6 měsíců, 0,9 % reakcí v případě časového odstupu delšího než 6 měsíců). Retrospektivní studie ukazuje, že incidence těžkých anafylaktických reakcí na aprotinin se může dále zvyšovat, jestliže jsou pacienti opakovaně exponováni více než dvakrát během 6 měsíců. Dokonce, i když bylo druhé podání aprotininu tolerováno bez příznaků, může mít následné podání za následek těžkou alergickou reakci nebo anafylaktický šok, ve velmi vzácných případech i s fatálním následkem.

Příznaky alergické/anafylaktické reakce mohou zahrnovat:

Respirační systém: astma (bronchospasmus)
Kardiovaskulární systém: hypotenze
Kůže a kožní adnexa: pruritus, vyrážka, kopřivka
Zažívací systém: nauzea

Jestliže se alergická reakce projeví během podávání injekce nebo infuze, musí být podávání ukončeno okamžitě. Situace může vyžadovat standardní záchranou léčbu, tj. adrenalin/epinefrin, substituci objemu a kortikosteroidy.

Kardiovaskulární systém

V souhrnné analýze všech placebem kontrolovaných klinických studií byl výskyt infarktu myokardu (MI) u pacientů léčených aprotininem hlášený zkoušejícími 5,8 % oproti výskytu 4,8 %, hlášeném u pacientů léčených placebem, s rozdílem mezi skupinami 0,98 % (aprotinin n=3 817 a placebo n=2 682; stav: duben 2005).

V některých studiích byla ve spojení s aprotininem pozorována tendence k vzestupu incidence MI, zatímco jiné studie ukazovaly na nižší incidenci ve srovnání s placebem.

Mortalita

Informace o riziku mortality, které se spojuje s použitím aprotininu, jsou uvedeny v bodě 4.4.

4.9 Předávkování

Není žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmaceutická skupina: hemostatika, inhibitor proteáz, ATC kód: B02AB01

Aprotinin je širokospektrý inhibitor proteázy a má antifibrinolytické vlastnosti. Vzhledem k tomu, že tvoří reverzibilní, stechiometrický komplex enzym-inhibitor, působí aprotinin jako inhibitor lidského trypsinu, plazminu, plazmového kalikreininu a tkáňového kalikreininu, a proto inhibuje fibrinolýzu.

Také inhibuje kontaktní fázi aktivace koagulace, které obě iniciují koagulaci a podporují fibrinolýzu.

Data ze všech globálních, placebem kontrolovaných studií, s pacienty, kteří podstoupili aortokoronárního bypass (CABG) ukazují, že zvýšení kreatininu v séru o >0,5 mg/dl nad hladinu před léčbou bylo statisticky vyšší v 9,0 % (185/2 047) ve skupině plné dávky aprotininu oproti 6,6 % (129/1 957) v placebo skupině, s poměrem pravděpodobnosti 1,41 (1,12-1,79). Ve většině případů nebyla pooperační renální dysfunkce vážná a byla reverzibilní. Zvýšení kreatininu v séru o >2,0 mg/dl oproti základní hladině bylo podobné (1,1 % oproti 0,8 %) ve skupině plné dávky aprotininu i v placebo skupině, s poměrem pravděpodobnosti 1,16 (0,73-1,85) (viz bod 4.4).

Nemocniční mortalita zaznamenaná v rámci randomizovaných klinických studií je uvedena v tabulce níže:

Nemocniční mortalita zaznamenaná v rámci randomizovaných klinických studií (populace: všichni pacienti, kteří podstoupili CABG, validní z pohledu bezpečnosti)

Populace	Plná dávka aprotininu		Placebo		Poměr pravděpodobnosti (95 % CI)
	n / N	%	n / N	%	
všechny CABG	65/2 249	2,9	55/2 164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
primární CABG	36/1 819	2,0	39/1 785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
opakovaná CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózní injekci dochází k rychlé distribuci aprotininu do celého extracelulárního prostoru, což vede k počátečnímu poklesu koncentrace aprotininu v plasmě, který je charakterizován poločasem 0,3-0,7 hod. Později (t.j. 5 hod. po podání dávky) dochází ke konečné fázi eliminace charakterizované terminálním poločasem 5-10 hodin.

Placenta není pravděpodobně absolutně nepropustná pro aprotinin, ale zdá se, že její propustnost je velmi malá.

Metabolismus, eliminace a exkrece

Molekula aprotininu je metabolizována na kratší peptidy nebo aminokyseliny lysozomální aktivitou v ledvinách. U člověka činí exkrece aktivního aprotininu ledvinami méně než 5 % z celkové dávky.

U zdravých dobrovolníků bylo pomocí aprotininu značeného radioaktivním jódem (^{131}I -aprotinin) zjištěno, že se močí během 48 hodin vyloučí 25-40 % látky v podobě metabolitů. Tyto metabolity neinhibují enzymy.

U pacientů s terminální renální insuficiencí nebyly farmakokinetické studie provedeny. V klinických studiích u pacientů s mírnější poruchou renálních funkcí nebyly zjištěny žádné významné farmakokinetické změny ani zřejmé nežádoucí účinky. Proto není nutné měnit dávkování.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

U potkanů, morčat, králíků a psů způsobily vysoké, rychle injektované dávky ($>150\,000\text{ KIE/kg}$) snížení krevního tlaku v různém rozsahu závažnosti, tyto změny rychle odezněly.

Reprodukční toxicita

U potkanů intravenózní denní dávky do $80\,000\text{ KIE/kg}$ neměly žádný toxický účinek na matku, žádný embryotoxický ani fetotoxický účinek. Denní dávky do $100\,000\text{ KIE/kg}$ neovlivnily růst a vývoj mláďat a dávky do $200\,000\text{ KIE/kg/den}$ nebyly teratogenní. U králíků nevyvolaly denní intravenózní dávky $100\,000\text{ KIE/kg}$ žádné projevy maternální toxicity, embryotoxicity, fetotoxicity ani teratogenity.

Mutagenní potenciál

Aprotinin nepůsobil mutagenní změny zjišťované poškozením DNA u *B. subtilis* a mikrosomů nebo salmonel.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

[Doplní se na národní úrovni]

6.2 Inkompatibility

[Doplní se na národní úrovni]

6.3 Doba použitelnosti

[Doplní se na národní úrovni]

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

[Doplní se na národní úrovni]

6.5 Druh obalu a obsah balení

[Doplní se na národní úrovni]

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Parenterální léčivé přípravky se musí před podáním vizuálně zkontrolovat, zda nejsou přítomny pevné částice nebo není změněná barva. Jakýkoli zbytek roztoku nesmí být uchováván pro další použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}
< {tel} >

<{fax}>
<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se na národní úrovni]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplní se na národní úrovni]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[Doplní se na národní úrovni]

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

<Léčivý přípravek obsahující aprotinin>
infuzní roztok

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám začnete být tento přípravek podáván, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře/chirurga, který Vám bude <léčivý přípravek obsahující aprotinin> podávat.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je <léčivý přípravek obsahující aprotinin> a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám začne být <léčivý přípravek obsahující aprotinin> podáván
3. Jak se <léčivý přípravek obsahující aprotinin> používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak <léčivý přípravek obsahující aprotinin> uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je <léčivý přípravek obsahující aprotinin> aprotinin a k čemu se používá

<Léčivý přípravek obsahující aprotinin> náleží do skupiny léčivých přípravků, které se nazývají antifibrinolytika, tj. léčivé přípravky zabraňující ztrátám krve.

<Léčivý přípravek obsahující aprotinin> pomáhá snižovat ztrátu krve během a po operaci srdce. Používá se rovněž ke snížení potřeby krevních transfuzí během a po operaci srdce. Váš lékař/chirurg rozhodne, zda bude léčba <léčivým přípravkem obsahujícím aprotinin> pro Vás přínosná, protože u Vás je zvýšené riziko velké ztráty krve při provádění srdečního bypassu při použití mimotělního oběhu pomocí umělých plic a srdce.

Váš lékař Vám podá aprotinin po pečlivém zvážení přínosů a rizik a dostupnosti alternativní léčby.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám začne být <léčivý přípravek obsahující aprotinin> podáván

Přípravek <léčivý přípravek obsahující aprotinin> Vám nesmí být podán

- jestliže jste **alergický(á) na <léčivý přípravek obsahující aprotinin>** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže Váš test **na aprotinin-specifické IgG protilátky je pozitivní**. To ukazuje, že u Vás existuje zvýšené riziko alergických reakcí na <léčivý přípravek obsahující aprotinin>.
- jestliže testování na aprotinin specifické IgG protilátky není před léčbou možné a byl(a) jste nebo se domníváte, že jste byl(a) léčen(a) <léčivým přípravkem obsahujícím aprotinin> v průběhu posledních 12 měsíců.

Upozornění a opatření

Před použitím <léčivého přípravku obsahujícího aprotinin> se porad'te se svým lékařem.

Informujte svého lékaře/lékařky, pokud se Vás něco z níže uvedeného týká, aby se mohl/a rozhodnout, zda je <léčivý přípravek obsahující aprotinin> pro Vás vhodný:

- **Vaše ledviny nepracují správně.** Jestliže máte problémy s ledvinami, <léčivý přípravek obsahující aprotinin> se používá pouze tehdy, jestliže Váš lékař/chirurg předpokládá, že pro Vás bude přínosem.

- **V průběhu posledních 12 měsíců jste byl(a) léčen(a) nebo se domníváte, že jste byl(a) léčen (a) aprotininem nebo fibrinovými lepidly obsahujícími aprotinin.**

Jestliže se Vás cokoli týká, rozhodne Vás lékař, zda je pro Vás <léčivý přípravek obsahující aprotinin> vhodný nebo není.

<Léčivý přípravek obsahující aprotinin> Vám bude podán pouze po **provedení krevních testů**, které prokáží, zda je přípravek pro Vás vhodný (např. správný výsledek testu na aprotinin-specifické IgG protilátky). Pokud testování není v pořádku, budou pro Vás vhodnější jiné léčivé přípravky.

Budete neustále sledován(a) ohledně výskytu alergických reakcí na tento léčivý přípravek a Váš lékař/chirurg nasadí okamžitou léčbu příznaků, které se u Vás objeví. Během léčby < léčivým přípravkem obsahujícím aprotinin> musí být vždy k dispozici standardní urgentní léčba pro případ závažných alergických reakcí.

Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost <léčivého přípravku obsahujícího aprotinin> u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena.

Další léčivé přípravky a <léčivý přípravek obsahující aprotinin>

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Svého lékaře informujte zejména o:

- léčivých přípravcích, které rozpouští krevní sraženiny, jako je například streptokináza, urokináza, altepláza (r-tPA)
- aminoglykosidech (antibiotika, léčivé přípravky k léčbě infekcí)

Doporučuje se, aby lékař/chirurg během operace a po operaci podával k <léčivému přípravku obsahujícímu aprotinin> ještě heparin (léčivý přípravek k prevenci srážení krve). Váš lékař rozhodne o dávce heparinu na základě výsledků Vašich krevních testů.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám začne být tento přípravek podáván. <Léčivý přípravek obsahující aprotinin> se během těhotenství nebo kojení používá pouze tehdy, jestliže Váš lékař/operátor vyhodnotil, že pro Vás bude přínosem. Váš lékař s Vámi probere všechna rizika a přínosy spojené s užíváním tohoto přípravku.

3. Jak se přípravek <léčivý přípravek obsahující aprotinin> používá

Pro dospělé pacienty se doporučují následující režim dávkování:

Před začátkem operace dostanete malé množství <léčivého přípravku obsahujícího aprotinin> (1 ml), aby se zjistilo, zda nejste alergický(á) na <léčivý přípravek obsahující aprotinin>. Patnáct (15) minut před podáním testovací dávky < léčivého přípravku obsahujícího aprotinin> je možné podat léčivé přípravky k prevenci příznaků alergie (H₁-antagonisty a H₂-antagonisty).

Jestliže se příznaky alergie neobjeví, budete dostávat 100-200 ml <léčivého přípravku obsahujícího aprotinin> po dobu 20 až 30 minut, potom 25-50 ml za hodinu (max. 5-10 ml/min) až do skončení operace.

Obecně lze říci, že nedostanete více než 700 ml <léčivého přípravku obsahujícího aprotinin> v jedné době.

Pro starší pacienty a pacienty se špatnou funkcí ledvin není stanovena žádná úprava dávkování.

<Léčivý přípravek obsahující aprotinin> Vám bude obvykle podáván v poloze vleže pomalou injekcí nebo infúzí (kapačkou) pomocí katétru do velké žíly.

Jestliže Vám bylo podáno více <léčivého přípravku obsahujícího aprotinin>, než je doporučená dávka

K dispozici není žádná specifická látka, která by neutralizovala účinek <léčivého přípravku obsahujícího aprotinin>.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U pacientů, kteří dostali <léčivý přípravek obsahující aprotinin> poprvé, jsou alergické reakce vzácné, avšak u pacientů, kteří dostali <léčivý přípravek obsahující aprotinin> více než jedenkrát, je pravděpodobnost alergické reakce vyšší. Příznaky alergické reakce mohou zahrnovat:

- **obtíže při dýchání**
- **snížení krevního tlaku**
- **svědění, vyrážku, kopřivku**
- **nevolnost**

Jestliže se kterákoli z těchto reakcí projeví během podávání <léčivého přípravku obsahujícího aprotinin>, Váš lékař/chirurg léčbu tímto přípravkem okamžitě ukončí.

Další nežádoucí účinky:

Méně časté: mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů

- bolest na hrudi (*ischémie myokardu, koronární okluze/trombóza*), srdeční záchvat (*infarkt myokardu*)
- průnik srdeční tekutiny do okolní tělní dutiny (*perikardiální efuze*)
- krevní sraženina (*trombóza*)
- porucha funkce ledvin (*akutní selhání ledvin, renální tubulární nekróza*)
- snížené množství moči oproti normálnímu stavu

Vzácné: mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 pacientů

- krevní sraženina v krevních cévách (*arteriích*)
- závažná alergická reakce (*anafylaktická/anafylaktoidní reakce*)

Velmi vzácné: mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 pacientů

- otok v místě nebo kolem místa injikované kůže (reakce v místě vpichu injekce nebo infuze, (*trombo-)* flebitida v místě podání infuze)
- krevní sraženina v plicích (*plicní embolie*)
- závažné srážení krve mající za následek poškození tkáně a krvácení (*diseminovaná intravaskulární koagulace*)
- neschopnost srážení krve nebo normální koagulace (*koagulopatie*)
- závažný alergický šok (*anafylaktický šok*), který může být život ohrožující

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak <léčivý přípravek obsahující aprotinin> uchovávat

[Doplň se na národní úrovni]

6. Obsah balení a další informace

Co <léčivý přípravek obsahující aprotinin> obsahuje

[Doplň se na národní úrovni]

Jak léčivý přípravek obsahující aprotinin vypadá a co obsahuje toto balení

[Doplň se na národní úrovni]

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}> <{měsíc RRRR}>

[Doplní se na národní úrovni]